

# CUSTO-BENEFÍCIO DA IMUNONUTRIÇÃO PERIOPERATÓRIA EM CIRURGIA ONCOLÓGICA DO TRATO GASTROINTESTINAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

*Cost-effectiveness of perioperative immunonutrition in gastrointestinal oncologic surgery: a systematic review*

Audrey Machado dos REIS<sup>1</sup>, Geórgia Brum KABKE<sup>2</sup>, Ana Valéria Gonçalves FRUCHTENICHT<sup>2</sup>,  
Taiane Dias BARREIRO<sup>2</sup>, Luis Fernando MOREIRA<sup>2</sup>

Trabalho realizado na <sup>1</sup>Residência Integrada Multiprofissional em Saúde em Adulto Crítico e <sup>2</sup>Programa de Pós-Graduação em Cirurgia, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e Hospital de Clínicas de Porto Alegre Porto alegre, RS, Brasil.

**DESCRITORES:** Immunonutrition. Oncologic gastrointestinal surgery. Cost-effectiveness.

## Correspondência:

Luis F. Moreira  
Email: lufmoreira@hcpa.ufrgs.br

Fonte de financiamento: não há  
Conflito de interesses: não há

Recebido para publicação: 16/06/2015  
Aceito para publicação: 15/12/2016

**HEADINGS** - Imunonutrição. Cirurgia oncológica gastrointestinal. Custo-benefício.

**RESUMO - Introdução:** Custos, tempo de hospitalização e morbidade estão frequentemente aumentados na presença de infecções e outras complicações decorrentes de procedimentos cirúrgicos para o câncer gastrointestinal. Recentemente, a melhora de mecanismos de defesa do hospedeiro tem se tornado um alvo de interesse. Nutrição adequada está fortemente relacionada com competência imune e redução de infecções. Imunonutrição objetiva a melhora da imunidade, principalmente para manutenção de linfócitos-T e outras defesas. **Objetivo:** Avaliar a imunonutrição em pacientes oncológicos que são operados por doenças do aparelho digestivo e avaliar a relação custo-eficácia desta suplementação. **Métodos:** Revisão sistemática da literatura baseada nas bases de dados PubMed, Lilacs e SciELO. A busca foi realizada com combinação de descritores em inglês e português relacionados ao tema da revisão: [immunonutrition, arginine, omega-3, nucleotides] combinado com [costs, cost-effective, cost-effectiveness] e [gastrointestinal cancer surgery, oesophageal, gastric or pancreatic surgery]. Para análise de custos, moedas usadas nos artigos foram todas convertidas para dólar americano. Seis estudos randomizados prospectivos foram incluídos nesta revisão. **Conclusão:** O custo-benefício foi positivo na maioria dos estudos, sugerindo que este tipo de dieta reduz significativamente os custos hospitalares nos países do hemisfério norte. Contudo, estudos similares de custo-benefício devem ser realizados para definir o real custo-benefício em nosso meio.

**ABSTRACT - Introduction:** Costs, length of hospital staying and morbidity are frequently and significantly increased as a result of infections and other complications following surgical procedure for gastrointestinal tract cancer. Recently, improving host defence mechanisms have become a target of interest. Immunonutrition aims at improving immunity, most likely providing key nutrients to maintain T-lymphocyte and other host defence. **Aim:** To evaluate the immunonutrition in cancer patients who are operated by digestive diseases and assess the cost-effectiveness of this supplementation. **Methods:** This study consisted of a systematic review of the literature based on reference analyses retrieved from current databases such as PubMed, Lilacs and SciELO. The search strategy was defined by terms related to immunonutrition [immunonutrition, arginine, omega-3 and nucleotides] in combination with [costs, cost-effective and cost-effectiveness] as well as [gastrointestinal cancer surgery, oesophageal, gastric or pancreatic surgery] in English, Portuguese or Spanish language. For cost analyses, currencies used in the manuscripts were all converted to American dollars (US\$) in order to uniform and facilitate comparison. Six prospective randomized studies were included in this review. **Conclusion:** The cost-effectiveness was positive in most of studies, demonstrating that this diet can significantly reduce hospital costs in the North hemisphere. However, similar studies needed to be carried to determine such results among us.

## INTRODUÇÃO

Recentemente, a relação entre as taxas de infecção e tempo de permanência hospitalar (TPH) tem aumentado. Os procedimentos cirúrgicos envolvendo órgãos viscerais são, em especial, de alto risco para o paciente. A imunidade é comprometida devido à reperfusão e isquemia tecidual causada pelo estresse associado à transfusão de sangue e hemorragia<sup>21</sup>.

