

## Suplementação com arginina na terapia nutricional de pacientes com câncer de cabeça e pescoço

Arginine supplementation in nutritional therapy of patients with head and neck cancer

Suplementación con arginina en la terapia nutricional de pacientes con cáncer de cabeza y cuello

Chrystiano de Campos Ferreira<sup>1,2\*</sup>, Wudson Henrique Alves de Araújo<sup>2</sup>, Talita Bezerra Silva<sup>2</sup>, Ana Luíza Neves de Assis<sup>2</sup>, Rafael Horácio de Brito<sup>1</sup>, Jackson Pena Feliciano<sup>4</sup>, Potthyer Vieira Rocha<sup>1</sup>, Herika Rangel Ferreira<sup>3</sup>, Rodolfo Korte<sup>1,2</sup>.

---

### RESUMO

**Objetivo:** Realizar uma revisão sistemática do efeito da suplementação da arginina em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. **Métodos:** A seleção de artigos foi realizada por dois revisores independentes sendo revistas por um terceiro revisor no período de julho a agosto de 2018. A busca foi realizada nas bases de dados PubMed, CENTRAL e Lilacs. **Resultados:** Foram encontrados um total de 108 artigos, destes 96 foram eliminados por não atenderem aos nossos critérios de inclusão. Assim chegou-se a um total de 12 artigos utilizados nesta revisão. **Considerações finais:** Concluímos com o presente estudo que a suplementação com arginina nestes pacientes promoveu uma diminuição no índice de fistulas pós-operatórias nos pacientes que fizeram uso da suplementação com arginina em relação aos que fizeram uso da dieta padrão no período pós-operatório.

**Palavras-chave:** Neoplasias de cabeça e pescoço, Arginina, Nutrição oncológica.

---

### ABSTRACT

**Objective:** To perform a systematic review of the effect of arginine supplementation in patients with head and neck cancer. **Methods:** The selection of articles was performed by two independent reviewers being reviewed by a third reviewer from July to August 2018. The search was performed in PubMed, CENTRAL and Lilacs databases. **Results:** A total of 108 articles were found, of which 96 were eliminated because they did not meet our inclusion criteria. Thus, a total of 12 articles were used in this review. **Final considerations:** We conclude with the present study that arginine supplementation in these patients promoted a decrease in the index of postoperative fistulas in patients who used arginine supplementation in relation to those who used the standard diet in the postoperative period.

**Key words:** Head and neck neoplasms, Arginine, Oncological nutrition.

---

### RESUMEN

**Objetivo:** Realizar una revisión sistemática del efecto de la suplementación de la arginina en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. **Métodos:** La selección de artículos fue realizada por dos revisores independientes siendo revisados por un tercer revisor en el período de julio a agosto de 2018. La búsqueda fue realizada en las bases de datos PubMed, CENTRAL y Lilacs. **Resultados:** Se encontraron un total de 108 artículos, de

---

<sup>1</sup> Hospital de câncer de Barretos - Hospital de Amor Amazônia, Porto Velho-RO. \*E-mail:[drchrystianoferreira@gmail.com](mailto:drchrystianoferreira@gmail.com)

<sup>2</sup> Universidade Federal de Rondônia (UNIR), Porto Velho-RO.

<sup>3</sup> Secretaria de Saúde do Estado de Rondônia, Porto Velho-RO.

SUBMETIDO EM: 4/2019

| ACEITO EM: 5/2019

| PUBLICADO EM: 7/2019

estos 96 fueron eliminados por no atender a nuestros criterios de inclusión. Así se llegó a un total de 12 artículos utilizados en esta revisión. **Consideraciones finales:** Concluimos con el presente estudio que la suplementación con arginina en estos pacientes promovió una disminución en el índice de fístulas postoperatorias en los pacientes que hicieron uso de la suplementación con arginina en relación a los que hicieron uso de la dieta estándar en el período postoperatorio.

**Palabras clave:** Neoplasias de cabeza y cuello, Arginina, Nutrición oncológica.

---

## INTRODUÇÃO

Segundo Galbiatti ALS, et al. (2013), o câncer de cabeça e pescoço é um dos tipos de neoplasias mais comuns em todo o mundo. Estima-se para o Brasil 10,86 novos casos de câncer de cavidade oral a cada 100 mil homens e de 3,28 para cada 100 mil mulheres. Assim é o quinto mais comum entre homens e o 12º nas mulheres (INCA, 2017).

