Luciana Maria Fioretto

Terapia Nutricional Perioperatória em Pacientes Submetidos à Hepatectomia devido Carcinoma Hepatocelular (CHC): Revisão Sistemática de Ensaios Clínicos Randomizados

Botucatu/SP

2014

Luciana Maria Fioretto

Terapia Nutricional Perioperatória em Pacientes Submetidos à Hepatectomia devido Carcinoma Hepatocelular (CHC): Revisão Sistemática de Ensaios Clínicos Randomizados

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Bases Gerais da Cirurgia

Orientador: Prof. Dr. Rogério Saad Hossne
Co-orientadores: Prof. Dr. Juan Carlos Llanos
Profa. Dra Regina Paolucci El Dib

Botucatu
2014

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE - CRB 8/5651

Fioretto, Luciana Maria.
Terapia nutricional perioperatória em pacientes submetidos a hepatectomia devido carcinoma hepatocelular (CHC) : revisao sistematica de ensaios clinicos randomizados / Luciana Maria Fioretto. - Botucatu, 2013

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Rogerio Saad Hossne
Coorientador: Juan Carlos Llanos
Coorientador: Regina Paolucci El Dib
Capes: 40500004

1. Hepatectomia. 2. Fígado - Câncer - Cirurgia. 3. Nutrição - Avaliação.. 4. Ensaios clínicos.

Palavras-chave: Carcinoma hepatocelular; Ensaio clinico randomizado; Hepatectomia; Revisão sistemática; Terapia nutricional perioperatória.

Luciana Maria Fioretto

Terapia Nutricional Perioperatória em Pacientes Submetidos à Hepatectomia devido Carcinoma Hepatocelular (CHC): Revisão Sistemática de Ensaios Clínicos Randomizados

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Bases Gerais da Cirurgia.

Orientador:	Prof. Dr. Rogério Saad Hossne
Co-orientadores:	Prof. Dr. Juan Carlos Llanos
	Profa. Dra. Regina Paolucci El Dib

Comissão examinadora

_____

Prof(a). Dr(a).....

Universidade.....

_____

Prof(a). Dr(a).....

Universidade.....

_____

Prof(a). Dr(a).....

Universidade.....

_____

Botucatu, _____ de _____de_____.

Dedico este trabalho a minha família, que me apoia e fortalece a todo momento, em especial a minha mãe Ângela, minha irmã Daniela e minha avó Ignez, que representam o amor presente em minha vida, pois juntas enfrentamos as batalhas.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus, nosso Senhor, fonte de toda sabedoria, por mais esta etapa realizada.

Ao meu pai, José Batista Fioretto (in memorian), apesar de não estar fisicamente mais presente entre nós, por ter me ensinado a levar a vida de uma maneira menos agitada e a dar valor a pequenas coisas. Tenho certeza que se estivesse vivo estaria muito orgulhoso dessa minha conquista.

A minha mãe, companheira de todas as horas, pela paciência e dedicação.

Ao meu orientador e co-orientadores, pela disponibilidade e disposição em ensinar, pela amizade e confiança em mim depositadas durante a realização do trabalho.

As bibliotecárias Marluci Betini, Darcila de Fátima Bozoni, Diva Aparecida Luvizuto Gasperini Rodrigues e Enilze de Souza Nogueira Volpato pela dedicação em me auxiliar na estratégia de busca e procura dos artigos que foram imprescindíveis para realização da minha dissertação.

A minha prima Carolina Reigada Montoya, pela colaboração, orientação e auxílio na finalização do trabalho.

A Daniela Salate Biagioni Vulcano, pelo incentivo ao meu aprimoramento profissional e por indicar um orientador.

“Nunca desista de um sonho por causa do
tempo que levará para concretizá-lo.
O tempo passará de todo jeito.”

Earl Nightingale

Resumo

Contexto: A hepatectomia é uma cirurgia indicada para pacientes com carcinoma hepatocelular em estadios iniciais, tendo seus resultados e complicações relacionadas com o estado nutricional pré-operatório do paciente. Desta maneira, inúmeras propostas de terapia nutricional perioperatória surgiram com o objetivo de diminuir as complicações pós-operatórias, tempo de internação e mortalidade. **Objetivo:** Avaliar a efetividade e segurança da terapia nutricional como parte do cuidado perioperatório em pacientes com carcinoma hepatocelular submetidos à hepatectomia, quando comparada a uma alimentação padrão/convencional, na diminuição da mortalidade. **Tipo de estudo:** Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e quase randomizados. **Estratégia de busca:** As seguintes bases de dados foram pesquisadas: Pubmed, CENTRAL, Embase e Lilacs. A data da última busca foi 17 de março de 2013. **Critério para a seleção dos estudos:** Foram incluídos ensaios clínicos que avaliaram terapia nutricional perioperatória em pacientes com carcinoma hepatocelular submetidos à hepatectomia na diminuição da mortalidade. **Análise e coleta de dados:** Dois revisores selecionaram independentemente os estudos relevantes, avaliaram a qualidade metodológica e extraíram os dados dos estudos. **Resultados:** Foram incluídos dois ensaios clínicos randomizados para análise qualitativa e um para análise quantitativa e representação de metanálise. Os resultados analisados foram mortalidade operatória e morbidade hospitalar, como desfechos primários, e parâmetros antropométricos, bioquímicos e imunológicos, como secundários. Não houve diferença estatisticamente significante entre os grupos nutrição perioperatória e controle (risco relativo (RR) 0,52; intervalo de confiança (IC) 95% 0,19-1,47; p=0,22) quando avaliada a mortalidade operatória. Em relação à morbidade hospitalar houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados (RR 0,62; IC 95% 0,45-0,96; p=0,02). Não houve avaliação dos outros desfechos secundários por falta de dados no artigo original. Após solicitação aos autores não houve resposta até a presente data. **Conclusão:** As evidências na literatura são baixas e de pouca qualidade para determinar a efetividade e segurança da terapia nutricional perioperatória em pacientes com carcinoma hepatocelular submetidos à hepatectomia na diminuição da mortalidade, quando comparada a uma alimentação

padrão/convencional; sendo necessário mais ensaios clínicos para determinar seu real efeito.

Palavras-chave: terapia nutricional perioperatória; carcinoma hepatocelular; hepatectomia; revisão sistemática; ensaio clínico randomizado.

Abstract

Background: Hepatectomy is a surgical procedure indicated for patients with early stage hepatocellular carcinoma, and the results and complications of hepatectomy are related to the preoperative nutritional status of the patient. Thus, numerous perioperative nutritional support proposals to reduce postoperative complications, hospital stays and mortality have emerged. **Objective:** To evaluate the effectiveness and safety of nutrition therapy during perioperative care in reducing mortality rates for hepatocellular carcinoma patients undergoing hepatectomy compared with standard care. **Methods:** A systematic review of randomised clinical trials and quasi-randomised clinical trials was performed. The following electronic databases were searched: Pubmed, CENTRAL, Embase and Lilacs. The last search date was March 17, 2013. **Study selection:** In this study were included clinical trials that evaluated perioperative nutritional support in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy and that presented reduction in mortality rates. **Analyses and data collection:** Two reviewers independently selected the relevant studies and evaluated the quality of the methodology. **Results:** The review included two randomised clinical trials in the qualitative synthesis and one in the quantitative synthesis. The following interventions were analysed: operative mortality, postoperative morbidity, the anthropometrics, biochemical and immunological parameters. No statistical operative mortality differences were observed between the perioperative nutritional and control groups (relative risk (RR) 0,52; confiance interval (CI) 95% 0,19-1,47; p=0,22); however, there was a significant between-group difference in postoperative morbidity, there was significant difference between studied groups (RR 0,62; CI 95% 0,45-0,96; p=0,02). The secondary endpoints were not evaluated because we're not presented on original article, was sent to the author solicitation, unanswered till date. **Conclusion:** There is a little evidence in the literature to indicate the effectiveness and safety of nutrition therapy as part the perioperative care of patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy comnpared to standard of care to reducing mortality rates. Further clinical trials are needed to define the real effects of nutrition therapy as a part of perioperative care in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy.

Key words: Perioperative nutritional support; hepatocellular carcinoma; hepatectomy; systematic review; randomised clinical trial.

Lista de ilustrações

Figura 1 – Sistema de Barcelona para estadiamento clínico em Câncer Hepático (*Barcelona Clinic Liver Cancer Staging System* - BCLC).....26

Figura 2 - Mudanças percentuais após randomização no peso corporal dos pacientes tratados no grupo suplemento e no grupo controle.....35

Figura 3 – Parâmetros laboratoriais pós-operatórios de pacientes tratados no grupo suplemento e no grupo controle.....37

Figura 4 – Circunferência muscular do braço (CMB) de pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) mensurada no período perioperatório.....38

Figura 5 - *Score* SF-36 realizado em pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) no período perioperatório.....38

Figura 6 - Taxas de sobrevivência cumulativa nos grupos suplemento e no grupo controle.....40

Figura 7 – Diferença estatisticamente significativa no uso de insulina total durante 16 horas após ressecção hepática entre grupo suplemento e grupo controle.....41

Figura 8 - Dados de sobrevivência global pós-operatória e taxa de recorrência cumulativa de tumor (%) em pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) no grupo suplemento e no grupo controle.....42

Figura 9 - CMB e peso corporal de pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) tratados no grupo suplemento e no grupo controle.....42

Figura 10 – Fluxograma da estratégia da revisão sistemática.....47

Figura 11 – Fluxograma dos estudos incluídos e excluídos na revisão sistemática..54

Figura 12 - Gráfico de risco de viés: revisão dos julgamentos dos dois estudos incluídos acerca de cada item de risco de viés apresentados como porcentagens...59

Figura 13- Gráfico de risco de viés: revisão dos julgamentos dos dois estudos incluídos acerca de cada item de risco de viés apresentados como porcentagens...60

Figura 14 – Gráfico demonstrativo de metanálise comparando nutrição perioperatória versus grupo controle em relação à mortalidade operatória.....61

Figura 15 - Gráfico demonstrativo de metanálise comparando nutrição perioperatória versus grupo controle em relação à morbidade hospitalar.....63

Figura 16 – Gráfico demonstrativo de metanálise comparando nutrição perioperatória versus grupo controle em relação a complicações sépticas.....65

Figura 17 – Gráfico demonstrativo de metanálise comparando nutrição perioperatória versus grupo controle em relação a outras complicações.....68

Figura 18 – Gráfico demonstrativo de metanálise comparando nutrição perioperatória versus grupo controle em relação à morbidade hospitalar e doença hepática prévia.....72

Figura 19 – Gráfico demonstrativo de metanálise comparando nutrição perioperatória versus grupo controle em relação à morbidade hospitalar e tipo de procedimento cirúrgico.....74

Lista de tabelas

Tabela 1- Estadiamento clínico do carcinoma hepatocelular (CHC) - TNM do *American Joint Committee in Cancer*/*tumor-node-metastasis* (AJCC/TNM).....25

Tabela 2 - Taxas de sobrevivência após ressecção hepática por carcinoma hepatocelular (CHC) em recentes estudos.....28

Tabela 3 - Parâmetros cirúrgicos e desfechos dos pacientes submetidos à ressecção hepática.....39

Tabela 4 – Mortalidade operatória relacionada à doença hepática prévia.....62

Tabela 5 – Mortalidade operatória relacionada ao tipo de procedimento cirúrgico....62

Lista de abreviaturas e siglas

AACR	Aminoácido de Cadeia Ramificada
AJCC/TNM	*American Joint Committee in Cancer*/*tumor-node-metastasis*
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASPEN	Sociedade Americana de Nutrição Parenteral e Enteral
BCAA	*Branched-chain amino acids*
BCLC	*Barcelona Clinic Liver Cancer Staging System*
BP	"*body pain*"- Dor corporal
CENTRAL	*Cochrane Central Register of Controlled Trials*
CEP	Comitê de ética em pesquisa
CHC	Carcinoma hepatocelular
CLT	*Cadaveric liver transplantation*
CMB	Circunferência muscular do braço
DF	Grau de liberdade
DGEM	*German Society for Nutritional Medicine*
ECR	Ensaio clínico randomizado
EMBASE	*Biomedical database*
EPA	Ácido eicosapentaenoico
ESPEN	Sociedade Européia de Nutrição Enteral e Parenteral
GH	Saúde geral
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de massa corporal
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IPE	Injeção percutânea de etanol
IU	Unidade de insulina
JCL	Juan Carlos Llanos
LDLT	*Living-related donor liver transplantation*
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

LMF	Luciana Maria Fioretto
M	Metástase a distância
Mx	Metástase a distância não pode ser avaliada
M0	Ausência de metástase a distância
M1	Metástase a distância
MEDLINE	*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*
MH	Saúde mental
N	Linfonodos regionais
Nx	Linfonodos regionais não avaliados
N0	Não há metástase em linfonodos regionais
N1	Metástase de linfonodos regionais
NA	Não avaliado
NE	Nutrição enteral
NNT	Número necessário para tratar
NP	Nutrição parenteral
NS	Valor não significativo
OMS	Organização Mundial da Saúde
PF	Função física
PO 6D	Seis dias depois da cirurgia
PO 3M	Três meses depois da cirurgia
PO 6M	Seis meses depois da cirurgia
Pre	Antes da cirurgia
PST	*Performance status*
Q	Qui-quadrado
RDC	Regime diferenciado de contratações públicas
RE	Papel emocional
RFA	Ablação por radiofrequência
RP	Papel físico
RSH	Rogério Saad Hossne

Score SF-36	Questionário de qualidade de vida
SF	Função social
SVS/MS	Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde
T	Tumor primário
Tx	Tumor primário não avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
T1	Tumor único sem invasão vascular
T2	Tumor único com invasão vascular ou tumores múltiplos, nenhum > 5cm
T3	Tumores múltiplos >5cm ou tumor envolvendo ramo principal ou veia porta ou artéria hepática
T4	Tumor com invasão direta de órgãos adjacentes
TCM	Triglicerídeo de cadeia média
TGO	Transaminase glutâmico oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico pirúvica
TNE	Terapia nutricional enteral
TNP	Terapia nutricional parenteral
VHC	Vírus da hepatite C
VT	Vitalidade

Lista de símbolos

%	Porcentagem
mmHg	Milímetros de mercúrio
kg/m2	Quilogramas por metro quadrado
mg/dl	Miligramas por decilitro
<	Menor
>	Maior
p	Valor de p
g	Grama
x	Vezes
Kcal	Quilocalorias
min	Minutos
ml	Mililitros
n	Número
cel/mm3	Número de células por milímetro cúbico
g/dl	Grama por decilitro
cm	Centímetro
Kcal/kg/dia	Quilocaloria por quilo por dia
AND	E
OR	Ou

Sumário

Lista de ilustrações

Lista de tabelas

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de símbolos

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO 20

1.1 Objetivo 21

1.2 Pergunta da pesquisa 21

1.3 Hipótese 22

1.4 Justificativa 22

2. REVISÃO DA LITERATURA 23

2.1 Definição, epidemiologia e fatores de risco 23

2.2 Quadro clínico e tratamento 24

2.3 Terapia nutricional perioperatória 28

2.3.1 Uso de Aminoácidos de Cadeia Ramificada (AACR) 32

2.3.1.1Estudos com AACR e hepatectomia 33

2.3.2 Imunonutrição 43

3. MÉTODOS 45

3.1 Desenho do estudo 45

3.2 Local do estudo 45

3.3 Amostra 45

3.3.1 Tamanho da amostra 45

3.4 Critérios de inclusão 45

3.4.1 Tipos de estudos incluidos 45

3.4.2 Tipos de participantes 46

3.4.3 Tipos de intervenção 46

3.4.4 Tipos de desfechos avaliados 46

3.4.4.1 Desfecho primário 46
3.4.4.2 Desfechos secundários 46
3.5 Localização dos estudos 46
3.6 Estratégia de busca para identificação dos estudos 48
3.7 Seleção dos estudos 49
3.8 Avaliação do risco de viés nos estudos incluidos 50
3.9 Viés de publicação 50
3.10 Extração dos dados 50
3.11 Análise estatística 51
3.11.1 Heterogeneidade 52
3.11.2 Análise de subgrupos 52
3.11.3 Análise de sensibilidade 52
4. RESULTADOS 53
4.1 Descrição dos estudos incluidos 53
4.1.1 Seleção dos estudos 53
4.1.2 Estudos incluidos 55
4.1.3 Desenho dos estudos 55
4.1.4 Participantes e duração do ensaio clínico 55
4.1.5 Tipos de intervenção 56
4.1.6 Tipos de desfechos analisados 57
4.1.7 Qualidade metodológica 57
4.1.7.1 Risco de viés nos estudos incluidos 57
4.1.7.2 Viés de seleção 58
4.1.7.3 Viés de performance e de detecção 58
4.1.7.4 Viés de atrito 58
4.1.7.5 Viés de relato 59
4.1.7.6 Outros vieses 59
4.1.8 Efeito das intervenções 60
5. DISCUSSÃO 76

5.1 Implicações para a prática 78
5.2 Implicações para a pesquisa 78
6. CONCLUSÃO 80
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 81
8. ANEXOS 87

1. INTRODUÇÃO

Câncer é uma enfermidade caracterizada pelo crescimento descontrolado, rápido e invasivo de células com alteração em seu material genético, sendo esta a principal causa de morte em todo o mundo, segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) (INCA, 2009; OMS, 2011).

O carcinoma hepatocelular (CHC), mais frequente câncer primário de fígado, representa o sexto tipo mais comum de câncer maligno em todo o mundo, sendo classificado como terceiro em mortalidade. Apresenta alta taxa de incidência em países do Sudeste da Ásia, África Subsaariana e Sul da China e os alguns fatores de risco descritos incluem a infecção pelo vírus da hepatite B, infecção crônica pelo vírus da hepatite C, cirrose hepática alcoólica e esteatohepatite não alcoólica (Bruix, 2000; Obiekwe et al, 2003; Leong et al, 2005; Forner et al, 2009; Cabrera & Nelson, 2010; Bartlett, 2011; Fang et al, 2012).

A seleção do melhor tratamento nos pacientes com CHC é resultado da avaliação de diversos fatores, dos quais os mais relevantes são o estadio tumoral e a função hepática. Entre as ferramentas de avaliação mais utilizadas no estadiamento clínico estão o clássico TNM do *American Joint Committee on Cancer/tumor-node-metastasis* (AJCC/TNM) e o BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer staging system*) com seu algoritmo (Bartlett et al, 2011).

Tratamentos com intenção curativa, como a ressecção cirúrgica, procedimento conhecido como hepatectomia, são aplicados em estadios iniciais da doença, sendo considerada como primeira escolha de tratamento em pacientes com tumores únicos em fígado não cirrótico e em pacientes com cirrose compensada (Bruix et al, 2000; Poon et al, 2004; Forner et al, 2009; Cabrera & Nelson, 2010; Sato et al, 2012).

Procedimentos cirúrgicos realizados em pacientes oncológicos desnutridos apresentam maior incidência de complicações, assim como aumento da mortalidade, tempo de internação e custos hospitalares. Além disso, a diminuição dos compartimentos da composição corpórea, notadamente massa magra, a imunodepressão do tipo celular e o retardo na cicatrização de feridas são frequentes. Por essas razões, diretrizes de terapia nutricional em pacientes no período perioperatório tornaram-se relevantes nos resultados (Staley et al, 2006; Aguilar-Nascimento et al, 2011; Waitzberg et al, 2013).

Os objetivos da terapia nutricional oncológica perioperatória são evitar a desnutrição ou minimizar seus efeitos, modular a resposta orgânica e controlar efeitos adversos. Além disso, a terapia nutricional tem como metas a imunonutrição, a melhora do estresse oxidativo e dos resultados pós-operatórios, estando indicada por um período de 7 a 14 dias no paciente em risco nutricional grave, em cirurgia eletiva de médio e grande porte e deve ser continuada no pós-operatório (Aguilar-Nascimento et al, 2011; Huhmann & August, 2012; Schieferdecker et al, 2013; Waitzberg et al, 2013).

A terapia nutricional perioperatória deve considerar a melhor via de acesso de alimentação do paciente, sendo o trato digestório utilizado preferencialmente. O uso combinado de terapia nutricional enteral, parenteral e imunonutrição pré-operatória apontam novas possibilidades para o paciente cirúrgico (Pinheiro et al, 2013; Waitzberg et al, 2013). A reintrodução da dieta no período pós-operatório deve ser breve, entre 12 a 24horas, podendo ser prescrita por via enteral e/ou parenteral (Aguilar-Nascimento, 2013).

A importância da terapia nutricional perioperatória passou a ser demonstrada por um grande número de publicações em diversos centros médicos e oncológicos no mundo, buscando criar consensos, organizando-se em grupos (Europa: ERAS-*Enhaced Recovery After Surgery*; Brasil: Projeto ACERTO- Aceleração da Recuperação Total Pós-operatória) e desenvolvendo estudos clínicos com esse tema.

1.1- Objetivo

Avaliar a efetividade e segurança da terapia nutricional como parte do cuidado perioperatório em pacientes com carcinoma hepatocelular submetidos à hepatectomia, quando comparada a uma alimentação padrão/convencional, na diminuição da mortalidade.

1.2 - Pergunta da pesquisa

A terapia nutricional é mais efetiva e segura como parte do cuidado perioperatório em pacientes com carcinoma hepatocelular submetidos à hepatectomia quando comparada a uma alimentação padrão/convencional na diminuição da mortalidade?

1.3 - Hipótese

As seguintes hipóteses serão testadas:

- Hipótese nula: Não há diferença entre a terapia nutricional perioperatória e alimentação padrão/convencional na sobrevida dos pacientes submetidos à hepatectomia devido carcinoma hepatocelular.

- Hipótese alternativa: A terapia nutricional perioperatória é mais efetiva e segura quando comparada a alimentação padrão/convencional na sobrevida dos pacientes submetidos à hepatectomia devido carcinoma hepatocelular.