Além disso, os custos, o TPH e a morbidade são frequentemente e significativamente aumentados em decorrência de infecções e outras complicações do câncer de trato gastrointestinal (TGI) e de cabeça e pescoço<sup>2,16</sup>. Infecção da ferida, abscesso abdominal, pneumonia e infecções do trato urinário são consideradas complicações infecciosas pós-operatórias. Outras complicações importantes incluem: anastomose, injúria renal aguda e eventos cardiovasculares<sup>2</sup>. Normalmente, as políticas utilizadas para reduzir e prevenir complicações pós-operatórias focam na erradicação do patógeno através da profilaxia perioperatória com antibiótico, redução de trauma cirúrgico, contaminação intraoperatória e melhora no ambiente hospitalar<sup>20</sup>.

A otimização de mecanismos de defesa do hospedeiro tornou-se um alvo de interesse recente. Nutrição adequada é fortemente ligada à competência imunológica e redução de riscos para infecções<sup>4,14</sup>. Imunonutrição é composta por ácidos graxos ômega-3 ( $\omega$ -3), arginina e nucleotídeos com o objetivo de promover a imunidade, proporcionando nutrientes essenciais que realizam manutenção de linfócitos T e de outras defesas do hospedeiro<sup>5,13</sup>.

O objetivo desta revisão sistemática foi avaliar imunonutrição para pacientes oncológicos que são submetidos à cirurgia de TGI e avaliar a relação custo-benefício desta suplementação.

## MÉTODOS

O estudo consistiu em uma revisão sistemática da literatura com base em referências encontradas em bancos de dados atuais: PubMed, Lilacs e SciELO. A estratégia de busca foi definida por termos relacionados com imunonutrição (imunonutrição, arginina, ômega-3 e nucleotídeos) em combinação com custos hospitalares (custos, relação custo-benefício e custo-efetividade), bem como pacientes oncológicos submetidos à cirurgia de TGI (cirurgia de câncer gastrointestinal, esofágica, gástrica ou pancreática).

SciELO e Lilacs não forneceram artigos. Um total de 59 publicações foram encontradas em uma primeira busca. Os estudos incluídos na pesquisa foram os realizados em adultos e de idioma inglês ou português. Nenhum artigo em português foi encontrado. Também foram excluídos revisões, metanálises, comunicações breves, artigos indisponível na versão completa e/ou métodos confusos.

Dos 59 artigos, 43 (73%) foram excluídos, pois eram duplicados. Além disso, quatro (7%) artigos eram revisões, três (5%) metanálises, um foi realizado exclusivamente com crianças (2%), um possuía métodos confusos de avaliação de custos (1,7%), e um (1,7%) tinha o tema distinto do procurado.

Para análise de custos, foi necessário converter as moedas ao dólar norte-americano, a fim de uniformizar e facilitar a comparação. Para este fim foi considerado o primeiro dia do mês e ano em que o artigo foi submetido ou publicado. Todas as moedas tiveram os valores de custo atualizados no dia 1º de novembro de 2014, conforme calculado pelo website do Banco Central Europeu<sup>6</sup>. Dois trabalhos tiveram Marco Alemão como moeda<sup>17,18</sup>, um possuía Yuan Renminbi Chinês<sup>23</sup> e os restantes utilizaram o Euro. Em apenas um artigo a data de publicação não permitiu conversão de moeda<sup>18</sup>. Os detalhes são apresentados na Tabela 1.

## RESULTADOS

Seis estudos prospectivos randomizados foram incluídos nesta revisão e estão resumidos na Tabela 2. Os cânceres de TGI analisados foram: câncer de TGI em geral (n=3), câncer de cólon ou retal (n=1), câncer de TGI superior (n=1) e gástrico (n=1). Em todos os artigos foram utilizado  $\omega$ -3. Arginina e RNA foram usados como suplementos em quatro estudos e a suplementação de glutamina foi usada em apenas um. A suplementação foi realizada pela via parenteral (n=2), oral (n=3), apenas casos no pré-operatório, ou enteral (n=4). A Tabela 3 apresenta as características mais detalhadas da população estudada, tais como tamanho da amostra, média de idade e gênero.

O estado nutricional é descrito na Tabela 4. A albumina, pré-albumina e perda de peso foram escolhidos em três estudos para definir o estado nutricional. Índice de massa corporal (IMC) e Índice de Risco Nutricional foram observados em dois. Um estudo selecionou apenas pacientes bem nutridos<sup>3</sup>; os outros não selecionaram a amostra pelo estado nutricional. Zhu *et al.*<sup>23</sup> selecionou apenas idosos (65-85 anos), que tinham IMC

entre 18,5–25,0 kg/m<sup>2</sup>. Klek *et al.*<sup>11</sup> classificou indivíduos entre “bem nutridos” e “menos nutridos”, e os distribuiu igualmente nos grupos.