1.4 - Justificativa

Procurar dentro da Medicina Baseada em Evidências estudos com delineamento e detalhes metodológicos confiáveis sobre a utilização de terapia nutricional perioperatória em pacientes com CHC considerado operável, pois na prática clínica não tem sido aplicada como rotina na maioria dos hospitais do país. Porém, se comprovado seus benefícios, poderia ser implementado como diretriz clínica para pacientes com carcinoma hepatocelular ou reproduzido e extrapolado para outras situações clínicas.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1- Definição, epidemiologia e fatores de risco

O Carcinoma Hepatocelular (CHC) é um tumor primário de fígado, de origem epitelial, derivado dos hepatócitos, formado por células neoplásicas arranjadas em um padrão trabecular ou acinar em meio a pouca quantidade de estroma, sendo por isso de consistência amolecida (Pimenta & Massabki, 2010).

Macroscopicamente pode ser classificado quanto sua forma, tamanho ou ao padrão de crescimento em uma massa unifocal (usualmente grande), nódulos multifocais (amplamente distribuídos, de tamanho variável) ou um câncer difusamente infiltrante (permeando amplamente e às vezes comprometendo o fígado inteiro) (Pimenta & Massabki, 2010).

Representa o sexto tipo mais comum de câncer maligno em todo o mundo, sendo classificado como terceiro em mortalidade, quinto mais frequente em homens e sétimo em mulheres. A incidência global é de aproximadamente 626 mil casos por ano, variando de acordo com a região geográfica, com alta taxa de incidência em países do Sudeste da Ásia, África Subsaariana e Sul da China. O risco de desenvolvimento aumenta com a idade e está fortemente associado com infecção prolongada pelo vírus da hepatite B e C (Robbins et al, 1999; Bruix et al, 2000; Obiekwe et al, 2003; Lopes et al, 2005; Leong et al, 2005; Del Pozo & Lopez, 2007; Forner et al, 2009; Bartlett et al, 2011; Fang et al, 2012). No Brasil, esse tumor não aparece entre os dez mais incidentes e há poucos dados acerca de sua real incidência no país. Apesar disso, algumas descrições de séries mostram que o CHC é mais frequente nos estados de Espírito Santo, Bahia e Amazonas, e corresponde à oitava causa de morte por câncer no país (Pimenta & Massabki, 2010; INCA, 2012).

Outros fatores de risco estudados são as toxinas (aflatoxina B_1, álcool, cigarro, torotrast, cloreto de polivinila e/ou cloreto de tetracloreto de carbono), doença crônica do fígado (cirrose hepática, hemocromatose, cirrose biliar primária), obesidade, esteato-hepatite, autoimune, contaminação da água e fatores hereditários como deficiência de alfa-antitripsina, porfirias e doença de Wilson, tirosinemia (Obiekwe et al, 2003; Peres et al, 2003; Lopez et al, 2005; Leong et al, 2005; Tang & Curley, 2006).

2.2- Quadro clínico e tratamento

As manifestações clínicas do CHC estão relacionadas diretamente ao comprometimento da função do fígado e na maioria dos casos, presença de doença avançada, como encontrada em 80% dos pacientes: dor e distensão abdominal, massa palpável no lado direito, emagrecimento progressivo, fraqueza, anorexia, icterícia e ascite. As opções de tratamento para esses pacientes são limitadas e o prognóstico ruim (Jorge, 2003; Zaina et al, 2009; Pimenta & Massabki, 2010; Fang et al, 2012; INCA, 2012).

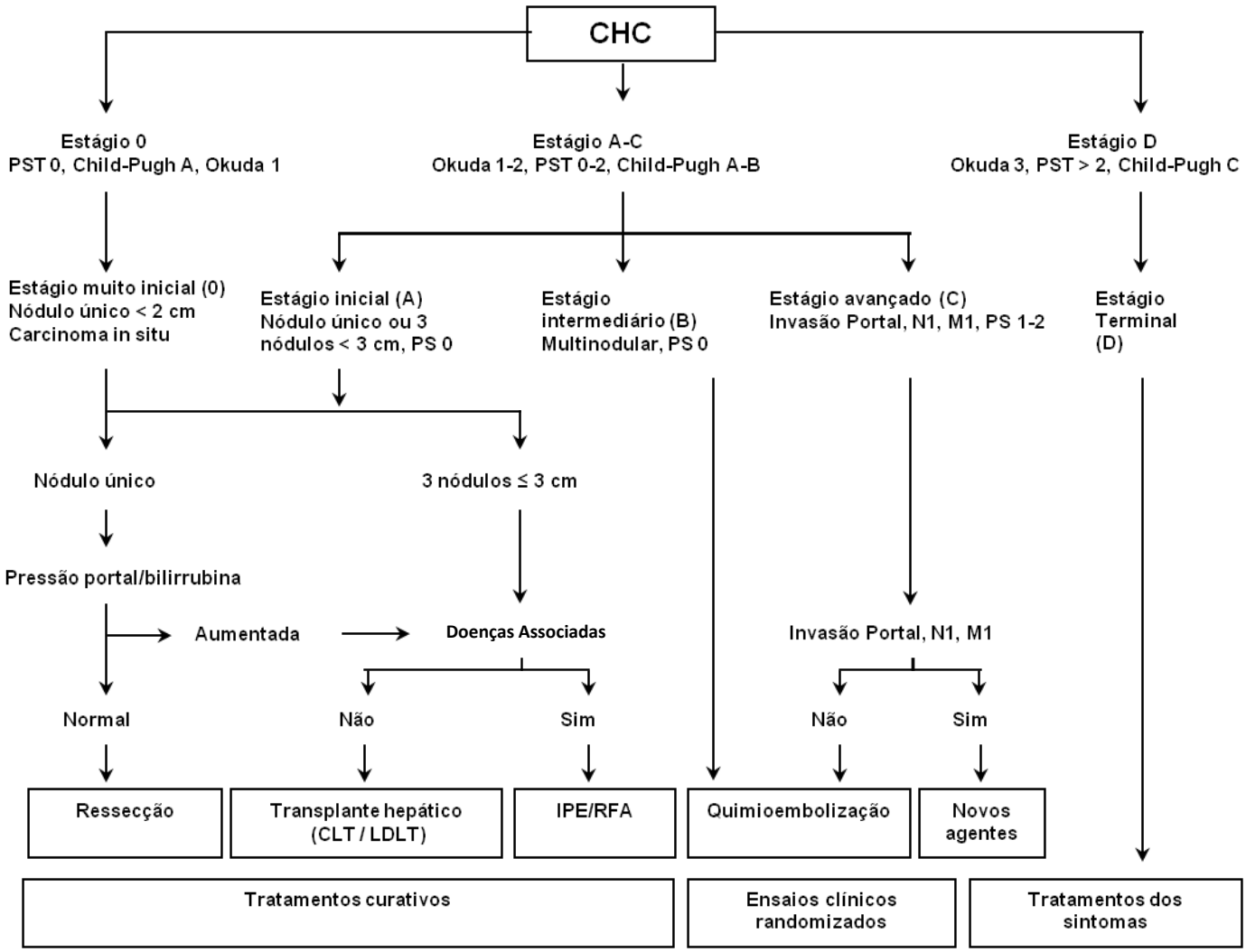
A seleção do melhor tratamento nos paciente com CHC é resultado da avaliação de diversos fatores, dos quais os mais relevantes são o estadio tumoral e a função hepática. São descritas várias ferramentas para estadiamento clínico do CHC, o mais amplamente utilizado é o TNM do *American Joint Committee on Cancer/tumor-node-metastasis*- AJCC/TNM (Tabela 1) e o Sistema de Barcelona para estadiamento clínico em câncer hepático (*Barcelona Clinic Liver Cancer staging system*- BCLC) (Figura 1) considerado de melhor valor prognóstico (Bartlett et al, 2011).

Tabela 1- Estadiamento clínico do carcinoma hepatocelular (CHC) - TNM do American Joint Committee on Cancer/tumor-node-metastasis- AJCC/TNM

Estadio do carcinoma hepatocelular
Tumor
T: tumor primário
Tx: tumor primário não avaliado
T0: não há evidência de tumor primário
T1: tumor único sem invasão vascular
T2: tumor único com invasão vascular ou tumores múltiplos, nenhum >5cm
T3: tumores múltiplos >5cm ou tumor envolvendo ramo principal da veia porta ou artéria hepática
T4: tumor com invasão direta de órgãos adjacentes
Nódulo
N: linfonodos regionais
Nx: linfonodos regionais não avaliados
N0: não há metástase em linfonodos regionais
N1: metástase de linfonodos regionais
Metástase
M: metástase a distância
Mx: metástase a distância não pode ser avaliada
M0: ausência de metástase a distância
M1: metástase a distância
Classificação
Estágio I: T1N0M0
Estágio II: T2N0M0
Estágio IIIA: T3N0M0
Estágio IIIB: T4N0M0
Estágio IIIC: qualquer T, N1M0
Estágio IV: qualquer T, qualquer N, M1

Fonte: Del Pozo & Lopez, 2007

Figura 1 - Sistema de Barcelona para estadiamento clínico em câncer hepático (*Barcelona Clinic Liver Cancer Staging System*- BCLC)



Legenda: Estagio 0: pacientes que tem CHC descoberto precocemete e são ótimos candidatos a ressecção. Estágio A: pacientes que tem CHC descoberto precocemente e são candidatos a terapias radicais (ressecção ou ablação, transplante hepático ou tratamentos percutâneos) Estágio B: pacientes que tem CHC intermediário que são beneficiados com quimioembolização. Estágio C: pacientes que tem CHC avançado podendo receber novos agentes em estudos controlados randomizados. Estágio D: pacientes que tem doença em estadio final que recebem tratamento através dos sintomas. *PST, status performance; CLT, cadaveric liver transplantation; LDLT, living-related donor liver transplantation*; IPE, injeção percutânea de etanol; RFA, ablação por radiofrequência
(Fonte: Del Pozo & Lopez, 2007)

Em estadios iniciais da doença é possível aplicar tratamentos com intenção curativa como a hepatectomia, o transplante hepático e a ablação (Bruix et al, 2000; Poon et al, 2004; Forner et al, 2009; Cabrera & Nelson, 2010).

A ressecção cirúrgica, procedimento conhecido como hepatectomia, é considerada como primeira escolha de tratamento em pacientes com tumores únicos em fígado não cirrótico e em pacientes com cirrose compensada. Infelizmente, em apenas 10 a 20% dos casos é possível o procedimento, com potencial curativo, mas

com taxa de sobrevivência em 5 anos de 50 a 70%. Em cirróticos, a indicação cirúrgica exige função hepática preservada, bilirrubina normal e gradiente de pressão portal inferior a 10 mmHg. Na cirrose hepática descompensada, a ressecção cirúrgica está formalmente contraindicada, sendo necessário avaliação para transplante hepático (Bruix et al, 2000; Poon et al, 2004; Forner et al, 2009; Cabrera & Nelson, 2010; Sato et al, 2012).

Melhorias nas técnicas cirúrgicas incluindo a segmentação hepática de Couinaud, técnicas hemodinâmicas de embolização vascular, ultrassom intra-operatório, suporte anestésico e a melhor seleção de pacientes diminuíram a mortalidade perioperatória e aumentaram sobrevivência a longo prazo (Fan et al, 1994; Okabayashi et al, 2008).

Bruix et al (2000) estudaram diferentes variáveis clínicas e hemodinâmicas para determinar o papel do aumento da pressão portal no desenvolvimento de descompensação hepática no pós-operatório. Assim, esse estudo determinou que pacientes com cirrose hepática e hipertensão portal têm alto risco de descompensação hepática após a ressecção de CHC, limitando o procedimento à pacientes sem hipertensão portal (Del Pozo & Lopez, 2007).

Segundo Foster & Berman (1977), o risco de mortalidade operatória em pacientes cirróticos submetidos à hepatectomia girava em torno de 58%. A sepse pós-operatória sempre permaneceu como uma das principais causas de morbidade-mortalidade desses pacientes (Fan et al, 1999; Sato et al, 2012).

Recentemente, esses dados decresceram para menos de 5% em alguns centros e Sato et al (2012) relatam uma série grande de hepatectomias sem dados de mortes. Alguns desses resultados recentes são apresentados nos estudos da Tabela 2.

Tabela 2 - Taxas de sobrevivência após ressecção hepática de carcinoma hepatocelular (CHC) em recentes estudos

Autor/ Ano estudo	Número	1 ano (%)	3 anos (%)	5 anos (%)	10 anos (%)
Nuzzo et al, 2007	248	NA	44	24	NA
Wu et al, 2005	87	105	70	55	NA
Kianmanesh et al, 2003	301	82	NA	39	NA
De Carlis et al, 2003	154	NA	NA	47	28
Daniele et al, 2003	17	82	63	NA	NA
Sim et al, 2003	81	79	59	NA	NA
Kanematsu et al, 2002	303	84	67	51	20
Regimbeau et al, 2002	34	NA	NA	54	NA
Poon et al, 2002	1	90	76	70	35

NA – não disponível . Fonte: Del Pozo & Lopez, 2007

Taxas de 40 a 50% de sobrevivência em cinco anos têm sido relatados em recente série de centros asiáticos e ocidentais, mas uma taxa de recorrência de 40 a 70% ainda representa a principal causa de morte (Del Pozo & Lopez, 2007).

Cirrose predispõe à carcinogênese, existindo a hipótese de que a regeneração hepática pós-operatória poderia predispor ao tumor “de novo” no fígado remanescente. A taxa de sobrevida em pacientes com recidiva em 3 anos e nenhum tratamento após foi inferior a 10%. Uma nova ressecção hepática é tecnicamente mais complexa do que a ressecção primária pela hipertrofia do fígado residual, mudanças nas estruturas anatômicas, bem como a presença de aderências (Del Pozo & Lopez, 2007).

2.3- Terapia Nutricional Perioperatória

Terapia nutricional é definida como o conjunto de procedimentos terapêuticos para manutenção ou recuperação do estado nutricional do paciente e é dividida em dois tipos: terapia nutricional enteral (TNE), que é o conjunto de procedimentos terapêuticos para a manutenção ou recuperação do estado nutricional do paciente por meio de nutrição enteral (NE) e a terapia nutricional parenteral (TNP), que é o conjunto de procedimentos terapêuticos para manutenção ou recuperação do estado nutricional do paciente por meio de nutrição parenteral (NP) (SVS/MS, 1998; RCD, 2000).

Essas duas terapias são regulamentadas respectivamente, pela Resolução RCD No 63/2000 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e pela Portaria SVS/MS No 272/1998 do Ministério da Saúde. Através dessas portarias, o termo terapia nutricional foi firmado e a comum utilização do termo suporte nutricional tem perdido espaço (Cukier, 2013).

Outros termos importantes a serem definidos são:

- Nutrição Enteral (NE): alimentos para fins especiais, com ingestão controlada de nutrientes, na forma isolada ou combinada, de composição definida, especialmente formulada e elaborada para uso por sondas ou via oral, industrializada ou não, utilizada exclusiva ou parcialmente para substituir ou complementar a alimentação oral em pacientes desnutridos ou não, conforme suas necessidades nutricionais, em regime hospitalar, ambulatorial ou domiciliar, visando à síntese ou manutenção dos tecidos, órgãos ou sistemas (RCD, 2000);

- Nutrição Parenteral (NP): solução ou emulsão, composta basicamente de carboidratos, aminoácidos, lipídios, vitaminas e minerais, estéril e apirogênica, acondicionada em recipiente de vidro ou plástico, destinado a administração intravenosa em pacientes desnutridos ou não, em regime hospitalar, ambulatorial ou domiciliar, visando a síntese ou manutenção dos tecidos, órgãos ou sistemas (SVS/MS, 1998).

Diretrizes de terapia nutricional em pacientes no período perioperatório são importantes, pois o estado nutricional é um dos fatores independentes de maior influência nos resultados pós-operatórios de cirurgias eletivas. Indivíduos desnutridos têm duas a três vezes maior risco de desenvolver complicações cirúrgicas (Aguilar-Nascimento et al, 2011; Pinheiro et al, 2012).

Segundo Ciuni et al (2011), o estado nutricional pré-operatório dos pacientes submetidos à hepatectomia é um dos pontos-chave para o sucesso da ressecção hepática. De fato, o suporte nutricional durante a regeneração do fígado é padrão ouro para o tratamento de uma ampla gama de neoplasias hepáticas primárias e secundárias.

Desnutrição, segundo o Ministério da Saúde, é definida como uma condição clínica decorrente de deficiência ou excesso, relativo ou absoluto, de um ou mais nutrientes essenciais, que pode ser de causa primária, quando há má alimentação, quantitativa ou qualitativamente insuficientes em calorias ou nutrientes; ou secundária, quando a ingestão de alimentos não é suficiente porque as

necessidades energéticas estão aumentadas, ou por qualquer outro fator não relacionado diretamente ao alimento, como presença de doenças (Pinheiro et at, 2012).

A desnutrição manifesta-se de maneira universal em todos os tipos de câncer e sua intensidade varia conforme o tipo e localização do tumor maligno (Waitzberg et al, 2013).

Por afetar o estado nutricional do paciente, sobretudo daqueles com risco de desnutrição ou já desnutridos, as cirurgias em geral, além de modificar a resposta endócrino-metabólica, outros fatores, como jejum prolongado, infecções, comorbidades mal controladas e realimentação tardia, contribuem muito para o desequilíbrio entre ingestão alimentar e necessidades nutricionais nesse período (Pinheiro et al, 2013).

Ao ser submetido a um procedimento cirúrgico, os pacientes oncológicos desnutridos apresentam maior incidência de complicações, assim como aumento da mortalidade, tempo de internação e custos hospitalares por diminuição dos compartimentos da composição corpórea, notadamente massa magra, imunodepressão do tipo celular e retardo na cicatrização de feridas (Staley et al, 2006; Klek et al, 2011; Huhmann et al, 2012; Abunnaja et al, 2013; Waitzberg et al, 2013).

O primeiro estudo que traçou uma correlação direta entre mortalidade, complicações pós-operatórias e desnutrição em pacientes cirúrgicos foi publicado por Studley em 1936. Na década de 60, a introdução de terapia nutricional por Dudrick et al, foi um marco na história da medicina, com o desenvolvimento e uso de nutrição parenteral em pacientes com câncer no período perioperatório levando ao abrandamento das consequências da desnutrição nessa população (Waitzberg et al, 2013).

O papel da terapia nutricional perioperatória em cirurgia do fígado merece uma consideração especial por razões óbvias. A integridade funcional do fígado é essencial para o aproveitamento dos nutrientes. Uma vez que ocorra dano funcional no fígado, como a perda de massa funcional após ressecção hepática, a metabolização dos nutrientes será afetada, ocorrerão alterações no metabolismo de macro e micronutrientes, afetando o equilíbrio dos processos anabólicos e catabólicos do organismo, provocando efeitos adversos sobre o estado nutricional, levando a desnutrição. Há formação de um ciclo vicioso, onde a desnutrição agrava

a doença e essa agrava o estado nutricional (Lieber, 2003; Poon et al, 2004; Lopes et al, 2005; Ritter et al, 2006; Henkel et al, 2006).

Os objetivos da terapia nutricional oncológica perioperatória são evitar a desnutrição ou minimizar seus efeitos, modular a resposta orgânica e controlar efeitos adversos. As metas atuais da terapia nutricional incluem também a imunonutrição, a melhora do estresse oxidativo e dos resultados pós-operatórios. Está indicada por um período de 7 a 14 dias no paciente em risco nutricional grave e candidato a cirurgia eletiva de médio e grande porte e deve ser continuada no pós-operatório. Entende-se como risco nutricional grave quando existe pelo menos um dos seguintes fatores: perda de peso acima de 10% em 6 meses, índice de massa corporal (IMC) menor que 18,5kg/m2, avaliação subjetiva global C ou albumina sérica menor do que 3mg/dl, sem evidência de disfunção hepática ou renal (Aguilar-Nascimento et al, 2011; Awad & Lobo, 2011; Huhmann & August, 2012; Waitzberg et al, 2013; Schieferdecker et al, 2013).

Segundo a Sociedade Americana de Nutrição Parenteral e Enteral (ASPEN) (2009), a nutrição perioperatória é benéfica para pacientes com desnutrição moderada ou grave quando administrada de 7 a 14 dias no pré-operatório, mas seus potenciais benefícios devem ser pesados contra os riscos da terapia implantada e a necessidade de remarcação da cirurgia em função do tempo necessário para a terapia. Não deve ser usada de rotina em todos os pacientes candidatos a cirurgias de grande porte (grau de evidência A) (Waitzberg et al, 2013).

A terapia nutricional perioperatória deve considerar a melhor via de acesso de alimentação do paciente, sendo que o trato digestório deve ser utilizado preferencialmente. O uso combinado de terapia nutricional enteral, parenteral e imunonutrição pré-operatória apontam novas possibilidades para o paciente cirúrgico (Pinheiro et al, 2013; Waitzberg et al, 2013).

O uso de suplemento oral deve ser considerado sempre que a ingestão alimentar for inferior a 75% das recomendações nutricionais por um período até cinco dias. Assim, pacientes incapazes de ingerir 60% ou mais das suas necessidades calóricas por via oral no período de 10 dias têm uma indicação para alimentação por outra via de acesso, preferencialmente enteral e, se o trato digestório não tiver condições de receber nutrientes, inicia-se a nutrição parenteral (Pinheiro et al, 2013).

A reintrodução da dieta no período pós-operatório deve ser breve, entre 12 a 24 horas, podendo ser prescrita por via enteral e/ou parenteral. O uso de imunonutrientes, como arginina, ácidos graxos ômega-3 e nucleotídeos, com ou sem glutamina diminui a incidência de complicações infecciosas no período perioperatório (Aguilar-Nascimento, 2013).

Richter et al (2006), publicaram uma metanálise coletando dados da literatura inglesa dos anos de 1960 a 2005 sobre nutrição e ressecção hepática aberta. Encontraram 5 ensaios randomizados controlados prospectivos que comparavam o impacto da nutrição enteral versus nutrição parenteral após ressecção hepática. A conclusão foi que a nutrição enteral imediatamente após a cirurgia era segura e quando comparada com a nutrição parenteral, foi associada a menos complicações.

O período pós-ressecção hepática é caracterizado por um estado catabólico e o suporte nutricional durante esse período crítico é de suma importância para garantir a regeneração hepática e recuperação pós-operatória. Um suporte nutricional deve ser elaborado para cada paciente com base no estado nutricional e função hepática (Wrighton et al, 2012).