### Redução de complicações

Em geral, os estudos encontraram redução de complicações em todos os grupos que receberam algum tipo de imunonutriente. Cinco dos artigos mostraram diferença estatisticamente significativa em complicações<sup>3,7,17,18,23</sup>. Por outro lado, considerando admissões em Unidade de Terapia Intensiva, dois estudos não apresentaram qualquer proteção com a suplementação<sup>3,7</sup>.

Braga *et al.*<sup>2</sup> referiram que com a suplementação de arginina, RNA e  $\omega$ -3 houve diminuição significativa no número de doentes que desenvolveram infecções pós-operatórias em ambos os grupos de tratamento que receberam as dietas imunomoduladoras quando comparado com o grupo controle. Embora as complicações não fossem isoladamente analisadas por grupos, eles as classificaram como complicações maiores (infecções) ou menores (não infecções). Ambas as complicações foram reduzidas nos grupos com pacientes que receberam imunonutrição. Houve 42 complicações maiores (18 no grupo controle, 10 e 14, no pré-operatório e no grupo perioperatório, respectivamente) e 157 complicações menores (67 no grupo controle, 44 no pré-operatório e 46 no perioperatório). Oito pacientes foram transferidos para a UTI (quatro no grupo perioperatório, três no controle e um no pré-operatório).

Gianotti *et al.*<sup>7</sup> suplementaram arginina, RNA e  $\omega$ -3. Os autores demonstraram que o número de complicações foi significativamente inferior (exceto peritonite) no grupo intervenção; sendo observado menos anastomose e pneumonia. Dois e três pacientes com e sem intervenção, respectivamente, foram enviados para cuidados intensivos. Os mesmos imunonutrientes foram analisados em outro estudo randomizado, onde 18% dos pacientes com câncer de TGI apresentaram complicações pós-operatórias. Após o 3º pós-operatórias, o número de doentes que desenvolveram complicações foi significativamente menor no grupo tratado do que no grupo controle. Além disso, o número que teve complicações tardias era sugestivamente menor no grupo tratado quando comparado com o não-tratado<sup>18</sup>.

Pacientes com câncer de TGI superior foram observados em um estudo utilizando arginina, RNA e  $\omega$ -3 combinados. Ocorreu total de cinco óbitos, três no grupo que recebeu a dieta imunomoduladora e dois fórmula padrão. As causas de óbito no grupo de tratamento foram síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS; n=2) e infarto do miocárdio (n=1). Dois pacientes elegíveis que receberam dieta padrão morreram por causa de complicações cardiopulmonares. O número de pacientes com complicações diminuiu claramente no 4º dia sob imunonutrição, já o número de pacientes com complicações no grupo controle permaneceu quase inalterado até o dia 7 do pós-operatório. Entre 77 pacientes elegíveis, 17 e 24 do grupo com intervenção e do grupo não suplementado, respectivamente, experimentaram complicações pós-operatórias. Além disso, as complicações tardias foram mais observadas no grupo controle do que no grupo de tratado (cinco vs. 13 pacientes, p<0,05). No entanto, a prevalência de complicações não foi significativamente reduzida no grupo de dieta suplementada com imunomoduladores em comparação com o controle; 30 vs. 32 casos, respectivamente<sup>17</sup>.

Idosos com câncer do cólon ou reto foram analisados por Zhu *et al.*<sup>23</sup>. Tiveram complicações pós-operatórias oito pacientes do grupo controle (cinco infecções do trato respiratório, uma urológica e duas infecções de ferida) em comparação com quatro no grupo de tratamento que receberam óleo de peixe (três infecções do trato respiratório e uma infecção de ferida) (p>0,05). Além disso, o óleo de peixe reduziu significativamente a incidência de SIRS (p<0,05). Os ácidos graxos ômega-3 foram também observados no estudo de Klek *et al.*<sup>11</sup> e pneumonia foi mais frequentemente observada no grupo controle, mas não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de