2.3.1 - Uso de Aminoácidos de Cadeia Ramificada (AACR)

Os aminoácidos, além da função de síntese proteica, podem regular a composição corporal e a integridade óssea, atuar em funções gastrointestinais, saciedade, microbiota intestinal, homeostase da glicose e sinalização celular (Moraes et al, 2013).

Os aminoácidos de cadeia ramificada (AACR), leucina, isoleucina e valina, também chamados BCAA (*branched-chain amino acids*), são os mais abundantes dos aminoácidos essenciais, sendo encontrados principalmente nos alimentos de origem animal (Kawaguchi et al, 2011; Waitzberg et al, 2013).

Possuem características próprias que lhes permitem proporcionar ações metabólicas importantes. Diferentemente dos outros aminoácidos, são metabolizados fora do fígado, em especial no músculo esquelético. Servem não apenas como um substrato essencial para síntese proteíca, mas também como um importante regulador do *turnover* proteíco. Também são uma fonte de glutamato, que desintoxica amônia por síntese de glutamina no músculo esquelético (Kawaguchi et al, 2011; Waitzberg et al, 2013).

O metabolismo dos AACR encontra-se alterado em muitos distúrbios clínicos, como no estresse intenso ou prolongado e nas doenças malignas avançadas, o que justifica a sua suplementação com o objetivo de reverter tais distúrbios. No entanto, em excesso, os AACR ou seus catabólitos podem ser citotóxicos, havendo necessidade de mecanismos adequados para oxidá-los (Moraes et al, 2013).

Estudos recentes têm demonstrado que o uso de AACR melhorou o estado nutricional e sobrevida livre de eventos em pacientes com cirrose hepática. Além disso, os AACR diminuem a incidência de hepatocarcinogênese em pacientes com cirrose relacionada ao virus da hepatite C (VHC) e obesidade, que está frequentemente associada com resistência a insulina, devido AACR modular a sinalização de insulina (Yoshiji et al, 2013).

Em vários estudos, a albumina sérica tem sido identificada como um fator que contribui para o tempo de sobrevida prolongada pós-operatória em pacientes com CHC. Assim, o tratamento nutricional com AACR seria uma abordagem essencial para impedir complicações perioperatórias e recorrência pós-operatória (Nishikawa & Osaki, 2013).

Três alvos principais da suplementação de AACR no tratamento de doença do fígado são a prevenção e tratamento da encefalopatia hepática e da caquexia e reparação e regeneração de tecido hepático (Holecek, 2010).

Diretrizes norte americanas (*Guidelines* da Sociedade Americana de Nutrição Enteral e Parenteral – ASPEN, dos anos de 2002 e 2009) e européias (*Guidelines* da *German Society for Nutritional Medicine* – DGEM e Sociedade Européia de Nutrição Enteral e Parenteral – ESPEN , ano de 2006) não indicam a suplementação dos AACR, em cirurgia ou câncer, ficando reservada para os hepatopatas crônicos, intolerantes as proteínas e não responsivos ao tratamento clínico, especialmente em presença de encefalopatia hepática grave (Moraes et al, 2013).

2.3.1.1- Estudos com AACR e hepatectomia

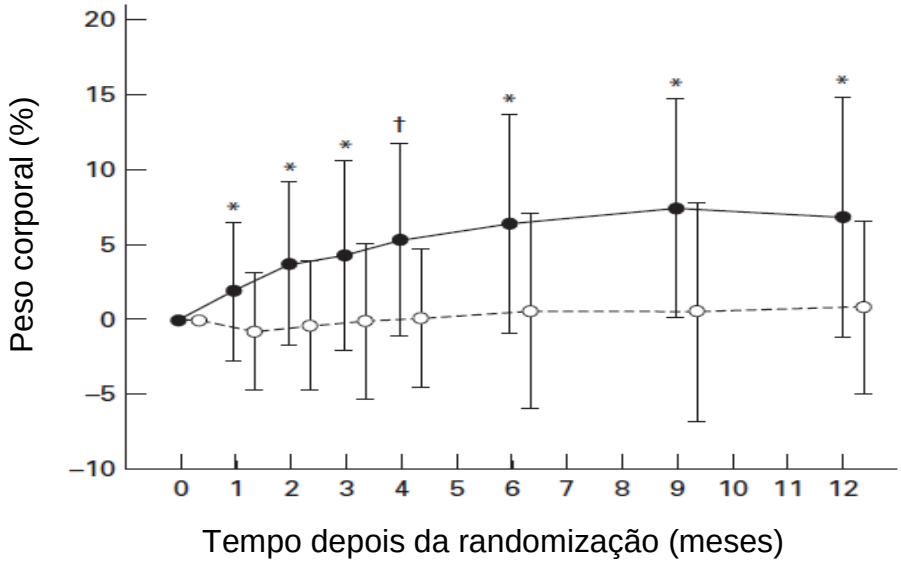
Nesse tópico foram descritos alguns estudos que utilizaram como terapia nutricional o uso de suplementação com AACR em pacientes que foram submetidos à hepatectomia devido carcinoma hepatocelular, estudos esses desenvolvidos por centros renomados, mas que foram excluídos da revisão sistemática por não

preencherem os critérios de inclusão da mesma, que será explicado no item 3.4 dessa revisão sistemática.

The San-IN Group Of Liver Surgery (1998) publicaram um estudo prospectivo randomizado com o objetivo de avaliar a efetividade da administração oral de AACR por um período prolongado em relação a recorrência do tumor, sobrevivência global, parâmetros clínicos e laboratoriais em pacientes submetidos à ressecção hepática devido CHC. Foram estudados 150 pacientes, randomizados duas a três semanas após a cirurgia em dois grupos. O grupo suplemento ingeriu por via oral um suplemento enriquecido com AACR (Aminoleban EN®; Otsuka Pharmaceutical Company, Tokyo, Japão), 50g do produto duas vezes ao dia, além da sua refeição habitual por pelo menos um ano. Já o grupo controle recebeu dieta padrão.

Como resultados, quatro pacientes no grupo suplemento cessaram o tratamento por efeitos colaterais e recorrência do tumor, sete apresentaram reações adversas. Quanto aos parâmetros clínicos, ascite e edema foram significativamente menos comuns no grupo suplemento nos três primeiros meses de pós-operatório ($p<0,001$) e peso corporal, percentualmente se manteve maior, com diferença estatisticamente significativa, durante todo período do estudo no grupo suplemento (Figura 2). Em relação a parâmetros laboratoriais, glóbulos vermelhos e contagem de plaquetas com valores aumentados no grupo suplemento, estatisticamente significativos ($p<0,05$ e $<0,01$, respectivamente), não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação a valores de enzimas hepáticas (TGO e TGP). Quanto à sobrevivência, até o final do estudo 34 pacientes do grupo suplemento e 32 do grupo controle tinham morrido, sendo a maioria recorrência do tumor, sem diferença estatística entre os grupos. Como conclusão observou-se melhoras clínicas e laboratoriais com uso da suplementação, sem alteração na recorrência do tumor (The San-IN Group of Liver Surgery, 1998).

Figura 2 - Mudanças percentuais após randomização no peso corporal dos pacientes tratados no grupo suplemento e no grupo controle



Legenda: AACR (•); grupo controle (○). Valores são médias. * p 0,01, ŧ p <0,001 X grupo controle (teste T de Student)

(Fonte: The San-IN Group Of Liver Surgery, 1998)

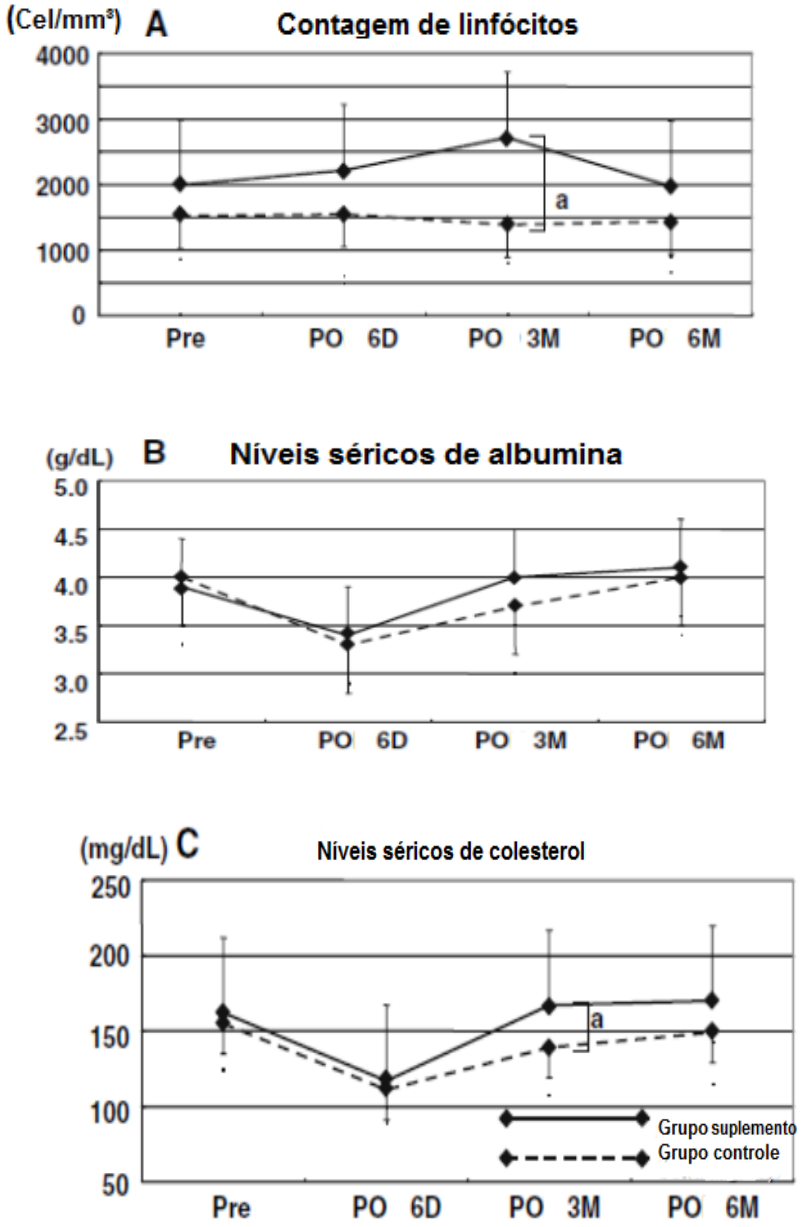
Meng et al (1999) publicaram um ensaio clínico randomizado para avaliar o efeito da suplementação com AACR em pacientes submetidos à ressecção hepática por CHC sobre parâmetros clínicos, laboratoriais, antropométricos, sintomas neuropsiquiátricos, morbidade, mortalidade e recorrência. O estudo foi realizado com 50 pacientes, randomizados em dois grupos, com introdução de suplemento em um dos grupos no sétimo dia pós-operatório. O grupo de estudo recebeu suplementação enriquecida com AACR (Aminoleban EN®; Otaka Pharmaceutical, Tokyo, Japão) três vezes ao dia por 12 semanas e o grupo controle recebeu dieta padrão. Como resultados foram observados diminuição da estadia hospitalar (p=0,022), mas não houve diferença estatística entre os grupos quanto a parâmetros clínicos, laboratoriais, antropométricos, sintomas neuropsiquiátricos, morbidade, sobrevivência e recorrência da doença.

Okabayashi et al (2008) publicaram um estudo preliminar, estudo caso-controle, com objetivo de avaliar o benefício da suplementação alimentar enriquecida com AACR em relação a parâmetros clínicos e investigar segurança, racionalidade e praticidade dessa suplementação em pacientes que sofreram hepatectomia para CHC com doença hepática crônica. Do total de 41 pacientes, 36 sofreram hepatectomia e cinco foram submetidos à radiofrequência. Os pacientes foram randomizados em dois grupos, com introdução de suplementação em um dos grupos duas semanas antes

da cirurgia e após a cirurgia por mais seis meses, a partir do ano de 2005. O grupo suplemento recebeu suplemento alimentar enriquecido em AACR (Aminoleban EN®; Otaka Pharmaceutical, Tokyo, Japão), numa dose de 100g por dia e o grupo controle recebeu dieta padrão.

Como resultados, o grupo suplemento apresentou melhora dos parâmetros laboratoriais (contagem total de linfócitos e nível de colesterol total e albumina sérica) após três meses da cirurgia, com diferença estatisticamente significativa ($p<0,05$), não sendo observado o mesmo nos outros períodos (Figura 3). Em relação a complicações pós-operatórias, os dois grupos não apresentaram diferença estatisticamente significativa, mas o grupo suplemento exigiu uma estadia hospitalar mais curta que o grupo controle ($p=0,035$). Foi avaliado também circunferência muscular do braço (CMB) e aplicado um questionário de qualidade de vida (SF-36), comparando o período pré e pós-operatório de 6 meses. A CMB apresentou valores estatisticamente significativos mais altos no grupo suplemento no pós-operatório de 6 meses quando comparado com dados pré-operatórios ($p=0,05$) (Figura 4). Já o SF-36, no pós-operatório de seis dias todos os parâmetros decresceram, mas depois houve recuperação nesses parâmetros e alguns até ultrapassaram valores do pré-operatório seis meses depois (Figura 5) (Okabayashi et al, 2008).

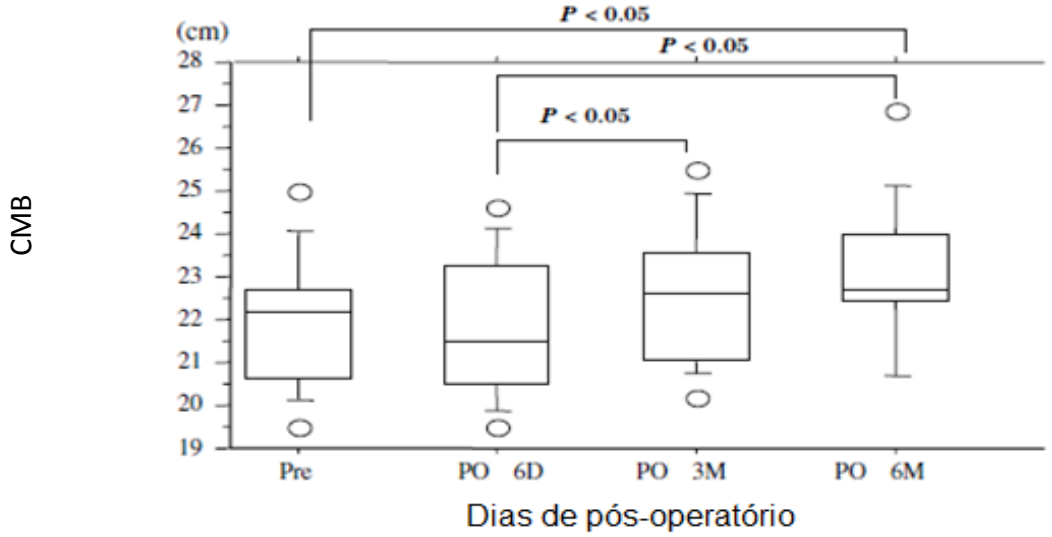
Figura 3 – Parâmetros laboratoriais pós-operatórios de pacientes tratados no grupo suplemento e no grupo controle



Legenda: a p <0,05, Pre antes da cirurgia, PO 6D seis dias depois da cirurgia, PO 3M três meses depois da cirurgia, PO 6M seis meses depois da cirurgia

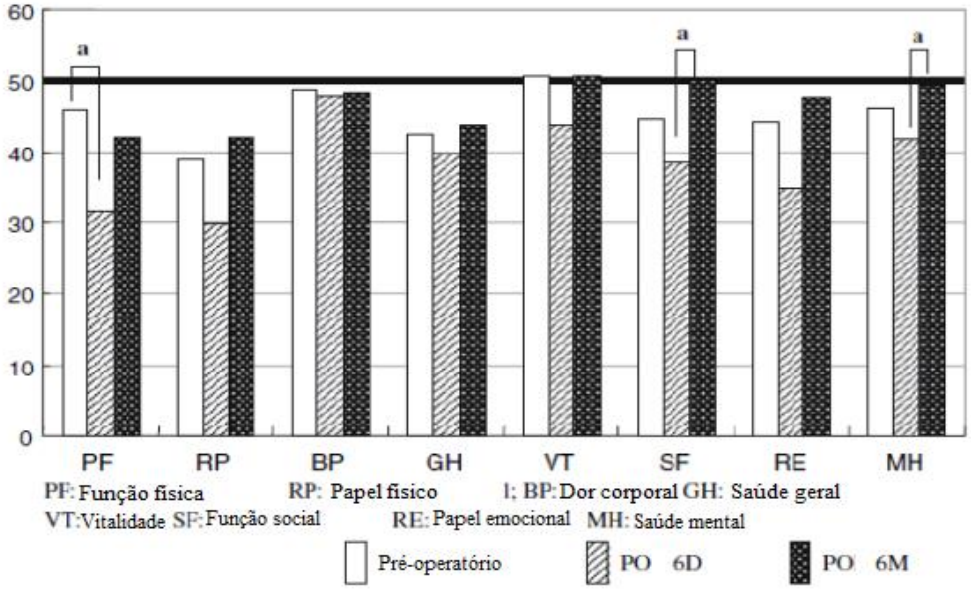
(Fonte: Okabayashi et al, 2008)

Figura 4 – Circunferência muscular do braço (CMB) de pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) mensurada no período perioperatório



Legenda: Pre antes da cirurgia, PO 6D seis dias depois da cirurgia, PO 3M três meses depois da cirurgia, PO 6M seis meses depois da cirurgia
(Fonte: Okabayashi et al, 2008)

Figura 5 - Score SF-36 realizado em pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) no período perioperatório



Legenda: a p=0,05. Pré-operatório antes da cirurgia, PO 6D seis dias depois da cirurgia, PO 6M seis meses depois da cirurgia
(Fonte: Okabayashi et al, 2008)

No mesmo ano de 2008, Okabayashi et al publicaram um outro estudo, retrospectivo, sobre o benefício do suporte nutricional na sobrevivência dos pacientes com CHC. O estudo foi realizado com 112 pacientes com CHC considerado operável. A suplementação nutricional foi introduzida em 2005, antes desse ano um total de 34 pacientes foram operados. Após o ano de 2005, 78 pacientes foram submetidos à hepatectomia, 40 receberam suplementação pré-operatória e 38 dieta padrão. A suplementação era composta de uma mistura de AACR (Aminoleban EN®; Otaka Pharmaceutical, Tokyo, Japão), numa dose de 100g por dia.

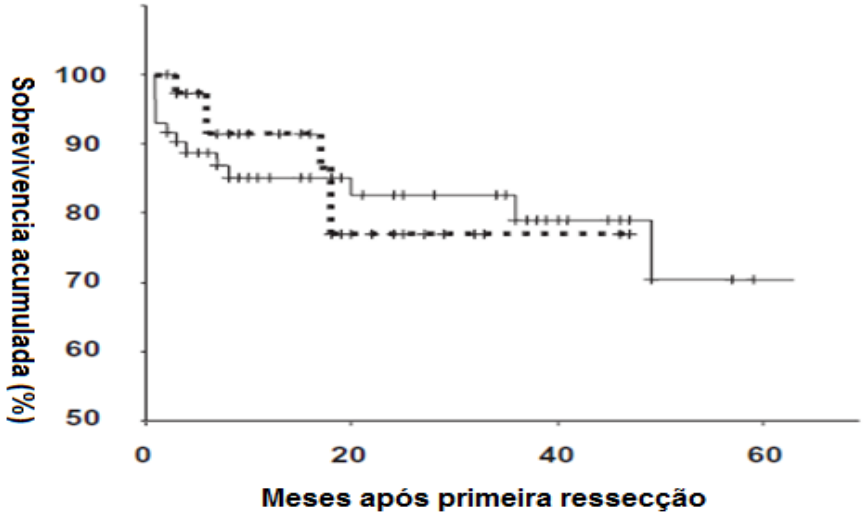
Como resultados houve diminuição na incidência de complicações pós-operatórias e na duração da hospitalização no grupo que recebeu suplementação (Tabela 3). Após a alta hospitalar os pacientes foram acompanhados a cada dois meses por ano e checada recorrência da doença. Trinta pacientes receberam suplementação por pelo menos seis meses depois da cirurgia. Os resultados revelaram que não houve diferença estatisticamente significativa na taxa de sobrevivência entre os grupos (Figura 6) (Okabayashi et al, 2008).

Tabela 3 - Parâmetros cirúrgicos e desfechos dos pacientes submetidos à ressecção hepática

Características	Grupo controle (n=72)	Grupo suplemento (n=40)	Valores p
Procedimentos operatórios (%)			
Ressecção hepática maior	19 (26,4)	10 (25,0)	0,87
Ressecção hepática menor	53 (73,6)	30 (75,0)	
Duração operação (min)	272 ± 75	259 ± 101	0,68
Volume sangue perdido (ml)	821 ± 522	516 ± 354	0,15
Doença hepática primária			
Hepatite crônica	27 (37,5)	14 (35,0)	0,79
Cirrose hepática	45 (62,5)	26 (65,0)	
Complicações pós-operatórias (%)	32 (44,4)	7 (17,5)	0,01
Ascite (%)	12 (16,7)	3 (7,5)	0,28
Infecção sítio cirúrgico (%)	11 (15,3)	2 (5,0)	0,19
Derramamento bile (%)	9 (12,5)	2 (5,0)	0,34
Estadia hospitalar (dias)	22,3 ± 15,2	15,5 ± 4,9	p<0,05

Fonte: Okabayashi et al, 2008

Figura 6 - Taxas de sobrevivência cumulativa nos grupos suplemento e no grupo controle

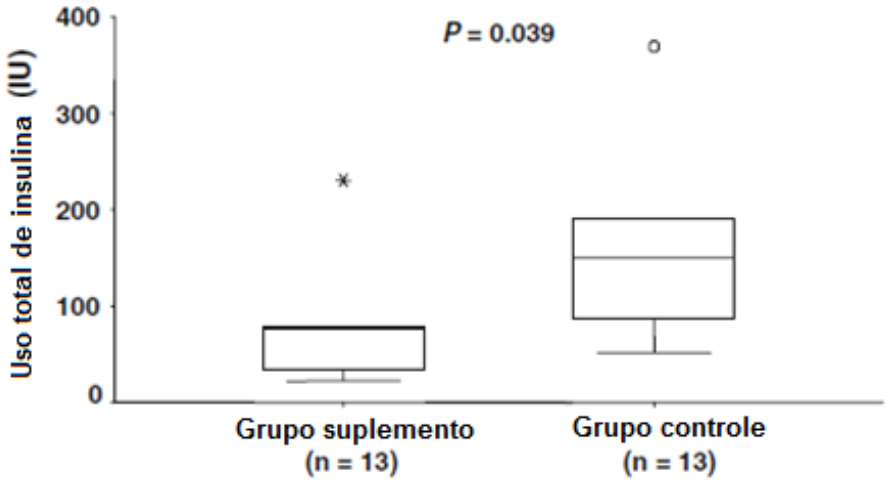


Legenda: Grupo administrado AACR (linha quebrada); grupo controle (linha completa) (log-rank teste, p=0,925)
(Fonte: Okabayashi et al, 2008)

Okabayashi et al (2010) publicaram um ensaio clínico randomizado com o objetivo de avaliar o efeito da suplementação pré-operatória com carboidrato e suplemento enriquecido com AACR na resistência a insulina pós-operatória em pacientes submetidos à ressecção hepática eletiva por carcinoma hepatocelular ou adenocarcinoma usando um pâncreas artificial. O estudo foi realizado com 26 pacientes, utilizando como critério de exclusão perda de peso maior que 10% em seis meses, que foram randomizados em dois grupos. Um grupo recebeu suplementação de uma mistura de AACR (Aminoleban EN®; Otaka Pharmaceutical, Tokyo, Japão), duas semanas antes da cirurgia, numa dose de 100g por dia e acrescido nesse suplemento dextrina e um grupo controle, que recebeu dieta padrão.

Como resultados, não foi observado diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à mortalidade, mas o que ficou claro é que o grupo suplemento reduziu significativamente a exigência de insulina pós-operatória (p=0,035) comparado ao grupo controle (Figura 7) (Okabayashi et al, 2010).

Figura 7 - Diferença estatisticamente significativa no uso de insulina total durante 16 horas após ressecção hepática entre grupo suplemento e grupo controle

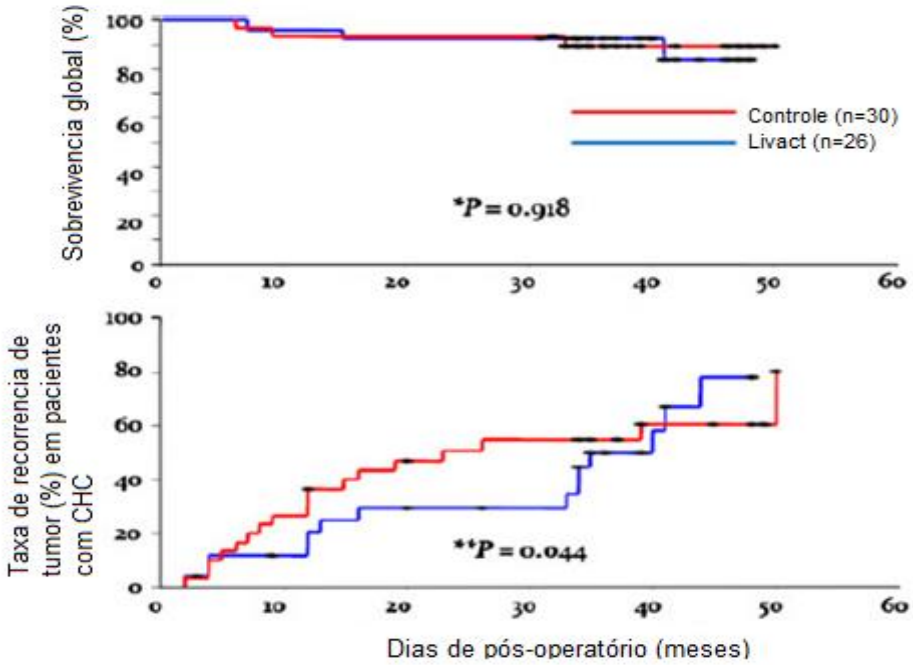


(Fonte: Okabayashi et al, 2010)

Ichikawa et al (2012) publicaram um estudo de coorte prospectivo para avaliar se a administração a longo prazo de AACR por via oral era eficaz na melhora do estado nutricional e na prevenção de recorrência de CHC após hepatectomia. Cinquenta e seis pacientes com perda de peso acima de 10% seis meses antes da cirurgia foram randomizados em dois grupos. O grupo suplemento recebeu além de sua dieta padrão suplementação de 4,74g de Livact três vezes ao dia (LIVACT®, Ajinomoto Co. Inc, Tokyo) duas semanas antes da cirurgia e seis meses após e o grupo controle recebeu apenas dieta padrão.

Como resultados, mortalidade pós-operatória foi zero nos dois grupos, já em relação às taxas de sobrevivência global, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (p=0,918), mas em relação a taxa cumulativa de recorrência de tumor, os pacientes do grupo suplemento apresentaram valores estatisticamente significativos, com p=0,044, quando comparado ao grupo controle (Figura 8). Quando observado peso corporal e circunferência muscular do braço (CMB) e comparado valores pré e pós-operatórios, os mesmos aumentaram gradualmente no grupo suplemento em comparação ao grupo controle no período pós-operatório de seis meses, embora as diferenças dos valores da linha de base não foram estatisticamente significativos (Figura 9) (Ichikawa et al, 2012).

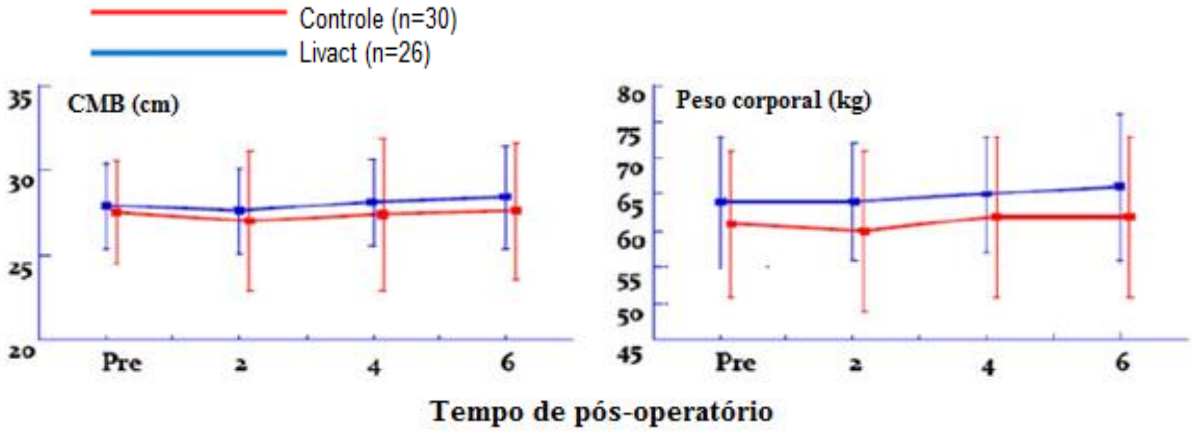
Figura 8 - Dados de sobrevivência global pós-operatória e taxa de recorrência cumulativa de tumor (%) em pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) no grupo suplemento e no grupo controle



Legenda: Grupo administrado Livact (linha azul); grupo controle (linha vermelha); * taxa sobrevivência foi generalizada usando método Kaplan-Meier e foram comparados usando log-rank test; ** taxa de recorrência cumulativa de tumor (%) nos pacientes com CHC foi comparada usando analise de Mann-Whitney-Wilcoxon

(Fonte: Ichikawa et al, 2012)

Figura 9 – Circunferência muscular do braço (CMB) e peso corporal de pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) tratados no grupo suplemento e no grupo controle



(Fonte: Ichikawa et al, 2012)

2.3.2 - Imunonutrição

A imunonutrição é a intervenção nutricional que explora a atividade particular de diversos nutrientes para atenuar a inflamação e modular o sistema imunológico. Segundo Consenso Nacional de Nutrição Oncológica (INCA, 2011), os benefícios do uso de dietas imunomoduladoras enriquecidas com arginina, nucleotídeos e ômega-3 em pacientes oncológicos incluem redução da incidência de complicações infecciosas pós-operatórias, da intensidade da resposta inflamatória e da gravidade das complicações, melhora dos marcadores bioquímicos como pré-albumina, proteína ligadora do retinol e transferrina. Está contraindicado o uso de imunomodulação em pacientes com sepse grave em estado crítico (Awad & Lobo, 2011; Huhmann et al, 2012; Waitzberg et al, 2013; Abunnaja et al, 2013).

Estudos recentes mostram que complicações infecciosas pós-operatórias foram reduzidas pelo uso de preparações orais contendo nutrientes que modulam a função imunológica. A maioria dos estudos foi realizada com imunonutriçao em câncer de esôfago, estômago e cólon, mas na literatura foi encontrado apenas um estudo indicando a eficácia da imunonutrição na hepatectomia (Mikagi et al, 2010).

Mikagi et al (2010) publicaram um artigo com o objetivo de avaliar a eficácia da imunonutrição pré-operatória no manejo perioperatório de pacientes submetidos à hepatectomia. Foram estudados 41 pacientes submetidos à hepatectomia para tumores de fígado (CHC, colangiocarcinoma, metástase) sem necessidade de reconstrução do trato biliar e randomizados em dois grupos. Ao grupo imunonutrição foi fornecido um suplemento chamado IMPACT® (Ajinomoto Pharma, Tokyo, Japan), 750ml ao dia, por via oral, cinco dias antes da cirurgia, mais 1000kcal de dieta hospitalar convencional e ao grupo controle não foi introduzido nenhum tipo de suplemento, apenas a dieta hospitalar convencional. Foram avaliados parâmetros nutricionais (albumina sérica e pré-albumina), de reação inflamatória (contagem glóbulos brancos no sangue e interleucina 6), de função hepática (TGO e TGP) e do metabolismo dos ácidos graxos (ácido eicosapentaenóico – EPA, triglicerídeos e ácidos graxos livres). Quinze pacientes não continuaram no estudo devido troca de tratamento (10), diarréia (1), distensão abdominal (1), aversão ao sabor (1) e desistência (2), com perda de 43% da população randomizada.

Como resultados, não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em relação a parâmetros nutricionais; quanto aos de reação inflamatória, cinco dias antes da cirurgia os pacientes do grupo controle apresentaram valores de contagem glóbulos brancos no sangue significativamente mais altos (p=0,024), já no terceiro e sétimo dias de pós-operatório, esses valores foram suprimidos no grupo imunonutrição (p=0,02 e p=0,001, respectivamente); quanto ao nível de interleucina 6, os valores também foram significativamente mais baixos no grupo imunonutrição no primeiro dia de pós-operatório. Em relação à função hepática, os níveis de TGO e TGP foram mais baixos no grupo imunonutrição no terceiro dia pós-operatório, mas sem diferença estatisticamente significativa. Quanto ao metabolismo dos ácidos graxos, os valores de triglicerídeos foram significativamente mais baixos no grupo imunonutrição no primeiro dia pré-operatório (p=0,0001) e terceiro dia pós-operatório (p=0,01); ácidos graxos livres sem diferença estatística e quanto ao EPA, seus valores foram significativamente mais altos no grupo imunonutriçao um dia antes da cirurgia (p<0,05). A conclusão do estudo foi que imunonutrição antes da hepatectomia ajudou a prevenir uma reação inflamatória excessiva e proteger o fígado logo após a cirurgia, mas estudos adicionais serão precisos para confirmar essa hipótese (Mikagi et al, 2010).

3. MÉTODOS

O método dessa pesquisa seguiu as recomendações para a realização de revisões sistemáticas propostas pela Colaboração Cochrane (Higgins, 2011). Essa pesquisa foi encaminhada ao Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Estadual Paulista (UNESP), que respondeu através do ofício número 356/11 CEP que por se tratar de uma revisão sistemática não seria necessário uma análise e aprovação do mesmo para realização.

3.1- Desenho do estudo

Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e quase randomizados.

3.2- Local do estudo

O trabalho foi desenvolvido no Departamento de Cirurgia e Ortopedia e na Unidade de Revisões Sistemáticas da Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP– com o auxílio da Biblioteca da UNESP.

3.3- Amostra

3.3.1- Tamanho da amostra

Todos os ensaios clínicos randomizados ou quase randomizados encontrados que preencheram os critérios de inclusão previamente definidos foram incluidos.

3.4- Critérios de Inclusão

3.4.1- Tipos de estudos incluidos

Ensaios clínicos randomizados ou quase randomizados nos quais foi avaliada a terapia nutricional perioperatória em pacientes submetidos à hepatectomia devido carcinoma hepatocelular na diminuição da mortalidade.

3.4.2- Tipos de participantes

Pacientes cirróticos ou não submetidos a hepatectomia devido carcinoma hepatocelular, sem restrição de sexo e idade.

3.4.3- Tipos de intervenção

- Intervenção de interesse: terapia nutricional perioperatória;

Consideramos terapia nutricional perioperatória os procedimentos terapêuticos administrados em pacientes com risco nutricional grave, independente da via de acesso escolhida, implantados antes da realização da cirurgia e continuados no pós-operatório.

- Grupo controle: alimentação padrão/convencional

Consideramos grupo controle os pacientes que ingeriram apenas sua alimentação habitual, sem introdução de nutrição enteral e ou parenteral.

3.4.4- Tipos de desfechos avaliados

3.4.4.1- Desfecho primário:

- Mortalidade operatória (até 30 dias após a cirurgia)

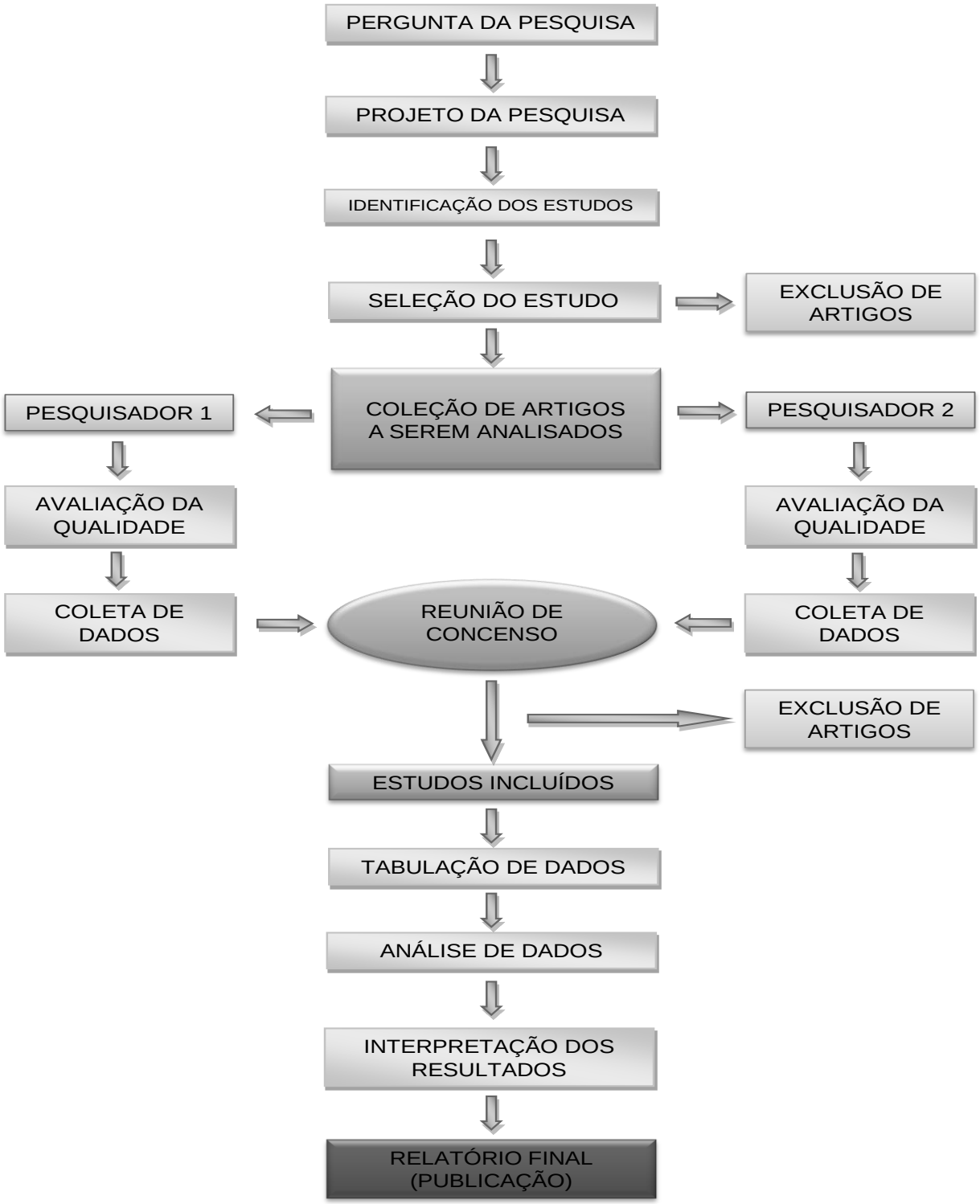
3.4.4.2- Desfechos secundários:

- Morbidade pós-operatória;
- Tempo de internação;
- Parâmetros antropométricos, laboratoriais e imunológicos.

3.5- Localização dos estudos

Dois revisores (LMF e JCL) avaliaram independentemente os títulos e os resumos de todos os estudos identificados na busca eletrônica. Quando possível, os estudos que preencheram os critérios de inclusão foram obtidos na íntegra (Figura 11). Em caso de discórdia um terceiro revisor (RSH) foi contatado.

Figura 10 – Fluxograma da estratégia da revisão sistemática



(adaptado de Ross et al, 1999)

3.6- Estratégia de busca para identificação dos estudos

Não houve restrição de idiomas. Os ensaios foram obtidos das seguintes fontes: Registro Central Cochrane de Ensaios Controlados (CENTRAL, issue 9, 2013), MEDLINE (1966 até 17 de março de 2013), EMBASE (1980 até 17 de março de 2013) e LILACS (1982 até 17 de março de 2013), utilizadas para identificar estudos randomizados ou quase randomizados que estudaram a terapia nutricional perioperatória em pacientes submetidos à hepatectomia por carcinoma hepatocelular. Foi utilizada uma estratégia de busca ajustada para as bases de dados MEDLINE e EMBASE devido ao grande número de artigos selecionados pela busca simples.

A estratégia de busca foi realizada por uma especialista na área.

Estratégia de busca para situação clínica e intervenção:

(hepatocellular carcinoma) OR (hepatocellular carcinomas) OR (adult liver cancer) OR (adult liver cancers) OR (adult liver cell carcinoma) OR (hepatoma) OR (hepatomas) OR (liver cell carcinoma) OR (liver cell carcinomas) AND (nutritional support) OR (artificial feeding) OR (nutrition therapy) OR (medical nutrition therapy) AND (perioperative care)

MEDLINE via Pubmed:

(randomized controlled trial [Publication Type] OR controlled clinical trial [Publication Type] OR randomized controlled trials [MeSH Terms] OR random allocation [MeSH Terms] OR double blind method [MeSH Terms] OR single blind method [MeSH Terms] OR clinical trial [Publication Type] OR clinical trials [MeSH Terms] OR (clinical* [Text Word] AND trial* [Text Word]) OR single* [Text Word] OR double* [Text Word] OR treble* [Text Word] OR triple* [Text Word] OR placebos [MeSH Terms] OR placebo* [Text Word] OR random* [Text Word] OR research design [MeSH Terms] OR comparative study [MeSH Terms] OR evaluation studies [MeSH Terms] OR follow-up studies [MeSH Terms] OR prospective studies [MeSH Terms] OR control* [Text Word] OR prospectiv* [Text Word] OR volunteer* [Text Word])

EMBASE via Ovid:

((randomized controlled trial) or (randomized controlled trials) or (randomized controlled clinical trials) or (randomized controlled clinical trial) or (controlled study) or (controlled studies) or randomization or (double blind procedure) or (double blind procedures) or (single blind procedure) or (single blind procedures) or (clinical trial) or (clinical trials) or (double blind) or (single blind) or (triple blind) or (double mask) or (single mask) or (triple mask) or placebo or random or crossover or (cross over) or cross-over or (crossover procedure) or (crossover procedures) or (cross over procedure) or (cross over procedures) or (cross-over procedure) or (cross-over procedures) or (drug comparison) or (drug comparisons) or (comparative study) or (comparative studies) or (comparative trial) or (comparative trials) or (control group) or (control groups) or prospective or (prospective study) or (prospective studies))

LILACS – busca em português:

(carcinoma hepatocelular) OR (hepatoma) AND (terapia nutricional médica) OR (terapia médica nutricional) AND (assistência perioperatória) OR (cuidados perioperatórios) OR (assistência no período perioperatório) OR (assistência na fase perioperatória)

Busca manual de referências de ensaios clínicos em revistas relevantes e contato com autores via e-mail para informações adicionais foram realizados.

3.7 - Seleção dos estudos

Dois revisores (LMF e JCL) avaliaram de maneira independente os títulos e resumos de todos os estudos identificados pelas buscas e por meio de acesso a títulos, resumos e palavras chaves das referências bibliográficas identificadas. Em caso de discordância relativa à avaliação, o primeiro autor do estudo foi contatado visando informações adicionais. Os estudos foram classificados em:

- Potenciais: aqueles que preencheram na íntegra os critérios de inclusão;
- Não potenciais: estudos fora do assunto de interesse e estudos que não eram ensaios clínicos randomizados e nem quase randomizados.

3.8 - Avaliação do risco de viés nos estudos incluidos

A qualidade do risco de viés dos estudos incluidos nesta revisão foi avaliada usando o critério descrito no *Cochrane Handbook* (Higgins 2011), cujos itens apresentam forte evidência empírica de viés nos estudos primários. Desta forma, avaliamos os seis seguintes critérios:

- Geração da sequência de alocação;
- Sigilo/Ocultação da alocação;
- Mascaramento/cegamento;
- Controle de dados incompletos (referente a perdas e desistências);
- Relato seletivo de desfechos;
- Outros vieses (conflito de interesse).