**TABELA 1 - Detalhes da conversão de moedas**

Autor, ano	Moeda	Data do Artigo	Taxa de Câmbio do Euro
Senkal M et al., 1999	MA	Dezembro 1999	€1 = 1.9558 DM €1 = 1.0091 US\$
Gianotti L et al., 2000	Euro	Setembro 2000	€1 = 0.8902 US\$
Kłek S et al., 2005	Euro	Abril 2005	€1 = 1.2959 US\$
Braga M et al., 2005	Euro	Julho 2004	€1 = 1.2168 US\$
Zhu M et al., 2012	YRC	Janeiro 2012	€1 = 8.1588 RMB €1 = 1.2939 US\$

MA=Marco Alemão; YRC= Yuan Renminbi Chinês

**TABELA 5 – Custo da dieta suplementada**

Autor, ano;	Custo da dieta	
	Grupo Controle	Grupo Intervenção
Braga M et al., 2005	4146 US\$41 US\$ por paciente	17922 US\$ 176 US\$ por paciente
Zhu M et al., 2012	407 ±70 US\$	638 ±49 (<0.01) US\$
Senkal M et al., 1999	25 US\$ por paciente	179 US\$ por paciente
Gianotti L et al., 2000	91 US\$ per paciente (intenção de tratar) 101 US\$ per paciente (core análise)	309 US\$ por paciente (intenção de tratar) 348 US\$ por paciente (core análise)
Kłek S et al., 2005	Não Avaliado	8,668 US\$ (<0.5) 299 US\$ por paciente*

Apenas suplementados com ômega-3\*

**TABELA 2 – Descrição dos estudos**

Autor, Ano, País	Revista, Estudo	Amostra, Tipo de Câncer	Dieta	Administração da dieta	Via da suplementação
Senkal M et al., 1997. Germany	Crit Care Med Prospectivo, randomizado, duplo-cego com análise de custo-comparação retrospectiva.	154 pacientes TGI alto	Grupo intervenção: dieta suplementada com arginina, ômega-3 e RNA Grupo controle: dieta isonitrogenada e isocalórica	Início no 1º dia de PO	Enteral
Senkal M et al., 1999. Germany	Arch Surg. Prospectivo randomizado, duplo-cego.	154 pacientes Câncer de TGI	Grupo intervenção: dieta suplementada com arginina, ômega-3 e RNA Grupo controle: dieta isocalórica	5 dias antes e 5 dias depois da cirurgia	Pré-operação: oral PO: enteral
Gianotti L et al., 2000. Italy	SHOCK Prospectivo randomizado, duplo-cego.	206 pacientes Câncer de TGI	Grupo intervenção: dieta suplementada com arginina, ômega-3 e RNA Grupo controle: dieta isonitrogenada e isocalórica	7 dias antes e 7 dias depois da cirurgia	Pré-operação: oral PO: enteral
Kłek S et al., 2005. Cracow	Acta Chir Belg Prospectivo, randomizado	90 pacientes Câncer de estômago	Grupo controle: dieta básica Grupo B: dieta suplementada com glutamina Grupo C: dieta suplementada com ômega-3	2º ao 9º dia de PO ou até a dieta enteral alcançar 60% de proteína e calorias recomendadas	Parenteral
Braga M et al., 2005. Italy	Nutrition Prospectivo, randomizado e uma análise de custo-comparação retrospectiva	305 pacientes com câncer de TGI bem-nutridos	Dieta suplementada com arginina, ômega-3 e RNA	Grupo do pré-operatório – suplementação 5 dias antes da cirurgia Grupo do perioperatório – idem ao grupo pré-operatório além da dieta suplementada até o 7º dia de PO	Pré-operação: oral PO: enteral
Zhu M et al., 2012. China	Chin Med J. Prospectivo randomizado, duplo-cego.	57 Idosos com IMC de 18,5–25,0 kg/m² Com câncer de cólon ou retal	Grupo intervenção: 0,2 g/Kg ômega-3 e 1,0 g/Kg óleo de soja Grupo controle: 1,2 g/Kg óleo de soja	Ambos os grupos tiveram a suplementação do 1º ao 8º dia de PO	Parenteral