As informações relevantes para se estabelecer um julgamento em relação a ocorrência de viés dos itens citados anteriormente foram anotadas em uma tabela de avaliação para cada estudo incluido (Anexo A). Dois revisores (LMF e JCL) realizaram independentemente o julgamento sobre a avaliação de risco de viés para cada critério, classificando-os em baixo, alto ou duvidoso. Discordâncias referentes às classificações foram resolvidas por meio de reuniões de concenso entre os revisores.

3.9 - Viés de publicação

O viés de publicação foi planejado para ser avaliado por meio do gráfico de funil (funnel plot), entretanto não houve um número suficiente de estudos incluidos na revisão para executar essa análise.

3.10 - Extração dos dados

Dois revisores extrairam os dados dos artigos (LMF e JCL) que preencheram os critérios de inclusão descritos anteriormente. Um formulário padronizado foi utilizado para extrair as seguintes informações: características do estudo (desenho, método de randomização, etc.); participantes; intervenções; desfechos clínicos (tipos de desfechos mensurados – i.e., dicotômico ou contínuo). O formulário foi baseado no *Cochrane Handbook* (Anexo B).

Os dados dos estudos incluidos foram apresentados em tabelas com as seguintes características:

- Métodos (desenho de estudo; estudo multicêntrico ou único centro; período do estudo; justificativa do tamanho amostral; geração e ocultação da alocação; mascaramento em relação aos desfechos a serem avaliados e referentes aos participantes; ocorrência de desistências e perdas durante o seguimento do estudo; relato seletivo de desfechos e utilização da análise por intenção de tratar);

- Participantes (número - N, idade, sexo, critério de inclusão e exclusão, cenário do estudo e seguimento dos participantes);

- Intervenções (intervenção, grupo-controle e duração da intervenção);

- Desfechos avaliados (desfechos primários e secundários);

- Observações: potencial de conflito de interesse dos autores envolvidos nos estudos, etc.

3.11- Análise Estatística

Para desfechos dicotômicos como mortalidade e morbidade**,** os resultados foram expressos em risco relativo, com 95% de intervalo de confiança (IC).

Para resultados estatisticamente significativos planejou-se calcular o número necessário para tratar (NNT), esse definido como o número de pacientes que precisam ser tratados para prevenir um desfecho desfavorável no caso de um evento negativo. Seu cálculo é efetuado a partir da diferença de risco (DR) definida como a diferença absoluta na taxa de eventos entre dois grupos de comparação. Uma diferença de risco zero indica que não existe diferença entre os grupos, quando essa diferença é menor que zero indica que a intervenção foi efetiva em reduzir o risco de um desfecho desfavorável no caso de um evento negativo.

O número necessário para tratar (NNT) foi planejado para ser calculado como o inverso da diferença de risco, isto é:

$$NNT = \frac{1}{DR}$$

Para dados contínuos, os mesmos foram expressos como média e desvio-padrão calculando-se a diferença de média com intervalo de confiança a 95%.

3.11.1 - Heterogeneidade

Não foi possível explorar as causas potenciais da heterogeneidade, pois somente um estudo foi incluído para análise quantitativa e por não ter sido realizada metanálise.

As inconsistências entre estudos somados em uma metanálise seriam quantificadas, utilizando-se o teste de heterogeneidade I^2 = [(Q - df)/Q] x 100%, sendo *Q* o qui-quadrado e, df (degree of freedom) o grau de liberdade.

De acordo com o *Handbook* da *Colaboração Cochrane* (capítulo 09, seção 9.5.2), o planejado para interpretar o grau de heterogeneidade seria da seguinte maneira: 0 – 40% - pode não ser importante, 30 – 60% - pode representar heterogeneidade moderada, 50 – 90% - pode representar heterogeneidade substancial, 75 – 100% - considerável heterogeneidade. Como regra geral, onde existe considerável heterogeneidade, planejamos considerar a não realização de metanálises quando a estatística I^2 for superior a 75%.

3.11.2 - Análise de subgrupos

Considerando-se os seguintes aspectos foi planejada uma análise de subgrupos para:

- Vias de acesso para administração da terapia nutricional perioperatória (enteral, parenteral ou mista);
- Tipo de nutriente específico utilizado (AACR, imunonutrientes).

Entretanto não houve dados suficientes na revisão para executar essa análise.

3.11.3 - Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade foi planejada para explorar as causas de heterogeneidade dos resultados entre os estudos. Os seguintes fatores seriam projetados na análise de sensibilidade separando os estudos de acordo com:

- Qualidade de ocultação de alocação (baixo, alto ou duvidoso);
- Mascaramento (baixo, alto ou duvidoso);
- Razão para desistência e perda para cada desfecho;
- Análise por intenção de tratar versus dados de análise disponíveis (*per protocol*).

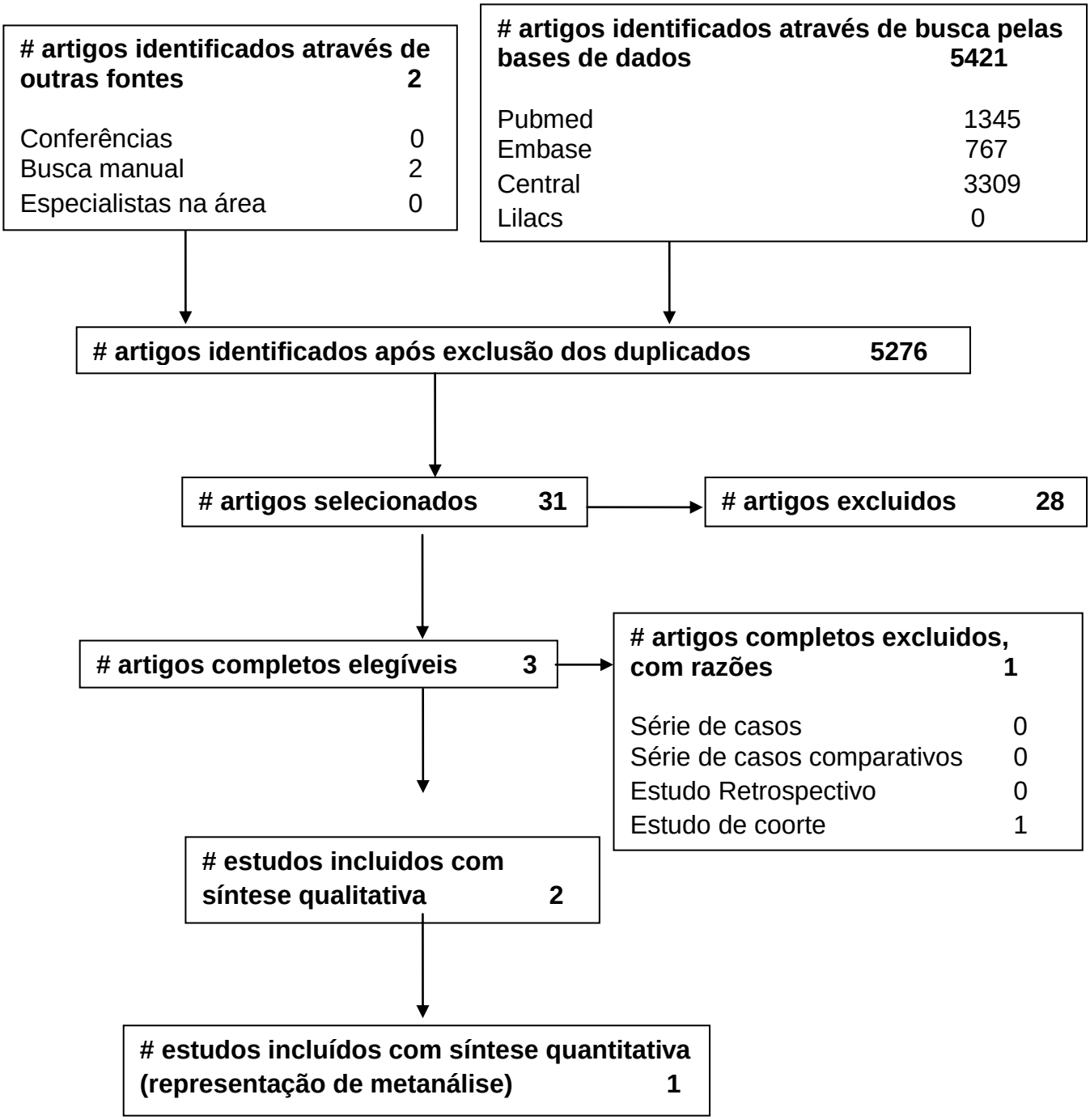
4- RESULTADOS

4.1- Descrição dos estudos incluidos

4.1.1- Seleção dos estudos

Foram identificadas 5421 citações a partir das buscas nas bases de dados (Figura 11), sendo excluidas as duplicadas, número total de 147, e encontradas 2 através de pesquisa manual. Após rastrear por título e resumo, foram selecionados três artigos elegíveis para inclusão na revisão, mas um desses foi excluído por ser um estudo de coorte. Os 5273 artigos restantes tratavam-se de outros tipos de intervenção para carcinoma hepatocelular (radiofrequência, terapia hormonal) ou outros tipos de tumores, como por exemplo, adenocarcinoma ou metástase, não associavam terapia nutricional ou sua utilização apenas no pré ou pós-operatório. Também foram excluidas revisões, comentário/opinião de autor, estudo in vitro ou animal.

Figura 11 – Fluxograma dos estudos incluidos e excluidos da revisão sistemática



(Fonte: Moher et al, 2009)

4.1.2 - Estudos incluidos

Foram incluidos os estudos de Fan et al (1994) e Okabayashi et al (2011) nessa revisão.

O estudo de Fan et al (1994) envolveu um total de 150 participantes, sendo que as características desse estudo incluido encontram-se resumidas no Anexo C. Já o estudo de Okabayashi et al (2011) envolveu 96 participantes e suas características estão resumidas no Anexo D.

4.1.3- Desenho dos estudos

Os estudos incluidos preencheram os critérios para ser considerado um ensaio clínico randomizado. Fan et al (1994) e Okabayashi et al (2011) descreveram ser um ECR realizado em um único centro (*Department of Surgery, University of Hong Kong, Queen Mary Hospital* e *Kochi Medical School,* respectivamente).

4.1.4 - Participantes e duração do ensaio clínico

Fan et al (1994) analisaram 150 pacientes com carcinoma hepatocelular operável, com exclusão de 26 pacientes no estudo devido lesões metastáticas na cavidade abdominal, sendo 109 do sexo masculino e 15 do feminino, com média de idade de 53,5 anos, para receberem nutrição parenteral perioperatória por 7 dias antes da cirurgia e 7 dias após, além da dieta por via oral convencional, em comparação a um grupo que recebeu apenas dieta convencional, durante 14 dias.

Okabayashi et al (2011) analisaram 96 pacientes agendados para ressecção hepática para tratamento eletivo de carcinoma hepatocelular ou adenocarcinoma de fígado, com exclusão de 20 pacientes devido recorrência da doença e outros tipos de tratamento para o câncer, sendo 54 do sexo masculino e 22 do feminino, com média de idade de 65 anos, para receberem suplementação de um produto com hidrato de carbono enriquecido com aminoácidos de cadeia ramificada (Aminoleban® EN) duas semanas antes da cirurgia e continuado por seis meses no pós-operatório, além de dieta por via oral convencional, excluída 420kcal, em comparação a um grupo controle que recebeu apenas dieta convencional pelo mesmo período de tempo.

4.1.5 -Tipos de intervenção

Os participantes do estudo de Fan et al (1994) cujo CHC foi considerado operável com base em estudos radiológicos e testes de função hepática foram randomizados aleatoriamente em dois grupos: grupo nutrição perioperatória e grupo controle.

Os pacientes do grupo nutrição perioperatória receberam suporte nutricional por via intravenosa perioperatória, além de sua dieta por via oral convencional. A administração da nutrição parenteral foi através de implante de um cateter Broviac na veia cava superior por dissecção cirúrgica da veia jugular externa. A nutrição parenteral foi infundida por 12 horas no período noturno por 7 noites antes da hepatectomia e foi mantida por mais 7 noites imediatamente após a cirurgia. A terapia nutricional consistia de uma solução enriquecida com 35% de aminoácidos de cadeia ramificada, uma dosagem de aproximadamente 1,5g de aminoácidos por quilo de peso corporal, além de dextrose e emulsão lipídica, contendo cerca de 50% de triglicerídeos de cadeia média (TCM), fornecendo 30kcal/kg/dia. Vitaminas e minerais foram adicionados diariamente no fluido parenteral. O volume total de fluido de nutrição parenteral foi limitado para 1,75litros por dia.

Já os pacientes do grupo controle receberam dieta por via oral convencional no pré-operatório. No período pós-operatório, eles receberam 5% de dextrose e soro fisiológico com teor e volume de sódio aproximadamente igual ao fluido dado aos pacientes do grupo nutrição perioperatória.

Os pacientes dos dois grupos foram incentivados a retomar a alimentação por via oral tão logo retornasse a função intestinal.

Os participantes do estudo de Okabayashi et al (2011) que aceitaram participar do trabalho e estavam agendados para ressecção hepática devido CHC ou adenocarcinoma foram randomizados aleatoriamente em dois grupos: grupo Aminoleban® EN e grupo controle.

Os pacientes do grupo Aminoleban® EN receberam suplementação de um produto com hidrato de carbono enriquecido com AACR, comercialmente com nome de Aminoleban® EN, 50g do produto, administrado por via oral, duas vezes ao dia (durante o dia e no final da noite), além de sua dieta convencional, com exclusão de 420kcal por dia, calorias essas ofertadas pelo suplemento. Essa

suplementação foi ofertada duas semanas antes da cirurgia e continuada por mais seis meses no pós-operatório.

Já os pacientes do grupo controle receberam dieta por via oral convencional durante todo o período do estudo.

Os dois grupos foram monitorados por nutricionista e ingeriram a mesma quantidade de calorias por dia.

4.1.6 - Tipos de desfechos analisados

O estudo de Fan et al (1994) avaliaram morbidade e mortalidade como desfechos primários, onde mortalidade foi considerada como morte dentro do âmbito hospitalar e morbidade como complicações pós-operatórias, tendo como exemplos complicações sépticas ou outras complicações como obstrução intestinal. Como desfechos secundários foram avaliados parâmetros antropométricos (peso corporal, prega cutânea tricipital, circunferência do braço e força do aperto), bioquímicos (bilirrubina sérica, enzimas do fígado, tempo de protrombina, concentração de albumina no soro, transferrina, préalbumina e proteina ligadora do retinol, glicose plasmática e clearance de verde de indocianina) e imunológicos (resposta dos linfócitos a estimulação com fitohemaglutinina e níveis de imunoglobulinas séricas).

O estudo de Okabayashi et al (2011) avaliaram parâmetros bioquímicos, estado nutricional e aplicação de um questionário de qualidade de vida SF-36 no pós-operatorio como desfechos primários e parâmetros antropométricos, através da comparação de medidas de peso corporal e CMB entre os grupos como desfechos secundários. O questionário SF-36 é uma medida confiável e cientificamente validada de resultados de saúde (http://www.sf-36.org) e foi projetado para medir toda a gama de saúde e bem-estar do paciente por meio de 36 questões de múltipla escolha.

4.1.7 - Qualidade metodológica

4.1.7.1 - Risco de viés nos estudos incluidos

A análise do risco de ocorrência de viés nos estudos incluidos encontra-se resumida nos Anexo E e F.

4.1.7.2 - Viés de seleção (geração e ocultação da alocação)

Quanto a geração da alocação, o estudo de Fan et al (1994) utilizou uma sequência de pacientes consecutivos com CHC considerado operável com base em estudos radiológicos e testes de função hepática, sendo considerado como uma alocação baseada em resultados de exames ou testes prévios, com alto risco de viés.

Ao analisarmos o estudo de Okabayashi et al (2011), a geração da alocação foi realizada pela disponibilidade da intervenção, já que os pacientes foram gerados a partir da necessidade de realização eletiva de ressecção hepática devido CHC ou adenocarcinoma, sendo classificada como alto risco de viés.

Quando avaliado a ocultação da alocação dos dois estudos, a mesma não foi relatada, sendo classificada como risco incerto de viés.

4.1.7.3 - Viés de performance e de detecção

Os dois estudos incluídos, Fan et al (1994) e Okabayashi et al (2011), não informaram sobre o procedimento de mascaramento/cegamento, nem em relação aos participantes nem quanto aos profissionais (viés de performance), e também não informaram sobre o cegamento dos avaliadores de desfechos, sendo classificado como risco incerto de viés.

4.1.7.4 - Viés de atrito

No estudo de Fan et al (1994), do total de 75 pacientes do grupo nutrição perioperatória, 64 foram submetidos à hepatectomia e do grupo controle, dos 75, 60 pacientes foram operados, os outros pacientes não realizaram ressecção hepática devido lesões metastáticas na cavidade abdominal. Esses pacientes foram excluidos do estudo e seus dados não foram avaliados, não foram considerados pelos autores como perdas, já que os mesmos não sofreram procedimento cirúrgico. Diante desse quadro citado, os dados perdidos foram imputados utilizando-se métodos apropriados e esse parâmetro foi avaliado como baixo risco de viés.

No estudo de Okabayashi et al (2011), do total de 48 pacientes do grupo Aminoleban® EN, 12 (25%) foram excluídos devido recorrência da doença e outros tipos de tratamento para a doença, e do grupo controle, dos 48, oito (16,66%) foram excluídos pelos mesmos motivos. A exclusão desses pacientes foi colocada em uma

figura no artigo, mas a mesma não foi explicada no texto. Os dados dos pacientes excluídos não foram utilizados nos resultados. Diante dessas informações foi classificado como alto risco de viés.

4.1.7.5 - Viés de relato

Todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que foram de interesse dos dois estudos incluidos foram reportados de acordo com o que foi proposto, sendo o relato seletivo de desfechos considerado como de baixo risco de viés.

4.1.7.6 - Outros vieses

O estudo de Fan et al (1994) parece estar livre de outras fontes de viés, sendo classificado como baixo risco de viés. Já o estudo de Okabayashi et al (2011) foi apoiado pelo Ministério de Educação, Cultura, Esportes, Ciência e Tecnologia, além da *Uehara Memorial Foundation*, não sendo possível avaliar algum tipo de conflito de interesse, sendo classificado como risco incerto de viés.

Abaixo apresentamos a revisão dos julgamentos dos dois estudos incluídos acerca de cada item de risco de viés.

Figura 12 - Gráfico de risco de viés: revisão dos julgamentos dos dois estudos incluídos acerca de cada item de risco de viés apresentados como porcentagens

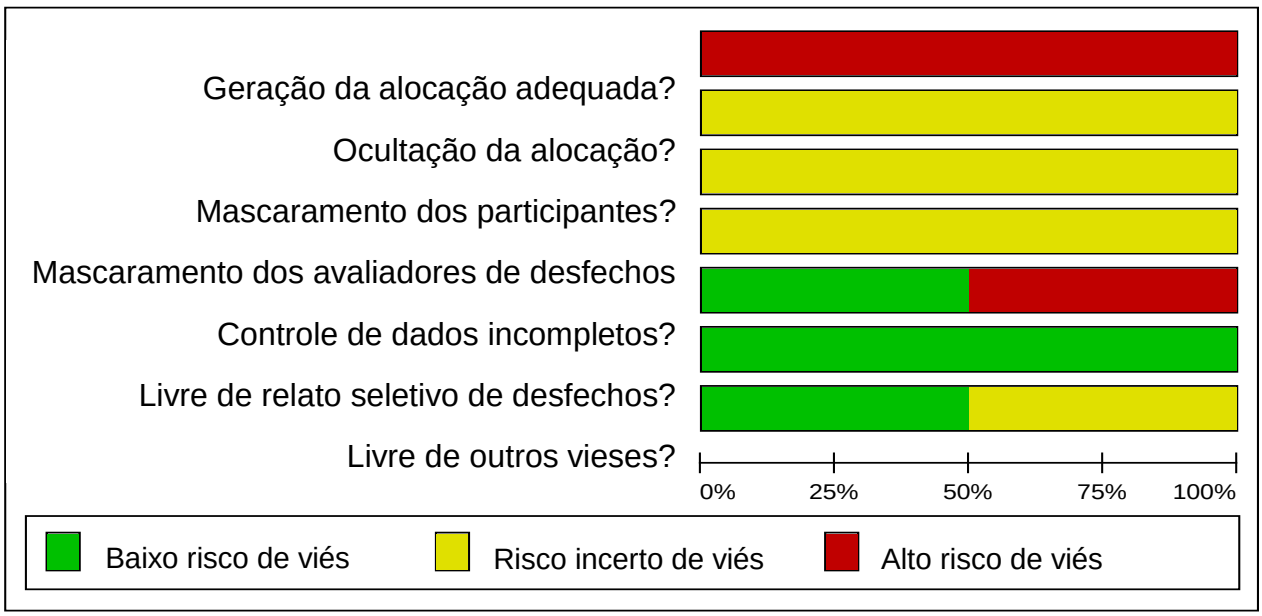
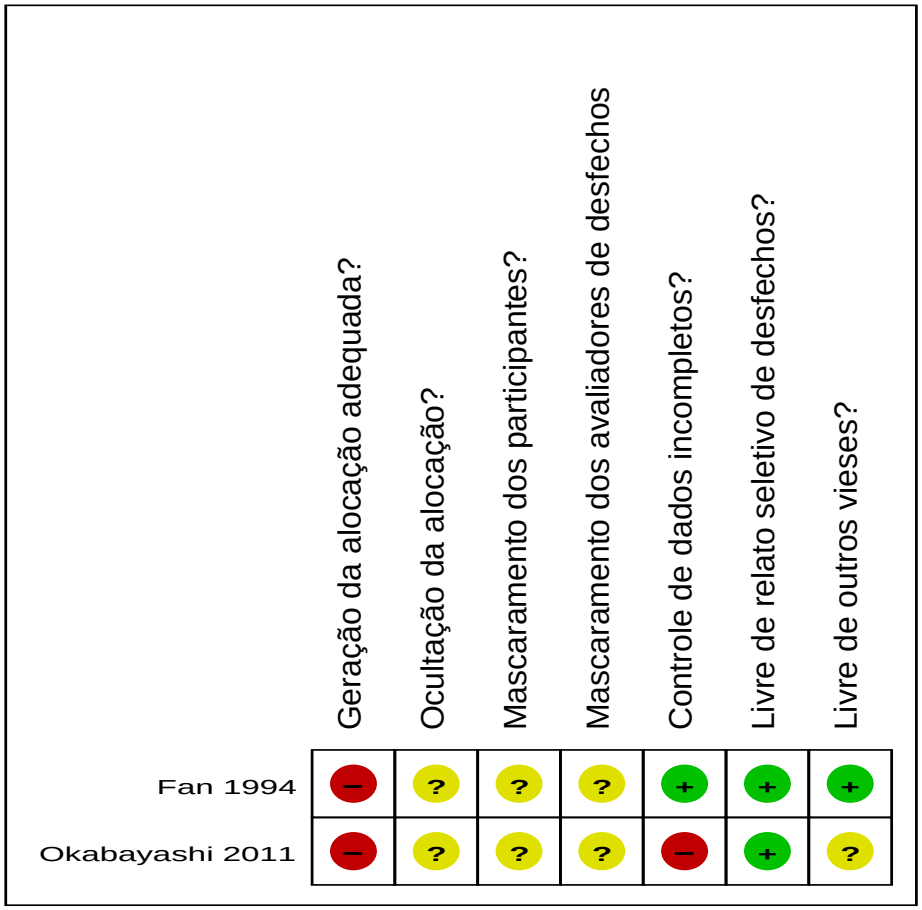


Figura 13- Gráfico de risco de viés: revisão dos julgamentos dos dois estudos incluídos acerca de cada item de risco de viés apresentados como porcentagens



4.1.8 - Efeito das intervenções

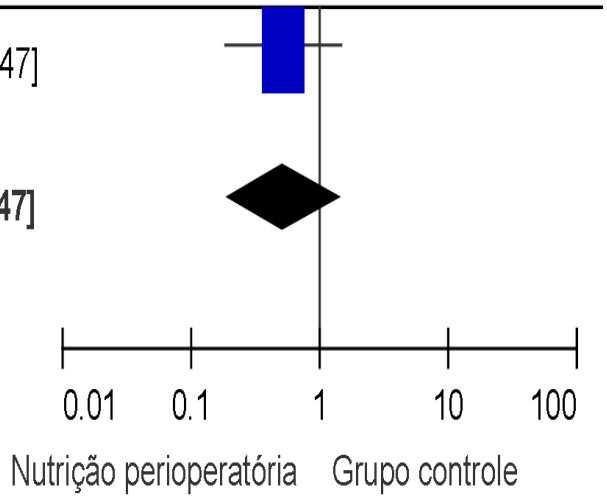
Não foi possível realizar análise do estudo de Okabayashi et al (2011) pois os dados encontrados estavam todos representados por números e valores percentuais. Escrevemos para o autor principal do estudo solicitando os dados em média e desvio padrão para, desta forma, realizar a análise estatística. Até o término dessa dissertação, não obtivemos resposta do autor.

Também não foi possível a realização de uma metanálise, porque a maioria dos desfechos avaliados no estudo de Okabayashi et al (2011) foram diferentes dos do estudo de Fan et al (1994), apenas parâmetros bioquímicos e antropométricos em comum. O estudo de Okabayashi et al (2011) não avaliou mortalidade como desfecho, apenas relatou que foi de 0% em ambos os grupos.

Foi realizada uma representação de metanálise, através dos dados coletados no estudo de Fan et al (1994).

Figura 14. Gráfico demonstrativo de metanálise (Fan et al, 1994) comparando nutrição perioperatória versus grupo controle em relação a mortalidade operatória, por meio do risco relativo e intervalo de confiança de 95%.

	Nutrição perioperatória		Grupo controle			Risk Ratio	Risk Ratio
Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight	M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI
Fan et al, 1994	5	64	9	60	100.0%	0.52 [0.19, 1.47]	
Total (95% CI)		**64**		**60**	**100.0%**	**0.52 [0.19, 1.47]**	
Total events	5		9				
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: Z = 1.24 (P = 0.22)							



Legenda:

M-H: Mantel-Haenszel

IC: Intervalo de confiança

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os participantes recebendo nutrição perioperatória e grupo controle em relação à mortalidade (RR 0.52 [IC 95% 0,19, 1,47], p=0,22) na representação de metanálise do estudo de Fan et al, 1994. Por não apresentar uma diferença estatisticamente significante não foi possível calcular o NNT (Figura 14).

Quando avaliado numericamente os dados de mortalidade operatória e comparado com doença hepática prévia (hepatite e cirrose) e tipo de procedimento cirúrgico realizado (hepatectomia maior ou menor), o grupo nutrição perioperatória apresentou número de pacientes menor, mas são valores não significativos e não podem ser considerados (Tabela 4 e 5).

Tabela 4 – Mortalidade operatória relacionada à doença hepática prévia

	Cirrose	Hepatite	Fígado normal
Grupo nutrição perioperatória	3	1	1
Grupo controle	5	3	1

Tabela 5 – Mortalidade operatória relacionada ao tipo de procedimento cirúrgico

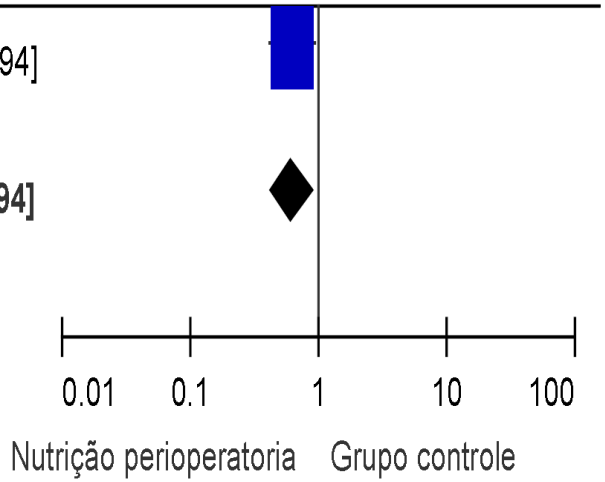
	Hepatectomia maior	Hepatectomia menor
Grupo nutrição perioperatória	5	0
Grupo controle	7	2

Figura 15 - Gráfico demonstrativo de metanálise (Fan et al, 1994) comparando nutrição perioperatória versus grupo controle em relação a morbidade hospitalar, por meio do risco relativo e intervalo de confiança de 95%.

	Nutrição perioperatória		Grupo controle			Risk Ratio	Risk Ratio
Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight	M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI
Fan et al, 1994	22	64	33	60	100.0%	0.63 [0.42, 0.94]	
Total (95% CI)		**64**		**60**	**100.0%**	**0.63 [0.42, 0.94]**	
Total events	22		33				

Heterogeneity: Not applicable

Test for overall effect: Z = 2.25 (P = 0.02)



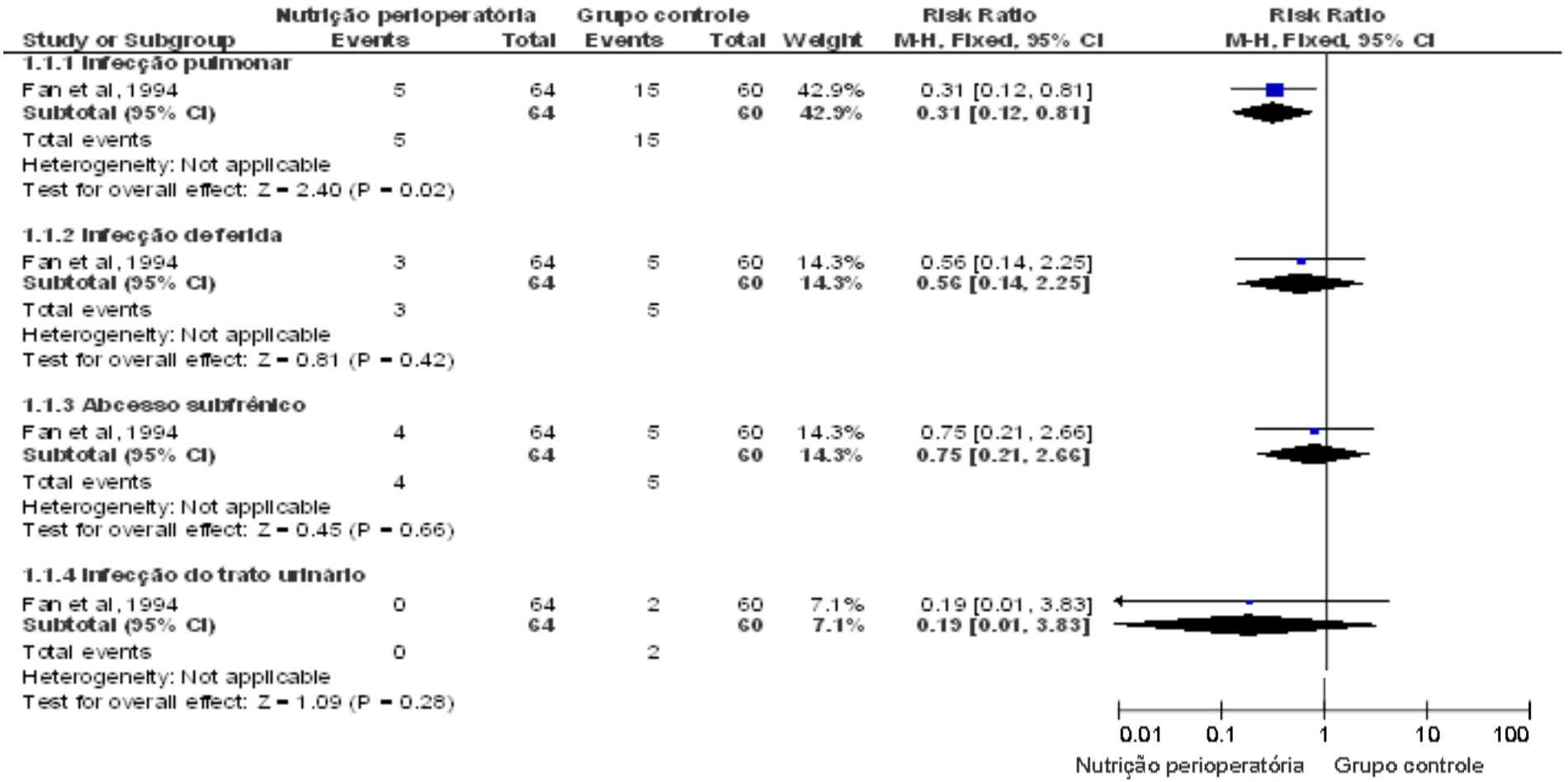
Legenda:

M-H: Mantel-Haenszel

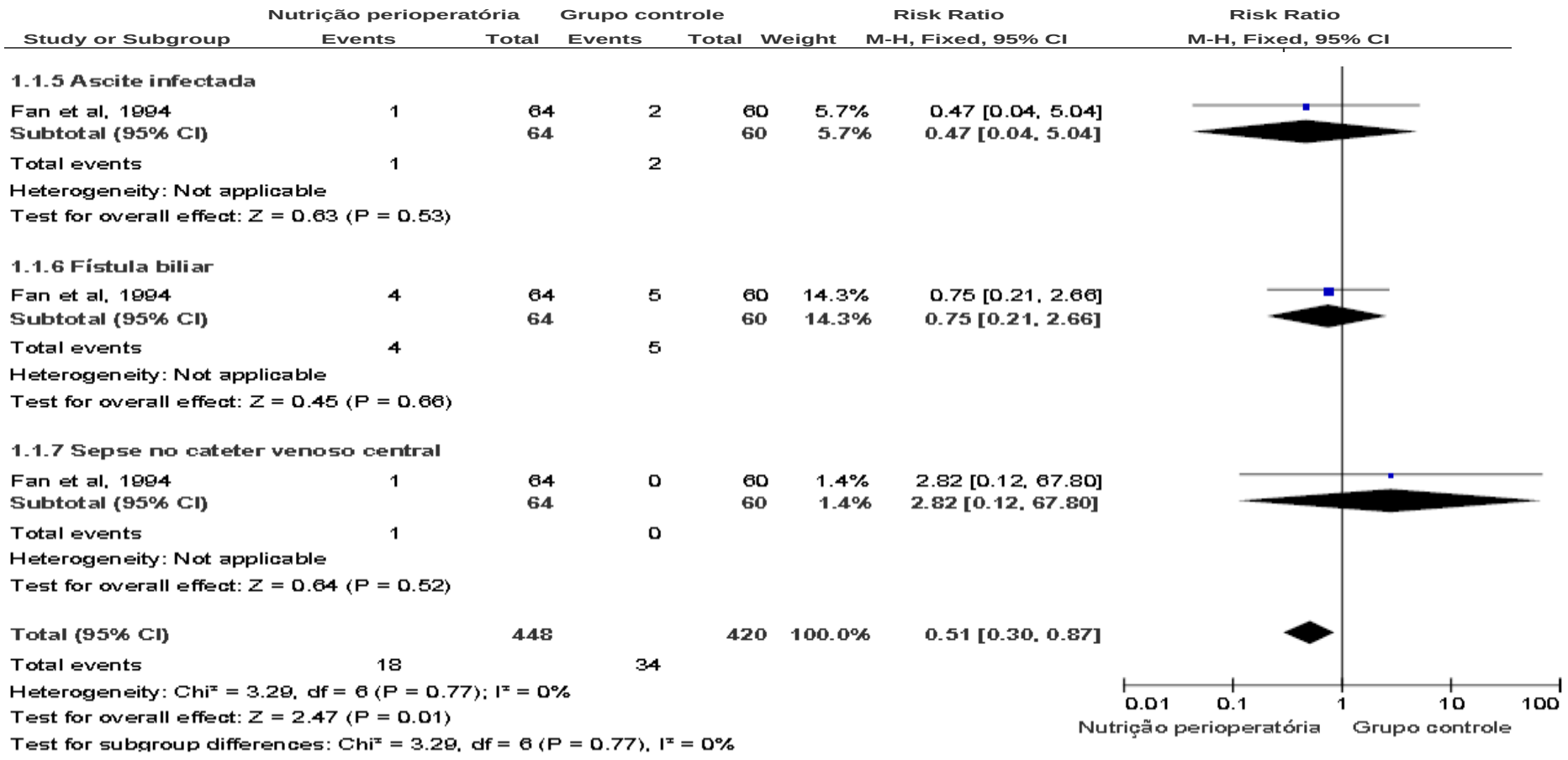
IC: Intervalo de confiança

Houve, portanto, uma diferença estatisticamente significativa favorecendo os participantes recebendo nutrição perioperatória versus grupo controle em relação à morbidade hospitalar (RR 0.63 [IC 95% 0,42, 0,94], p=0,02) na representação de metanálise do estudo de Fan et al, 1994. Dessa forma, podemos concluir que um risco menor que zero indica que a intervenção foi mais efetiva em reduzir o risco de um desfecho desfavorável no caso de um evento negativo quando comparado ao grupo controle e, o NNT (negativo) foi de 4,76 (Figura 15).

Figura 16 - Gráfico demonstrativo de metanálise (Fan et al, 1994) comparando nutrição perioperatória versus grupo controle em relação ás complicações sépticas considerando subcategorias (infecção pulmonar, infecção da ferida, abcesso subfrênico, infecção do trato urinário, ascite infectada, fístula biliar, sepse no cateter venoso central), por meio do risco relativo e intervalo de confiança de 95%.



Continuação Figura 16

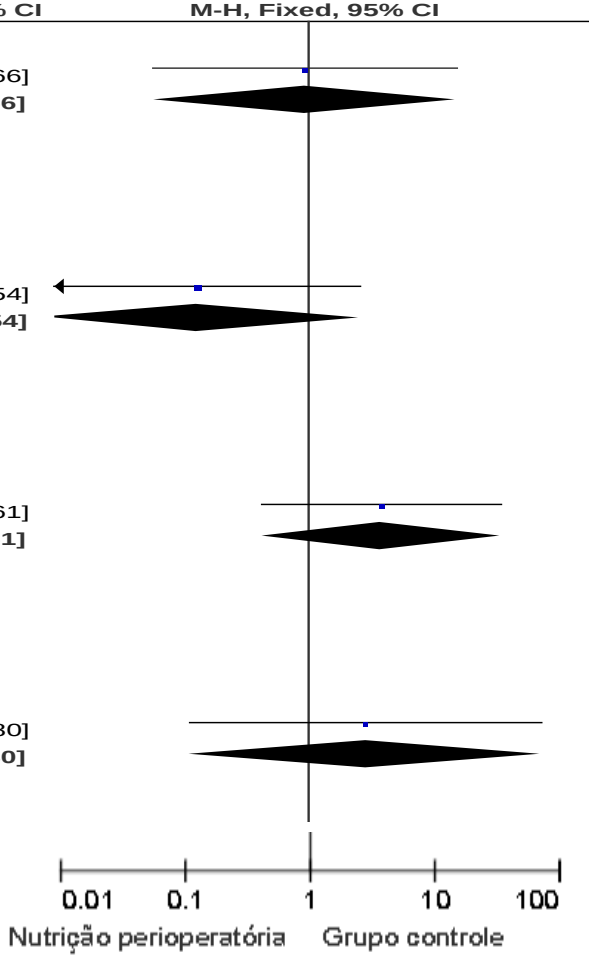


Legenda: M-H: Mantel-Haenszel
IC: Intervalo de confiança

Houve, portanto, uma diferença estatisticamente significativa apenas na subcategoria infecção pulmonar favorecendo os participantes recebendo nutrição perioperatória versus grupo controle (RR 0,31 [IC 95% 0,12, 0,81], p=0,02) na representação de metanálise do estudo de Fan et al, 1994. Dessa forma, podemos concluir que um risco menor que zero indica que a intervenção foi mais efetiva em reduzir o risco de um desfecho desfavorável no caso de um evento negativo quando comparado ao grupo controle e, o NNT (negativo) foi de 5,81 (Figura 16). Entretanto, não houve uma diferença estatisticamente significante nas demais subcategorias analisadas: infecção de ferida (RR 0,56 [IC 95% 0,14, 2,25], p=0,42); abcesso (RR 0,75 [IC 95% 0,21, 2,66], p=0,66); infecção do trato urinário (RR 0,19 [IC 95% 0,01, 3,83], p=0,28); ascite infectada (RR 0,47 [IC 95% 0,04, 5,04], p=0,53); fístula biliar (RR 0,75 [IC 95% 0,21, 2,66], p=0,66) e sepse no cateter venoso central (RR 2,28 [IC 95% 0,12, 67,80], p=0,52).

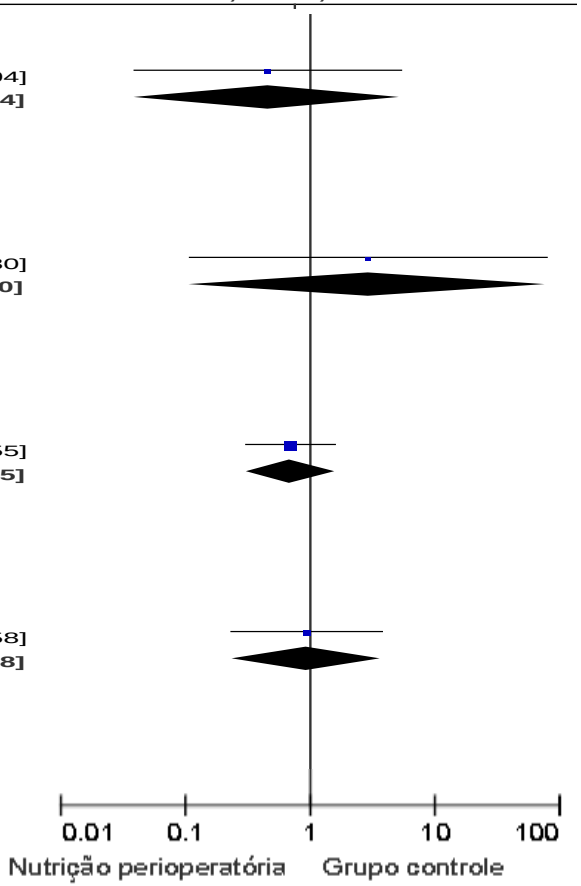
Figura 17 - Gráfico demonstrativo de metanálise (Fan et al, 1994) comparando nutrição perioperatória versus grupo controle em relação a outras complicações considerando subcategorias (deiscência da ferida, infarto do miocárdio, sangramento intra-abdominal, sangramento das varizes, hemorragia da ulcera péptica, obstrução intestinal, derrame pleural, coma hepático, falência renal, ascite controlada por diuréticos), por meio do risco relativo e intervalo de confiança de 95%.