PO=Pós-operatório

**TABELA 4 – Estado nutricional dos pacientes**

Autor, Ano	Estado nutricional	Albumina (g/ml)		Pré-albumina (mg/dl)		Perda de Peso (%)		IMC		Índice de Risco Nutricional	
		Grupo controle (DP)	Grupo intervenção (DP)	Grupo controle (DP)	Grupo intervenção (DP)	Grupo controle (DP)	Grupo intervenção (DP)	Grupo controle (DP)	Grupo intervenção (DP)	Grupo controle (DP)	Grupo intervenção (DP)
Braga M et al., 2005	Pacientes bem nutridos	40 (6.5)	40 (5.6)*	0.2 (0.07)	0.3 (0.08)*	2 (2.7)	2 (2.6)*	NA	NA	NA	NA
Zhu M et al., 2012	Distintos estados nutricionais		NA		NA		NA	23.2 (3.6)	22.9 (3.1)		NA
Kłek S et al., 2005	Distintos estados nutricionais		NA		NA		NA		NA		NA
Senkal M et al., 1999	Distintos estados nutricionais		NA		NA		NA	23.2 (3.6)	22.9 (3.1)	91 (15)	97 (12)
Gianotti L et al., 2000	Distintos estados nutricionais	39 (11)	38 (10)		NA	5 (4.1)	6 (4.2)		NA		NA
Senkal M et al., 1997	Distintos estados nutricionais		NA		NA		NA		NA	98 (1.7)	99 (1.9)

\*=somente grupo pré-operatório; IMC=Índice de Massa Corporal; NA=Não Avaliado; DP= desvio-padrão

**TABELA 3 - Características dos grupos detalhadas**

Autor, ano	Tamanho da Amostra		Idade (anos)		H: M taxa	
	Grupo controle (N=417)	Grupo intervenção (N=438)	Grupo controle (DP)	Grupo intervenção (DP)	Grupo controle	Grupo intervenção
Braga M et al., 2005	102	102*	68.1 (11.7)	69.4 (10.1)*	56:46	50:52*
Zhu M et al., 2012	28	29	70.8 (6.4)	69.8 (10.5)	17:11	16:13
Senkal M et al., 1999	76	78	67.0 (9.0)	64.0 (11.0)	48:30	52:24
Gianotti L et al., 2000	104	102	61.1 (9.5)	60.8 (11.5)	42:62	39:63
Senkal M et al., 1997	77	77	66.3 (1.8)	65.1 (1.5)	NA	NA
Kłek S et al., 2005	30	31 (Grupo B) 29 (Grupo C)	Total da amostra: 61.9		Total da amostra: 51:39	

Grupo B=grupo suplementado com glutamina; Grupo C=grupo suplementado com ômega-3; H:M=Homens:Mulheres; \*=apenas o grupo pré-operatório; DP=desvio-padrão

imunomodulação e controle.

Duas mortes ocorreram em um grupo de intervenção por causa de SIRS<sup>17</sup> enquanto outro estudo observou efeito de prevenção<sup>11</sup>. No entanto, observou-se que o  $\omega$ -3 foi oferecido combinado com arginina, enquanto que no segundo estudo<sup>11</sup> foi encontrada proteção à SIRS quando o  $\omega$ -3 foi oferecido isoladamente. Estudos realizados com doentes críticos apontam que o uso de arginina em pacientes sépticos foi associada a maiores taxas de mortalidade<sup>10,12</sup>, sugerindo que a arginina, aumentando citocinas pró-inflamatórias e óxido nítrico, aumenta a resposta inflamatória devido a efeitos tóxicos. Estes efeitos parecem ser maior em pacientes com infecção grave, sepse ou SIRS<sup>18</sup>. Além disso, o  $\omega$ -3 reduziu significativamente a incidência de SIRS em outros estudos<sup>9,15,22</sup>.

#### Tempo de permanência hospitalar

Todos os estudos que analisaram TPH demonstraram que os pacientes suplementados apresentaram internação mais curta. Zhu *et al.*<sup>23</sup> mostraram que a média (DP) de TPH em grupo de intervenção diminuiu significativamente em comparação ao grupo controle; 12 (4) dias e 15 (6) dias, respectivamente ( $p < 0,05$ ). Senkal *et al.*<sup>17</sup> e Klek *et al.*<sup>11</sup> não encontraram diferenças significativas entre os grupos controle e tratados.