	Nutrição perioperatória		Grupo controle			Risk Ratio	Risk Ratio
Study or Subgroup	**Events**	**Total**	**Events**	**Total**	**Weight**	**M-H, Fixed, 95% CI**	**M-H, Fixed, 95% CI**
1.4.1 Deiscência da ferida							
Fan et al, 1994	1	64	1	60	1.8%	0.94 [0.06, 14.66]	
Subtotal (95% CI)		**64**		**60**	**1.8%**	**0.94 [0.06, 14.66]**	
Total events	1		1				
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: Z = 0.05 (P = 0.96)							
1.4.2 Infarto do miocárdio							
Fan et al, 1994	0	64	3	60	6.3%	0.13 [0.01, 2.54]	
Subtotal (95% CI)		**64**		**60**	**6.3%**	**0.13 [0.01, 2.54]**	
Total events	0		3				
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: Z = 1.34 (P = 0.18)							
1.4.3 Sangramento intra-abdominal							
Fan et al, 1994	4	64	1	60	1.8%	3.75 [0.43, 32.61]	
Subtotal (95% CI)		**64**		**60**	**1.8%**	**3.75 [0.43, 32.61]**	
Total events	4		1				
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: Z = 1.20 (P = 0.23)							
1.4.4 Sangramento de varizes							
Fan et al, 1994	1	64	0	60	0.9%	2.82 [0.12, 67.80]	
Subtotal (95% CI)		**64**		**60**	**0.9%**	**2.82 [0.12, 67.80]**	
Total events	1		0				
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: Z = 0.64 (P = 0.52)							



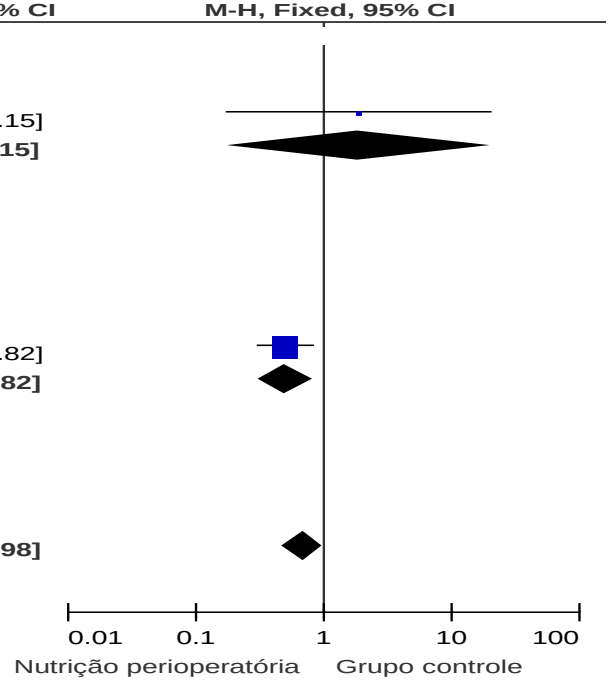
Continuação Figura 17

Study or Subgroup	Nutrição perioperatória Events	Total	Grupo controle Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
1.4.5 Hemorragia de úlcera peptica						
Fan et al, 1994	1	64	2	60	3.6%	0.47 [0.04, 5.04]
Subtotal (95% CI)		**64**		**60**	**3.6%**	**0.47 [0.04, 5.04]**
Total events	1		2			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.63 (P = 0.53)						
1.4.6 Obstrução intestinal						
Fan et al, 1994	1	64	0	60	0.9%	2.82 [0.12, 67.80]
Subtotal (95% CI)		**64**		**60**	**0.9%**	**2.82 [0.12, 67.80]**
Total events	1		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.64 (P = 0.52)						
1.4.7 Derrame pleural						
Fan et al, 1994	9	64	12	60	21.6%	0.70 [0.32, 1.55]
Subtotal (95% CI)		**64**		**60**	**21.6%**	**0.70 [0.32, 1.55]**
Total events	9		12			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.87 (P = 0.38)						
1.4.8 Coma hepático						
Fan et al, 1994	4	64	4	60	7.2%	0.94 [0.25, 3.58]
Subtotal (95% CI)		**64**		**60**	**7.2%**	**0.94 [0.25, 3.58]**
Total events	4		4			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.09 (P = 0.92)						



Continuação Figura 17

Study or Subgroup	Nutrição perioperatória Events	Total	Grupo controle Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
1.4.9 Falência renal						
Fan et al, 1994	2	64	1	60	1.8%	1.88 [0.17, 20.15]
Subtotal (95% CI)		**64**		**60**	**1.8%**	**1.88 [0.17, 20.15]**
Total events	2		1			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.52 (P = 0.60)						
1.4.10 Ascite controlada com diuréticos						
Fan et al, 1994	16	64	30	60	54.1%	0.50 [0.31, 0.82]
Subtotal (95% CI)		**64**		**60**	**54.1%**	**0.50 [0.31, 0.82]**
Total events	16		30			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 2.75 (P = 0.006)						
Total (95% CI)		**640**		**600**	**100.0%**	**0.68 [0.48, 0.98]**
Total events	39		54			
Heterogeneity: Chi² = 7.68, df = 9 (P = 0.57); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 2.06 (P = 0.04)						
Test for subgroup differences: Chi² = 7.57, df = 9 (P = 0.58), I² = 0%						

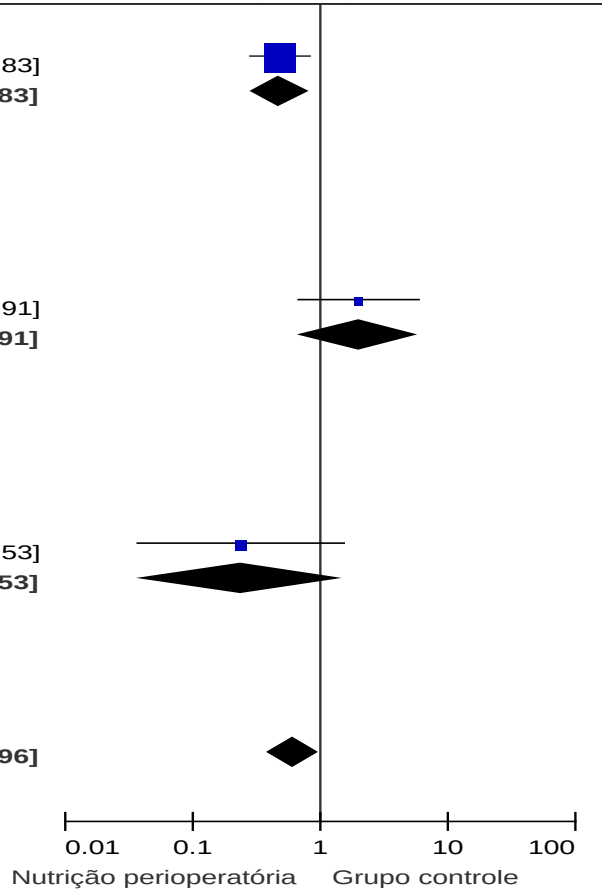


Legenda: M-H: Mantel-Haenszel
IC: Intervalo de confiança

Houve uma diferença estatisticamente significativa apenas na subcategoria ascite controlada com diuréticos favorecendo os participantes recebendo nutrição perioperatória versus grupo controle (RR 0,50 [IC 95% 0,31, 0,82], p=0,006) na representação de metanálise do estudo de Fan et al, 1994. Dessa forma, podemos concluir que um risco menor que zero indica que a intervenção foi mais efetiva em reduzir o risco de um desfecho desfavorável no caso de um evento negativo quando comparado ao grupo controle e, o NNT (negativo) foi de 4 (Figura 17). Entretanto, não houve uma diferença estatisticamente significante nas demais subcategorias analisadas: deiscência da ferida (RR 0,94 [IC 95% 0,06, 14,66], p=0,96); infarto do miocárdio (RR 0,13 [IC 95% 0,01, 2,54], p=0,18); sangramento intra-abdominal (RR 3,75 [IC 95% 0,43, 32,61], p=0,23); sangramento de varizes (RR 2,82 [IC 95% 0,12, 67,80], p=0,52); hemorragia de úlcera péptica (RR 0,47 [IC 95% 0,04, 5,04], p=0,53); obstrução intestinal (RR 2,82 [IC 95% 0,12, 67,80], p=0,52); derrame pleural (RR 0,70 [IC 95% 0,32, 1,55], p=0,38); coma hepático (RR 0,94 [IC 95% 0,25, 3,58], p=0,92) e falência renal (RR 1,88 [IC 95% 0,17, 20,15], p=0,60).

Figura 18- Gráfico demonstrativo de metanálise (Fan et al, 1994) comparando nutrição perioperatória versus grupo controle em relação a morbidade hospitalar e doença hepática prévia considerando subcategorias (cirrose hepática, hepatite ativa, fígado normal), por meio do risco relativo e intervalo de confiança de 95%.

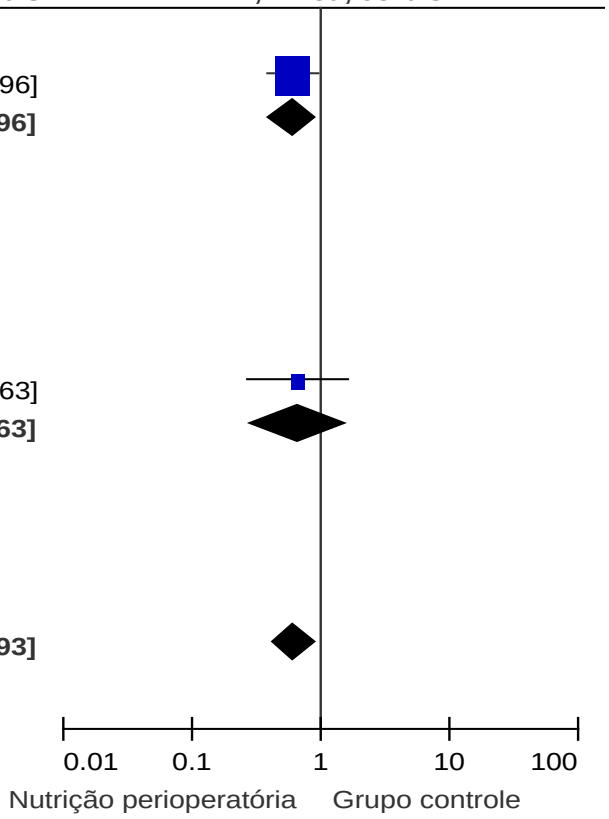
	Nutrição perioperatória		Grupo controle			Risk Ratio
Study or Subgroup	**Events**	**Total**	**Events**	**Total**	**Weight**	**M-H, Fixed, 95% CI**
1.5.1 Cirrose hepática						
Fan et al, 1994	12	39	21	33	70.9%	0.48 [0.28, 0.83]
Subtotal (95% CI)		**39**		**33**	**70.9%**	**0.48 [0.28, 0.83]**
Total events	12		21			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 2.65 (P = 0.008)						
1.5.2 Hepatite ativa						
Fan et al, 1994	9	18	3	12	11.2%	2.00 [0.68, 5.91]
Subtotal (95% CI)		**18**		**12**	**11.2%**	**2.00 [0.68, 5.91]**
Total events	9		3			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.25 (P = 0.21)						
1.5.3 Fígado normal						
Fan et al, 1994	1	7	9	15	17.9%	0.24 [0.04, 1.53]
Subtotal (95% CI)		**7**		**15**	**17.9%**	**0.24 [0.04, 1.53]**
Total events	1		9			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.51 (P = 0.13)						
Total (95% CI)		**64**		**60**	**100.0%**	**0.61 [0.39, 0.96]**
Total events	22		33			
Heterogeneity: Chi² = 6.32, df = 2 (P = 0.04); I² = 68%						
Test for overall effect: Z = 2.13 (P = 0.03)						
Test for subgroup differences: Chi² = 6.31, df = 2 (P = 0.04), I² = 68.3%						



Houve uma diferença estatisticamente significativa apenas na subcategoria cirrose hepática favorecendo os participantes recebendo nutrição perioperatória versus grupo controle (RR 0,48 [IC 95% 0,28, 0,83], p=0,008) na representação de metanálise do estudo de Fan et al, 1994. Dessa forma, podemos concluir que um risco menor que zero indica que a intervenção foi mais efetiva em reduzir o risco de um desfecho desfavorável no caso de um evento negativo quando comparado ao grupo controle e, o NNT (negativo) foi de 3,03 (Figura 18). Entretanto, não houve uma diferença estatisticamente significante nas demais subcategorias analisadas: hepatite ativa (RR 2,00 [IC 95% 0,68, 5,91], p=0,21) e fígado normal (RR 0,24 [IC 95% 0,04, 1,53], p=0,13).

Figura 19 - Gráfico demonstrativo de metanálise (Fan et al, 1994) comparando nutrição perioperatória versus grupo controle em relação a morbidade hospitalar e tipo de procedimento cirúrgico, considerando subcategorias (hepatectomia maior e menor), por meio do risco relativo e intervalo de confiança de 95%.

	Nutrição perioperatória		Grupo controle			Risk Ratio	Risk Ratio
Study or Subgroup	**Events**	**Total**	**Events**	**Total**	**Weight**	**M-H, Fixed, 95% CI**	**M-H, Fixed, 95% CI**
1.6.1 Hepatectomia maior							
Fan et al, 1994	17	47	25	42	77.3%	0.61 [0.39, 0.96]	
Subtotal (95% CI)		**47**		**42**	**77.3%**	**0.61 [0.39, 0.96]**	
Total events	17		25				
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: Z = 2.15 (P = 0.03)							
1.6.2 Hepatectomia menor							
Fan et al, 1994	5	17	8	18	22.7%	0.66 [0.27, 1.63]	
Subtotal (95% CI)		**17**		**18**	**22.7%**	**0.66 [0.27, 1.63]**	
Total events	5		8				
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: Z = 0.90 (P = 0.37)							
Total (95% CI)		**64**		**60**	**100.0%**	**0.62 [0.41, 0.93]**	
Total events	22		33				
Heterogeneity: Chi² = 0.03, df = 1 (P = 0.87); I² = 0%							
Test for overall effect: Z = 2.30 (P = 0.02)							
Test for subgroup differences: Chi² = 0.03, df = 1 (P = 0.87), I² = 0%							



Legenda: M-H: Mantel-Haenszel
IC: Intervalo de confiança

Houve uma diferença estatisticamente significativa apenas na subcategoria hepatectomia maior favorecendo os participantes recebendo nutrição perioperatória versus grupo controle (RR 0,61 [IC 95% 0,39, 0,96], p=0,03) na representação de metanálise do estudo de Fan et al, 1994. Dessa forma, podemos concluir que um risco menor que zero indica que a intervenção foi mais efetiva em reduzir o risco de um desfecho desfavorável no caso de um evento negativo quando comparado ao grupo controle e, o NNT (negativo) foi de 4,35 (Figura 19). Entretanto, não houve uma diferença estatisticamente significante na subcategoria hepatectomia menor (RR 0,66 [IC 95% 0,27,1,63], p=0,37).

Para os outros desfechos secundários, que são contínuos, como parâmetros antropométricos, laboratoriais e imunológicos, os dados apresentados no estudo de Fan et al (1994) estavam todos representados por mediana. Escrevemos para o autor principal do estudo solicitando os dados em média e desvio padrão para, dessa forma, realizar a análise estatística, mas não recebemos resposta até a presente data. Em relação a tempo de internação, o mesmo foi relacionado no artigo, com dados organizados em mediana, mas não foi considerado como desfecho pelo autor.

5. DISCUSSÃO

A Revisão Sistemática da Literatura é um estudo secundário, que tem por objetivo reunir estudos semelhantes, publicados ou não, avaliando-os criticamente em sua metodologia e reunindo-os numa análise estatística, a metanálise, quando possível. Por sintetizar estudos primários semelhantes e de boa qualidade é considerada o melhor nível de evidência para tomada de decisões em questões sobre terapêutica (Atallah, 1998).

A demanda por qualidade máxima do cuidado em saúde, combinada com a necessidade de uso racional de recursos tanto público quanto privado, tem contribuído para aumentar a pressão sobre os profissionais da área no sentido de assegurar a implementação de uma prática baseada em evidências científicas (Sampaio, 2007).

Consideramos avaliar a efetividade da terapia nutricional como parte do cuidado perioperatório em pacientes com carcinoma hepatocelular submetidos à hepatectomia, quando comparada a uma alimentação padrão/convencional, na diminuição da mortalidade, pois se essa terapia é benéfica ao paciente cirúrgico com risco nutricional grave, principalmente no oncológico, como relatado na literatura, os ensaios clínicos randomizados foram escassos.

Para a realização dessa revisão sistemática foram cogitados alguns questionamentos no sentido de tentar, ao mesmo tempo, uma pergunta não tão ampla (isto é, qual a efetividade da terapia nutricional perioperatória nos diversos tipos de câncer de fígado submetidos à hepatectomia ou pacientes com carcinoma hepatocelular submetidos a outras terapias como ablação percutânea e/ou quimioterapia) e nem tão restrita (isto é, terapia nutricional perioperatória em pacientes cirróticos com carcinoma hepatocelular) devido ao envolvimento de diferentes variáveis e fatores.

Foi realizada uma ampla busca na literatura que contemplou as principais bases de dados, além de busca manual e contato com especialistas na área para encontrar ensaios clínicos que avaliassem terapia nutricional perioperatória em pacientes com carcinoma hepatocelular submetidos à hepatectomia na diminuição da mortalidade. Encontramos três estudos, porém, dois deles tinham qualidade

metodológica adequada para ser incluído nessa revisão sistemática e apenas um deles para análise quantitativa.

O cuidado nutricional perioperatório abrange uma terapia nutricional que deve ser iniciada antes do procedimento cirúrgico e continuada após, com indicação para pacientes com risco nutricional grave, segundo a literatura. Durante as buscas nas bases de dados foram encontrados alguns estudos, descritos nessa revisão no tópico estudos com AACR e hepatectomia, que foram descartados para análise qualitativa ou por realizarem terapia nutricional apenas no período pré ou pós-operatório, mesmo sendo ensaios clínicos randomizados, ou por realizarem terapia nutricional perioperatória, mas serem estudos de caso-controle ou coorte, cujos desfechos foram mortalidade, diminuição de complicações pós-operatórios, recorrência da doença, etc.

O desfecho mortalidade, quando avaliado, nesses estudos, não mostrou diferença estatisticamente significativa entre o grupo que recebeu suplementação e o grupo controle, independente do início do uso de suplementação.

O que encontramos nesses trabalhos foi o uso de suplementação alimentar enriquecida com AACR em sua maioria, apenas um estudo relacionando o uso de imunonutrientes, que foi o de Mikagi et al (2011). A via de administração escolhida em todos esses estudos foi oral. Apesar das diretrizes americanas e européias restringirem o uso de AACR apenas para hepatopatas crônicos, os estudos utilizaram a suplementação com AACR para todos os pacientes independentemente do CHC ser em um fígado cirrótico.

Outro ponto importante para avaliarmos nesses estudos é que o estado nutricional não foi um critério de inclusão na maioria deles, apenas no estudo de Ichikawa et al (2012), que selecionaram pacientes com perda de peso maior que 10%, o que foge também da indicação de suplementação ao paciente em risco nutricional grave. O estudo de Okabayashi et al (2010) excluiu pacientes com perda de peso acima de 10%.

Em relação aos desfechos desses estudos, os pacientes que ingeriram suplementação com AACR apresentaram diminuição significativa na estadia hospitalar e nas complicações pós-operatórias em sua maioria, mas sem diferenças estatisticamente significativas quanto a recorrência da doença e sobrevivência.

O estudo incluído para análise qualitativa, Okabayashi et al (2011) apresentou como critério de exclusão no estudo pacientes com perda de peso acima de 10% seis meses antes da cirurgia, isto é, excluiu do estudo os pacientes com risco nutricional grave. Utilizou suplementação de AACR independente dos pacientes serem cirróticos ou não. Além disso, a mortalidade operatória não foi considerada um desfecho, foi citada apenas em percentagem, o qual foi considerado o principal desfecho para a realização dessa revisão sistemática.

Já o estudo analisado, Fan et al (1994), também apresentou vieses em relação ao uso de suplementação, pois apenas 15% da população estudada era desnutrida, podendo também mascarar um desfecho, tanto para positividade ou negatividade, quando se é estudado pacientes desnutridos e não desnutridos em um mesmo grupo. Outro ponto são os cirróticos e a indicação de AACR, onde os não cirróticos também foram suplementados. Os desfechos analisados revelaram que em relação à mortalidade não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, como também mostrado nos estudos não incluídos para análise e em relação a morbidade revelam positividade ao uso da suplementação perioperatória, dando ênfase para pacientes cirróticos e submetidos a hepatectomia maior, e revelando que seu uso não elevou o número de complicações em relação aos que não utilizaram, mostrando segurança quanto ao seu uso.

5.1- Implicações para a prática

Existem evidências insuficientes provindas desses ensaios clínicos randomizados para determinar a efetividade e segurança da terapia nutricional como parte do cuidado perioperatório em pacientes com carcinoma hepatocelular submetidos à hepatectomia, quando comparada a uma alimentação padrão/convencional, na diminuição da mortalidade.

Entretanto, as evidências disponíveis sugerem efetividade em relação a redução de morbidade hospitalar.

5.2 - Implicações para a pesquisa

Se faz necessário a realização de mais ensaios clínicos randomizados que utilizem a terapia nutricional perioperatória para provar sua efetividade e segurança em pacientes com CHC submetidos à hepatectomia. Através da aplicação de uma metodologia adequada, isto é, realização de avaliação nutricional e classificação do

risco nutricional para, a partir dessa informação, avaliar a necessidade de utilização da terapia nutricional, não importando a via de acesso, antes e após o procedimento cirúrgico em pacientes com risco nutricional grave.

6. CONCLUSÃO

As evidências na literatura são de baixíssima qualidade para determinar a efetividade e segurança da terapia nutricional como parte do cuidado perioperatório em pacientes com carcinoma hepatocelular submetidos à hepatectomia, quando comparada a uma alimentação padrão/convencional, na diminuição da mortalidade. Mais ensaios clínicos são necessários para determinar o real efeito da terapia nutricional perioperatória em pacientes com carcinoma hepatocelular submetidos à hepatectomia.

Entretanto, de acordo com o ensaio clínico randomizado analisado nessa revisão, concluímos que a o uso de terapia nutricional perioperatória não diminuiu a mortalidade nos pacientes, mas mostrou efetividade em relação a morbidade hospitalar, em pacientes cirróticos e submetidos a hepatectomia maior e também não trouxe malefícios aos pacientes que foram suplementados, evidenciando a segurança dessa terapia.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abunnaja S, Cuviello A, Sanchez JA. Enteral and Parenteral Nutrition in the Perioperative Period: State of the Art. Nutrients. 2013, 5: 608-23.

Aguilar-Nascimento JE. Processo de Implantaçao de um Protocolo Multimodal. In: Aguilar-Nascimento JE. ACERTO Acelerando a Recuperação Total Pós-Operatória. 2 edição. Rio de Janeiro: Editora Rubio; 2011. p. 10-19.

Aguilar-Nascimento JE. Protocolos de Decisão Médica- Um dos Pilares do Projeto ACERTO. In: Aguilar-Nascimento JE. ACERTO Acelerando a Recuperação Total Pós-Operatória. 2 edição. Rio de Janeiro: Editora Rubio; 2011. p. 01-08.

Aguilar-Nascimento JE, Dock-Nascimento DB, Bragagnolo R, Caporossi FS, Perdomo L, Perrone F et al. Terapia Nutricional Perioperatória. In: Aguilar-Nascimento JE. ACERTO Acelerando a Recuperação Total Pós-Operatória. 2 edição. Rio de Janeiro: Editora Rubio; 2011. p. 59-72.