Os pacientes que receberam a suplementação de  $\omega$ -3 tiveram TPH mais curto com média (DP) de 14 (4) dias no hospital quando comparados com aqueles que receberam suplementação de glutamina - 14 (8) dias - e controles - 16 (4) dias. A variação também foi maior para o grupo controle (9-45 dias) quando comparado com o grupo que recebeu  $\omega$ -3 (9 a 42 dias) e glutamina (8 a 41 dias)<sup>11</sup>. Senkal *et al.*<sup>18</sup> suplementaram com  $\omega$ -3, arginina e RNA, e demonstraram que esses pacientes tiveram média (DP) TPH de 5,1 (1,2) dias nos cuidados intensivos vs. 6,8 (1,4) dias para o grupo controle. O total de TPH (DP) foi de 27 (2,3) dias no grupo de dieta suplementada vs. 30,6 (3,1) dias para o controle. A mesma combinação de imunonutrientes foi dada por Braga *et al.*<sup>2</sup> que analisaram separadamente TPH por tipo de câncer em pacientes sem complicações. Os valores médios (DP) TPH para pacientes submetidos à ressecção gastresofágica foram 10,7 (3,9) dias no grupo controle e de 9,9 (4,2) no grupo pré-operatório. Os valores médios (DP) TPH para pacientes submetidos à ressecção pancreática foram 13,8 (6,1) dias no grupo dieta padrão e 12,7 (5,8) dias no grupo pré-operatório. Os valores médios (DP) TPH para pacientes submetidos à ressecção colorretal foram de 8,8 (4,0) dias no grupo controle e 8,4 (3,7) dias no grupo pré-operatório. Estes estudos demonstraram claramente o benefício de suplementação imunomoduladora sobre não suplementação no que diz respeito ao THP.

#### Custo-benefício

Como esperado, os custos dieta suplementada eram superiores aos da dieta padrão para todos os estudos. Os custos de dieta imunomoduladora variaram de US\$ 14 a US\$ 101 por paciente, enquanto os custos de dieta padrão variaram de US\$ 22 por paciente a US\$ 348 por paciente. Estes custos são mostrados na Tabela 5.

Braga *et al.*<sup>2</sup> demonstraram custo de cada complicação baseado em TPH e os recursos utilizados para as principais complicações, onde o maior custo médio foi com sepse (US\$ 16.669), ocorrendo em três pacientes que tiveram os recursos mais caros utilizados (US\$ 15.173). Abscesso abdominal e anastomose tiveram a maior despesa média devido ao TPH prolongado. Para complicações menores, a deiscência de anastomose, que ocorreu em sete pacientes, teve a média de custo mais cara (US\$ 7.740), também principalmente devido ao TPH prolongado. Obstrução intestinal (n=2) apresentou maior custo médio (US\$ 3.340) e embolia pulmonar (n=1) apresentou despesas de US\$ 1940, sendo mais custosos por causa de recursos utilizados. Nenhuma diferença significativa foi encontrada após comparação do custo médio de cada

complicação entre os três grupos de tratamento (suplementação perioperatório ou pré-operatório vs. controle).

Senkal *et al.*<sup>18</sup> constataram que a complicação precoce mais cara foi pneumonia no grupo suplementado (US\$ 6.008), ocorrendo em apenas um caso, enquanto complicações tardias com maiores despesas foram as que necessitaram de cuidados intensivos, pneumonia e sepse (US\$ 21.499) no grupo suplementado (n=6) e pneumonia, anastomose e pancreatite (US\$ 55.226) no grupo controle (n=17); o número de casos e despesas gerais foram elevados em ambos. Os custos para o tratamento de complicações pós-operatórias foram US\$ 497 e US\$ 1.387 por paciente no grupo que recebeu imunonutrição vs. controle, respectivamente. Gianotti *et al.*<sup>7</sup> também descobriram que imunonutrição reduz os custos de complicações. Em sua série, o custo médio total por complicações foi de US\$ 3.874 para o grupo de tratamento, em comparação com US\$ 6.385 no grupo controle. Custos por análise de intenção de tratar também foram significativamente menores no grupo de tratamento (US\$ 2.660) contra US\$ 6.431 para grupo controle ( $p=0,05$ ). Além disso, o total de custos e despesas para o tratamento de complicações pós-operatórias por análise de intenção de tratar foi responsável por US\$ 69.735 vs. 217.104 e US\$ 37,251 vs. US\$ 205,786, respectivamente, para o grupo imunonutrição vs. controle. O tratamento mais caro no grupo suplementado foi peritonite (US\$ 17,978) e pela análise de intenção de tratar (n=1) foi anastomose (n=5), média (DP) de custo de US\$ 5.390 (US\$ 2.591). Anastomose (n=10) também foi o tratamento mais caro de complicações no grupo controle (US\$ 14.038) por ambas as análises.

Ressalta-se que uma análise geral com base em TPH demonstrou que imunonutrição não seria rentável, uma vez que os custos totais atingiram US\$ 10.885 com dieta padrão (controle), US\$ 11.075 com suplementação de glutamina e US\$ 13.672 com de  $\omega$ -3. No entanto, os autores não avaliaram os custos de complicações comprometendo assim a potencialidade da imunonutrição<sup>11</sup>.

A relação custo-benefício foi positiva no estudo de Gianotti *et al.*<sup>7</sup>, que encontraram compensação de custos com imunonutrição em infecções PO, resultando em economia significativa para a tratamento de complicação de US\$ 1.186 e US\$ 1.484 por intenção de tratar e por core análise, respectivamente. Os custos totais de uma análise custo-benefício mostraram economia de US\$ 2.124 por análise de intenção de tratar e de US\$ 2.416 por core análise. Os custos gerais foram US\$ 8.498 no grupo de tratamento vs. US\$ 12.060 no grupo controle, gerando economia de US\$ 3.562 a favor da imunonutrição.

O estudo mais recente<sup>23</sup> sobre custo-benefício não encontrou diferença estatisticamente significativa no total de custos de cuidados médicos (nutricionais, além de não nutricionais) entre casos suplementados e não suplementados (US\$ 6.030 vs. US\$ 6.021). Por outro lado, embora Senkal *et al.*<sup>18</sup> não tenham encontrado diferença estatisticamente significativa nos custos de tratamento médio por paciente, eles demonstram economia de 32% em custos gerais de complicações analisadas. Mais tarde (1999), no entanto, esses autores mostraram economia de US\$ 1.439 por paciente com relação custo-benefício também favorecendo imunonutrição, demonstrando que os custos totais do grupo suplementado eram quase um terço (US\$ 75.857) dos custos do controle (US\$ 206.099).

Além disso, Braga *et al.*<sup>2</sup> também relataram economia dos custos totais de US\$ 176.780 para os casos que receberam imunonutrição que tiveram pós-operatório favorável. A relação custo-benefício por paciente foi de US\$ 2.280 no grupo pré-operatório e US\$ 3.799 no grupo convencional, isto é, economia US\$ 1.519 ( $p=0,04$ ); e quando a análise foi limitada a casos com complicações por infecção a relação custo-benefício foi significativamente maior no grupo pré-operatório suplementado com dieta, em comparação com o grupo de dieta padrão (US\$ 2.990 vs. US\$ 956;  $p=0,01$ ). Esta tendência, no entanto, não foi observada com casos com complicações não infecciosas, não

havendo diferença estatisticamente significativa.

Um ensaio clínico randomizado excluído desta revisão concluiu que para pacientes desnutridos o uso desta abordagem nutricional parecia ser mais clinicamente benéfica do que apenas a intervenção pré-operatória<sup>1</sup>. Apenas um estudo incluiu somente pacientes bem nutridos. Foi demonstrado que imunonutrição pré-operatória é suficiente para ser clinicamente e economicamente favorável. Isto ocorre porque pacientes desnutridos têm necessidades de energia e nitrogênio aumentados e resposta imunológica diminuída. Assim, a administração prolongada de imunonutrientes pode ser indicada<sup>3</sup>.

A presente revisão sistemática mostrou que existem grandes vantagens na utilização de dieta com imunonutrientes, embora a sua relação custo-benefício ainda seja vista com certo ceticismo e cautela. Embora esta análise incluísse um pequeno número de estudos, que tornam interpretações mais amplas e difíceis, avaliou manuscritos com bom número de casos (n=417) e controles (n=438), em que foram apresentados resultados consistentes, por exemplo, imunonutrição como redutora de TPH e taxas de complicações, gerando diminuição significativa nas despesas gerais.

Para a análise econômica, algumas limitações podem ter influenciado parcialmente os resultados, uma vez que os custos de artigos mais antigos devem ter sido subestimados economicamente e, em alguns casos, os artigos não informaram precisamente a data de análise de custos. Além disso, os parâmetros econômicos utilizados podem se diferenciar em cada instituição devido à diferença de sistema de faturamento do hospital e formas de reembolso<sup>3</sup> e, portanto, mais estudos sobre a relação custo-benefício precisam ser realizados. No Brasil, como sabemos, não há dados reais sobre custo-benefício da imunonutrição<sup>8</sup>, os quais pretende-se preencher com um estudo em curso sobre imunomodulação em tumores do trato gastrointestinal alto.

## CONCLUSÃO

Imunonutrição reduz complicações e TPH, talvez com a exceção de admissões de cuidados intensivos e mortes. O custo-benefício foi positivo em todos os estudos e a economia foi significativa na maioria dos trabalhos, mostrando que esta abordagem pode ser válida. Apesar disto, a validação externa dos resultados não pode ser aplicada a qualquer região devido às diferenças entre os sistemas de saúde, sistema de faturamento e moedas de país para país.