Aguilar-Nascimento JE. Indicações de Terapia Nutricional no Pós-operatorio. In: Campos ACL. Tratado de Nutrição e Metabolismo em Cirurgia. Rio de Janeiro: Editora Rubio; 2013. p. 395-98.

Atallah, AN, Castro AA. Revisão Sistemática e Metanálises, em: Evidências para melhores decisões clínicas (Internet). São Paulo: Lemos Editorial; 1998. Disponível em http://www.centrocochranedobrasil.org/artigos/bestevidence.htm

Awad S, Lobo DN. What's new in perioperative nutritional support? Current Opinion in Anesthesiology. 2011; 24: 339-48.

Bartlett DL, Bisceglie AM, Dawson LA. Cancer of the liver. In: Jr, VTD, Lawrence TS, Rosenberg SA. Cancer Principles & Practice of Oncology. 9ª edição. Wolters Kluwer Health Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p.997-1017.

Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Consenso Brasileiro de Nutrição Oncologica (Internet). Rio de Janeiro: INCA. 2009. Acesso em: 10 out. 2010. Disponível em <http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/publicacoes/Consenso_Nutricao_internet.pdf >.

Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Consenso Brasileiro de Nutrição Oncologica (Internet). Rio de Janeiro: INCA. 2011; volume II. Acesso em: 10 out. 2012. Disponível em <http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/consenso_nutricao_vol2.pdf>.

Bruix J, Sala M, Llovet JM. Hepatocellular Carcinoma. In: Blumgart LH. Surgery of the liver, biliary tract, and pancreas. Saunders Elsevier; 2000. p.1152-57.

Cabrera R, Nelson DR. Review article: management of hepatocellular carcinoma. Aliment Pharmacol Ther. 2010; 31: 461-76.

Ciuni R, Biondi A, Grosso G, Nunnari G, Panascia E, Randisi L et al. Nutritional aspects in patient undergoing liver resection. Updates Surg. 2011; 63: 249-52.

Cukier, C. Suporte Nutricional ou Terapia Nutricional? (Internet). IMEN – Instituto de Metabolismo e Nutrição. 2013. Disponível em <http://www.nutricaoclinica.com.br/2005080355/terapia-nutricional-enteral/suporte-nutricional-ou-terapia-nutricional>

Del Pozo AC, Lopez P. Management of Hepatocellular Carcinoma. Clin Liver Dis. 2007; 11: 305–321.

Dudrick SJ, Ruberg RL. Intravenous hyperalimentation in head and neck tumour surgery: indications and precautions. BJPS. 1977; 30: 151-3.

Fan ST, Lo CM, Edward CSL, Chu KM, Liu CL, Wong J. Perioperative Nutritional Support in Patients Undergoing Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma. The New England Journal of Medicine. 1994; 331 (23): 1547-52.

Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, Yeung C et al. Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma: Toward Zero Hospital Deaths. Annals of Surgery. 1999; 229 (3): 322-30.

Fang P, Hu J, Cheng Z, Liu Z, Wang J, Jiao S. Efficacy and safety of Bevacizumab for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review of phase II trials. Plos One. 2012; 7(12): 1-8.

Forner A, Ayuso C, Real MI, Sastre J, Robles R, Sangro B et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Med Clin (Barc). 2009; 132 (7): 272-287.

Foster JH, Berman MM. Solid Liver tumours. Saunders (Philadelphia). 1977; p342.

Henkel AS, Buchman A. Nutritional support in patients with chronic liver disease. Nature Clinical Pratice Gastroenterol & Hepatology. 2006; 3: 202-9.

Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. 2011. Disponível em: <http://www.cochrane-handbook.org>.

Holecek M. Three targets of branched-chain amino acid supplementation in the treatment of liver disease. Nutrition. 2010; 26: 482-90.

Huhmann MB, August DA. Perioperative Nutrition Support in Cancer Patients. Nutr Clin Pract. 2012; 27:586-92.

Ichikawa K, Okabayashi T, Maeda H, Namikawa T, Iiyama T, Sugimoto T et al. Oral supplementation of branched-chain amino acids reduces early recurrence after hepatic resection in patients with hepatocellular carcinoma: a prospective study. Surg Today. 2012.

Jorge SG. Hepatocarcinoma. Hepatologia Médica (Internet) – HepCentro**.** Acesso em: 04 jul. 2011. Disponível em <http://www.hepcentro.com.br>.

Kawaguchi T, Izumi N, Charlton MR, Sata M. Branched-Chain Amino Acids as Pharmacological Nutrients in Chronic Liver Disease. Hepatology. 2011; 54 (3): 1063-70.

Klek S, Sierzega M, Szybinski P, Szczepanek K, Scislo L, Walewska E et al. Perioperative Nutrition in malnourished surgical cancer patients – A prospective, randomized, controlled clinical trial. Clinical Nutrition. 2011; 30: 708-13.

Leong TY-M, Leong AS-Y. Epidemiology and carcinogenesis of hepatocellular carcinoma. HPB. 2005; 7: 5-15.

Lieber CS. Nutrição nos Distúrbios Hepáticos. In: Shils, ME. et al. Tratado de Nutrição Moderna na Saúde e na Doença. 9 edição. São Paulo: Editora Manole Ltda; 2003. p.1257-1270.

Lopes EPA, Ferraz AAB, Sette M. Carcinoma Hepatocelular. Rev. Pratica Hospitalar. Set./Out. 2005; 41.

Meng WCS, Leung KL, Ho RLK, Leung TWT, Lau WY. Prospective Randomized Control Study on the Effect of Branched-chain Amino Acids in Patients with Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma. Aust. N.Z.J. Surg. 1999; 69: 811-15.

Mikagi K, Kawahara R, Kinoshita H, Aoyagi S. Effect of Preoperative Immunonutrition in Patients Undergoing Hepatectomy; A Randomized Controlled Trial. Kurume Medical Journal. 2011; 58: 1-8.

Moher M, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. Ann Intern Med. 2009;151:264-269.

Moraes AAC, Marquezine AJ, Moraes RC. Metabolismo de Aminoácidos de Cadeia Ramificada em Cirurgia. In: Campos ACL. Tratado de Nutrição e Metabolismo em Cirurgia. Rio de Janeiro: Editora Rubio; 2013. p. 124-37.

Nishikawa H, Osaki Y. Clinical significance of therapy using branched-chain amino acid granules in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Hepatol Res. 2013.

Obiekwe S, Blumgat LH. Carcinoma Hepatocelular Primário. In: Correia MM, Melo ELR, Santos CER. Cirurgia do Câncer Hepatobiliar. Editora e Livraria Revinter LDTA; 2003. p. 85-104.

Okabayashi T, Nishimori I, Sugimoto T, Iwasaki S, Akisawa N, Maeda H et al. The Benefit of the Supplementation of Perioperative Branched-Chain Amino Acids in Patients with Surgical Management for Hepatocellular Carcinoma: a Preliminary Study. Dig Dis Sci. 2008; 53: 204-209.

Okabayashi T, Nishimori I, Sugimoto T, Maeda H, Dabanaka K, Onishi S et al. Effects of branched-chain amino acids-enriched nutrient support for patients undergoing liver resection for hepatocellular carcinoma. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2008; 23: 1869-73.

Okabayashi T, Nishimori I, Yamashita K, Sugimoto T, Namikawa T, Maeda H et al. Preoperative oral supplementation with carbohydrate and branched-chain amino acid-enriched nutrient improves insulin resistance in patients undergoing a hepatectomy: a randomized clinical trial using an artificial pancreas. Amino Acids. 2010; 38: 901-7.

Okabayashi T, Iyoki M, Sugimoto T, Kobayashi M, Hanazaki K. Oral supplementation with carbohydrate and branched-chain amino acid-enriched nutrients improves postoperative quality of life in patients undergoing hepatic resection. Amino Acids. 2011; 40: 1213-20.

Organização Mundial da Saúde (OMS). Câncer (Internet) Atualizada em: fev. 2011. Acesso em: 15 jul. 2011. Disponível em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>.

Peres WAF, Paula TP, Silva RARN, Coelho HSM. A atuação da vitamina A e carotenoides na hepatocarcinogênese. Revista Brasileira de Cancerologia. 2003; 49 (2): 113-120.

Pimenta JR, Massabki PS. Carcinoma hepatocelular: um panorama clínico. Rev Bras Clin Med. 2010; 8: 59-67.

Pinheiro RL, Benarroz MO, Reis PF. Suplementos Nutricionais Orais no Paciente Cirurgico. In: Campos ACL. Tratado de Nutrição e Metabolismo em Cirurgia. Rio de Janeiro: Editora Rubio; 2013. p. 264-75.

Poon RT-P, Yu W-C, Fan S-T, Wong J. Long-term oral branched chain amino acids in patients undergoing chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a randomized trial. Aliment Pharmacol Ther. 2004; 19: 779-788.

Portaria SVS/MS número 272/1998. Regulamento Técnico para a Terapia de Nutrição Parenteral (Internet). Acesso em outubro 2013. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/d5fa69004745761c8411d43fbc4c6735/PRTARIA_272_1988.pdf?MOD=AJPERES>.

Resolução RCD número 23/2000 da ANVISA. Regulamento Técnico para a Terapia de Nutrição Enteral (Internet). Acesso em outubro 2013. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61e1d380474597399f7bdf3fbc4c6735/RCD+N%C2%B0+63-2000.pdf?MOD=AJPERES>.

Richter B, Schmandra TC, Golling M, Bechstein WO. Nutritional support after open liver resection: a systematic review. Dig Surg. 2006; 23:139-45.

Ritter L, Gazzola J. Avaliação nutricional no paciente cirrótico: uma abordagem objetiva, subjetiva ou multicompartimental? Arq. Gastroenterol. 2006; 43.

Robbins SL, Cotram RS, Kumar V, Collins T. Neoplasia. In:____. Pocket Companion to Pathologic Bases of Disease. Editora WB Saunders Company. 1999; p. 143-171.

Ross SD, Allen E, Harrison KJ, Kvasz M, Connelly J, Sheinhait IA. Systematic review of the literature regarding the diagnosis of sleep apnea. Evidence report number 1 (Contract 290-97-0016 to Metaworks, Inc.) Rockville MD: Agency for Health Care Policy and Research. February 1999.

Sampaio RF, Mancini MC. Estudos de Revisão Sistemática: um Guia para a Síntese Criteriosa da Evidencia Cientifica. Rev. bras. fisioter. 2007; 11: 83-89.

Sato M, Tateishi R, Yasunaga H, Horiguchi H, Yoshida H, Matsuda S et al. Mortality and morbity oh hepatectomy, radiofrequency ablation and embolization for hepatocellular carcinoma: a national survey of 54,145 patients. J. Gastroenterol. 2012.

Schieferdecker MEM, Cestonaro T, Thieme RD, Vilela RM. Prescrição, Monitoração e Complicações da Nutrição Enteral no Paciente Cirúrgico. In: Campos ACL. Tratado de Nutrição e Metabolismo em Cirurgia. Rio de Janeiro: Editora Rubio; 2013. p. 320-40.

Staley CA, Souba WW, Labow BI. Nutrição e Câncer. In: Pollock RE et al. Manual de Oncologia Clinica da UICC (União Internacional Contra o Câncer). São Paulo: Fundação Oncocentro de São Paulo; 2006. p.785-818.

Studley HO. Percentage of weight loss. A basic indicator of surgical risk in patients with chronic peptic ulcer. J Am Med Assoc. 1936; 106: 458-60.

Tang ZY, Curley SA. Câncer de Fígado. In: Pollock RE et al. Manual de Oncologia Clinica da UICC (União Internacional Contra o Câncer). São Paulo: Fundação Oncocentro de São Paulo; 2006. p.403-26.

The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration. Review Manager (RevMan). 5.0. The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2008.

The San-IN Group of Liver Surgery. Long-term oral administration of branched chain amino acids after curative resection of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. British Journal of Surgery. 1998; 85: 1525-31.

Waitzberg DL, Almeida DF, Cardenas TC, Lima SCTC. Terapia Nutricional no Paciente Cirúrgico com Câncer. In: Campos ACL. Tratado de Nutrição e Metabolismo em Cirurgia. Rio de Janeiro: Editora Rubio; 2013. p.191-203.

Waitzberg DL, Garla P, Garib RA. Indicações de Terapia Nutricional no Pré-operatorio. In: Campos ACL. Tratado de Nutrição e Metabolismo em Cirurgia. Rio de Janeiro: Editora Rubio; 2013. p. 383-94.

Wrighton LJ, O'Bosky KR, Namm JP, Senthil M. Postoperative management after hepatic resection. Journal of Gastrointestinal Oncology. 2012; 3 (1): 41-7.

Yoshiji H, Noguchi R, Namisaki T, Moriya K, Kitade M, Ahiara Y et al. Branched-chain amino acids suppress the cumulative recurrence of hepatocellular carcinoma under conditions of insulin-resistance. Oncology Reports. 2013; 30: 545-52.
Zaina FE, Kowalski ELM, Lopes RW. Terapia Nutricional nas Doenças Hepáticas. In: ____. Terapia Nutricional nas Doenças Hepáticas**.** Curitiba: Editora Bruma; 2009. p. 141-248.

8. ANEXOS

Anexo A - Tabela de análise do risco de ocorrência de viés nos estudos incluídos

Risco de viés no estudo		
Item	**Julgamento**	**Descrição**
A geração da alocação foi realizada?		
A ocultação da alocação foi realizada?		
Controle de dados incompletos verificado?		
Livre de relato seletivo de desfechos?		
Os desfechos relevantes foram avaliados?		
Os desfechos foram avaliados com o investigador “cego” para os grupos de alocação?		

Anexo B - Formulário de extração de dados

ID – autor, ano de publicação:

Ação a ser tomada

O que será perguntado ao autor:

MÉTODOS

1. Desenho:
2. Multicêntrico ou único-centro:
3. Período do estudo:
4. Justificativa para o tamanho da amostra:
5. Geração da alocação:
6. Ocultação da alocação:
7. Mascaramento dos desfechos a serem avaliados e por parte dos participantes:
8. Controle de dados incompletos verificado:
9. Livre de relato seletivo de desfechos:
10. Outras fontes de vieses:
11. Análise por intenção-de-tratar:
12. Duração do seguimento:

PARTICIPANTES

1. N:
2. Sexo:
3. Idade (média):
4. Cenário do estudo:
5. Critérios de inclusão:
6. Critérios de exclusão:

INTERVENÇÃO

1. Grupo experimental:

    1.1 Dose:

    1.2 Administração:

    1.3 Número de vezes por dia:

    1.4 Duração:

2. Grupo-controle:

    2.1. Dose:

    2.2. Administração:

    2.3. Número de vezes por dia:

    2.4. Duração:

DESFECHOS AVALIADOS

1. Desfecho primário:

2. Desfecho secundário:

3. Contínuo ou dicotômico:

NOTAS

1. Declaração de conflito de interesse:

2. Comentários:

Anexo C - Características do estudo incluído (1)

ID – autor, ano de publicação: Fan et al (1994)

MÉTODOS

1. Desenho: Ensaio Clínico Randomizado
2. Multicêntrico ou único-centro: único centro (Universidade de Hong Kong – Queen Mary Hospital)
3. Período do estudo: setembro de 1990 a junho de 1993
4. Justificativa para o tamanho da amostra: Não reportado
5. Geração da alocação: pacientes consecutivos com CHC considerado operável com base em estudos radiológicos e teste de função hepática
6. Ocultação da alocação: não reportado
7. Mascaramento dos desfechos a serem avaliados e por parte dos participantes: Não reportado
8. Controle de dados incompletos verificado: pacientes randomizados que não foram operados devido metástase na cavidade abdominal foram excluídos do estudo e seus dados não foram analisados
9. Livre de relato seletivo de desfechos: os desfechos foram pré estabelecidos
10. Outras fontes de vieses: não encontrado
11. Análise por intenção de tratar: utilizada
12. Duração do seguimento: durante internação hospitalar (média de 15 dias)

13. **PARTICIPANTES**

1. N: 150 pacientes, excluídos 26 pacientes

2. Sexo: masculino (109 pacientes) e feminino (15 pacientes)

3. Idade (média): 53 anos e meio

4. Cenário do estudo: *Queen Mary Hospital*, Hong Kong

5. Critérios de inclusão: pacientes com CHC operável com base em estudos radiológicos e testes de função hepática

6. Critérios de exclusão: pacientes com metástase

INTERVENÇÃO

1. Grupo experimental: Grupo Nutrição Perioperatória

1.1 Dose: Nutrição Parenteral (volume máximo de 1,75 litros) enriquecida com 35% AACR + dieta por via oral convencional

1.2 Administração: por 12 horas intravenosa durante a noite. Dieta convencional durante o dia

1.3 Número de vezes por dia: 1x no período da noite, através de acesso venoso central. Dieta convencional não citada

1.4Duração: 14 dias

2. Grupo-controle: Grupo Controle

2.1. Dose: Dieta por via oral convencional + soro fisiológico e 5% dextrose no pós-operatório

2.2. Administração: durante o dia. Soro e dextrose não relatados

2.3. Número de vezes por dia: Não citado.

2.4. Duração: 14 dias. Soro e dextrose no pós-operatório, não citado por quantos dias

---

DESFECHOS AVALIADOS

1. Desfecho primário: Mortalidade operatória e morbidade hospitalar

2. Desfecho secundário: parâmetros antropométricos, laboratoriais e imunológicos.

3. Contínuo ou dicotômico: dois

NOTAS

1. Declaração de conflito de interesse: não declarado

2. Comentários:

Anexo D - Características do estudo incluído (2)

ID – autor, ano de publicação: Okabayashi et al (2011)

MÉTODOS

1. Desenho: Ensaio Clínico Randomizado
2. Multicêntrico ou único-centro: único centro (*Kochi Medical School*)
3. Período do estudo: abril de 2007 a outubro de 2008
4. Justificativa para o tamanho da amostra: Convidadas 100 pessoas para participar do estudo, 96 aceitaram
5. Geração da alocação: a partir da necessidade de realização eletiva de ressecção hepática devido CHC ou adenocarcinoma com distribuição aleatória
6. Ocultação da alocação: não reportado
7. Mascaramento dos desfechos a serem avaliados e por parte dos participantes: não reportado
8. Controle de dados incompletos verificado: randomizados 96 pacientes, exclusão de 20 deles devido recorrência da doença e outros tratamentos, mas esses dados não foram explicados no texto, apenas aparecem em uma figura no artigo
9. Livre de relato seletivo de desfechos: os desfechos foram pré estabelecidos
10. Outras fontes de vieses: estudo apoiado por ministérios e uma fundação
11. Análise por intenção de tratar: utilizada
12. Duração do seguimento: duas semanas antes da cirurgia e seis meses de pós-operatório

13. **PARTICIPANTES**

1. N: 96 pacientes, excluídos 20 pacientes

2. Sexo: masculino (54 pacientes) e feminino (22 pacientes)

3. Idade (média): 65 anos

4. Cenário do estudo: *Kochi Medical School*, Japão

5. Critérios de inclusão: pacientes agendados para ressecção hepática para tratamento eletivo de CHC ou adenocarcinoma de fígado

6. Critérios de exclusão: perda de peso acima de 10% durante seis meses anteriores a cirurgia, presença de metástases ou comprometimentos graves da função do órgão devido á doenças respiratórias, renais ou cardíacas

INTERVENÇÃO

1. Grupo experimental: Grupo Aminoleban® EN

1.1 Dose: 50g do produto Aminoleban® EN + dieta convencional

1.2 Administração: por via oral

1.3 Número de vezes por dia: 2 x ao dia, sendo uma durante o dia e uma no final da noite

1.4Duração: 2 semanas antes da cirurgia e continuada seis meses no pós-operatório

2. Grupo-controle: Grupo Controle

2.1. Dose: dieta convencional

2.2. Administração: por via oral

2.3. Número de vezes por dia: Não citado.

2.4. Duração: 2 semanas antes da cirurgia e continuada seis meses no pós-operatório

DESFECHOS AVALIADOS

1. Desfecho primário: Parâmetros bioquímicos, estado nutricional e qualidade de vida

2. Desfecho secundário: parâmetros antropométricos

3. Contínuo ou dicotômico: contínuos

NOTAS

1. Declaração de conflito de interesse: não declarado

2. Comentários:

Anexo E - Risco de viés no estudo de Fan, 1994

Item	Julgamento	Descrição
A geração da alocação foi realizada?	Alto Risco de Viés	Alocação baseada em resultados de exames, testes prévios.
A ocultação da alocação foi realizada?	Risco incerto de viés	Não reportado
Controle de dados incompletos verificado?	Baixo risco de viés	Os pacientes perdidos no estudo não foram incluidos por possuirem metástase e não esse motivo não foram incluidos no estudo.
Livre de relato seletivo de desfechos?	Baixo risco de viés	Os dados dos desfechos foram pré estabelecidos
Os desfechos relevantes foram avaliados?	Baixo risco de viés	Mortalidade e morbidade pós-operatória foram avaliados
Os desfechos foram avaliados com o investigador “cego” para os grupos de alocação?	Risco incerto de viés	Não reportado

Anexo F - Risco de viés no estudo de Okabayashi et al (2011)

Item	Julgamento	Descrição
A geração da alocação foi realizada?	Alto Risco de Viés	Alocação pela disponibilidade da intervenção
A ocultação da alocação foi realizada?	Risco incerto de viés	Não reportado
Controle de dados incompletos verificado?	Risco incerto de viés	Os pacientes perdidos no estudo não informados no texto, apenas em uma figura no artigo
Livre de relato seletivo de desfechos?	Baixo risco de viés	Os dados dos desfechos foram pré estabelecidos
Os desfechos relevantes foram avaliados?	Baixo risco de viés	Qualidade de vida, parâmetros bioquímicos e estado nutricional avaliados
Os desfechos foram avaliados com o investigador “cego” para os grupos de alocação?	Risco incerto de viés	Não reportado

Bibliografia consultada

Volpato ESN, Silva RC, Pizzani L. Manual de apresentação de trabalho científico: tese, dissertação e monografia. Divisão Técnica de Biblioteca e Documentação – Botucatu: 2012; 35p.