## REFERÊNCIAS

- Braga M, Gianotti L, Nespoli L, Radaelli G, Di Carlo V. Nutritional approach in malnourished patients: a prospective randomized clinical trial. *Arch Surg* 2002; 137(2): 174-80.
- Braga M, Gianotti L. Preoperative immunonutrition: cost-benefit analysis. *JPEN* 2005; 29 (1) suppl.: S57-S61.
- Braga M, Luca G, Vignali A, Schmid A, Luca N, Di Carlo V. Hospital resources consumed for surgical morbidity: effects of preoperative arginine and w-3 fatty acid supplementation on costs. *Nutrition* 2005; 21: 1078-86.
- Cerantola Y, Hübner M, Grass F, Demartines N, Schäfer M. Immunonutrition in gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 2011;98 (1):37-48.
- Drover JW, Dhaliwal R, Weitzel L, Wischmeyer PE, Ochoa JB, Heyland DK: Perioperative use of arginine-supplemented diets: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Surg* 2011; 212(3): 385-99.
- European Central Bank. Statistical Data Warehouse [Internet]. Available at: <http://sdw.ecb.europa.eu/> (accessed in 15th Nov., 2014).
- Gianotti L, Braga M, Frei A, Greiner R, Di Carlo V. Health care resources consumed to treat postoperative infections: Cost saving by perioperative immunonutrition. *SHOCK* 2000; 14(3): 325-30.
- Guimarães R. Light and shadow in the Brazilian graduated studies system in health. *Cad Saúde Pública* 2014;30 (8):1591-97.
- Heller A, Koch T. Immunonutrition with omega-3-fatty acids. Are new anti-inflammatory strategies in sight? *Zentralbl Chir* 2000; 125(2): 123-36.
- Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN* 2003; 27(5): 355-73.
- Klek S, Kulig J, Szczepanik AM, Jedrys J, Kolodziejczyk P. The clinical value of parenteral immunonutrition in surgical patients. *Acta Chir Belg* 2005; 105: 175-79.
- Kreymann K, Berger M, Deutz N, Hiesmays M, Jolliet P, Kazandjiev G et al. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: intensive care. *Clin Nutr* 2006; 25(2): 210-23.
- Marik PE, Zaloga GP: Immunonutrition in high-risk surgical patients: a systematic review and analysis of the literature. *JPEN* 2010; 34(4): 378-86.
- Marimuthu K, Varadhan KK, Ljungqvist O, Lobo DN. A meta-analysis of the effect of combinations of immune modulating nutrients on outcome in patients undergoing major open gastrointestinal surgery. *Ann Surg* 2012; 255(6): 1060-68.
- Okamoto Y, Okano K, Izuishi K, Usuki H, Wakabayashi H, Suzuki Y. Attenuation of the systemic inflammatory response and infectious complications after gastrectomy with preoperative oral arginine and omega-3 fatty acids supplemented immunonutrition. *World J Surg* 2009; 33(9): 1815-21.
- Procter LD, Davenport DL, Bernard AC, Zwischenberger JB: General surgical operative duration is associated with increased risk-adjusted infectious complication rates and length of hospital stay. *J Am Coll Surg* 2010; 210(1): 60-65.
- Senkal M, Mumme A, Eickhoff U, Geier B, Spath G, Wulfert D et al. Early postoperative enteral immunonutrition: Clinical outcome and cost-comparison analysis in surgical patients. *Crit Care Med* 1997;25(9):1489-96.
- Senkal M, Zumtobel V, Bauer KH, Marpe B, Wolfram G, Frei A et al. Outcome and cost-effectiveness of perioperative enteral immunonutrition in patients undergoing elective upper gastrointestinal tract surgery. *Arch Surg* 1999; 134: 1309-16.
- Stechmiller JK, Childress B, Porter T. Arginine immunonutrition in critically ill patients: a clinical dilemma. *Am J Crit Care* 2004; 13(1): 17-23.
- Steiner C, Elixhauser A, Schnaier J. The healthcare cost and utilization project: an overview. *Eff Clin Pract* 2002; 5(3): 143-51.
- Waitzberg DL, Saito H, Plank LD, Jamieson GG, Jagannath P, Hwang T-L, et al. Postsurgical infections are reduced with specialized nutrition support. *World J Surg* 2006; 30(8): 1592-1604.
- Xiong J, Zhu S, Zhou Y, Wu H, Wang C. Regulation of omega-3 fish oil emulsion on the SIRS during the initial stage of severe acute pancreatitis. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2009; 29(2): 35-38.
- Zhu M, Tang D, Hou J, Wei J, Hua B, Sun J et al. Impact of fish oil enriched total parenteral nutrition on elderly patients after colorectal cancer surgery. *Chin Med J* 2012; 125(2): 178-81 (English abstract).