Nos pacientes com câncer de cabeça e pescoço a perda de peso é notória e ocorre devido à própria doença, que evolui, muitas vezes, com obstrução da via alimentar pelo tumor. Além disso, há associação da consumpção pelo processo patológico neoplásico como pelos tratamentos quimio e radioterápicos, que tendem a agravar o caso (SILVA MPN, et al., 2006). Assim, os tratamentos de pacientes com câncer de cabeça e pescoço associam-se a maiores taxas de imunossupressão e desnutrição, predispondo o paciente a maiores incidências de infecções (FRUCHTEBICHT AVG, et al., 2018; AGGARWAL BB, et al., 2009).

Diante da complexidade de nutrição dos pacientes oncológicos, várias fórmulas de suplementos estão sendo lançadas no mercado, no intuito de diminuir a perda de peso desses pacientes e/ou diminuir o índice de complicações do tratamento (ORTEGA TT, 2016). Nesse sentido, os suplementos utilizados na atualidade são fórmulas enterais, imunomoduladoras fabricadas a base de arginina, glutamina, ômega 3, nucleotídeos e outros componentes. Ademais, estes compostos geram impactos positivos na recuperação de pacientes com cânceres de cabeça e pescoço (KOWATA CH, et al., 2009).

De acordo com Vale IAV, et al. (2015), como a dieta imunomoduladora contém diversos componentes, é difícil atribuir efeitos da fórmula a um componente específico, sendo natural a necessidade de compreender qual o papel de cada suplemento nesses tipos de dietas.

Segundo Barbosa LBG, et al. (2017), o aminoácido arginina é caracterizado como semi-essencial ou parcialmente essencial ao organismo humano, uma vez que pode ser produzida endogenamente em uma quantidade necessária para entender as necessidades corporais. Todavia, em situações específicas como em casos de câncer, a concentração da arginina torna-se deficiente, bem como a diminuição da sua efetividade na atividade metabólica, sendo necessária a complementação através de sua ingestão.

Além disso, este aminoácido atua na estimulação da secreção do hormônio do crescimento, o qual tem por função acelerar os processos de cicatrização, como também inibir a perda de massa muscular, o que é entendido como de fundamental importância para pacientes oncológicos com déficits energéticos (VAN BDE, et al., 2001). De acordo com Novaes MRCG, et al. (2004), em relação ao tratamento de pacientes com câncer de cabeça e pescoço, a arginina vem sendo muito utilizada na suplementação desses pacientes na perspectiva de melhorar as condições, estímulos e ações do sistema imunológico, resultando, assim, em aumento da produção de Linfócitos T, citocinas, interleucinas e óxido nítrico contra a neoplasia diminuindo as altas incidências de infecção.

Nesse sentido, diante do apresentado, é de fundamental importância fazer uma revisão sistemática da literatura sobre os efeitos da suplementação com arginina em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, além de verificar quais os efeitos benéficos deste suplemento em pacientes oncológicos de cabeça e pescoço e o impacto nas complicações cirúrgicas. Portanto, este trabalho tem como objetivo revisar o uso especificamente da arginina, que é componente presente nas dietas imunomoduladoras.

## MÉTODOS

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura utilizando a estratégia PICO [Paciente ou Problema, Intervenção, Comparação, Outcomes (resultados)] (SANTOS CM, 2007) com o objetivo de responder a seguinte questão: Quais os impactos da suplementação com arginina em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos a tratamento cirúrgico?

Os critérios de inclusão foram: ensaios clínicos randomizados, desde que o idioma estivesse em inglês, espanhol ou português, sem qualquer restrição quanto a data de publicação, que avaliaram o efeito da suplementação do aminoácido arginina em pacientes com câncer de cabeça e pescoço em tratamento. Foram excluídos estudos que envolveram outros tipos de câncer, artigos que não abordaram o tema nutricional como foco da análise (discorreram acerca de outros processos do câncer em que a arginina se torna presente) e estudos com animais ou crianças.

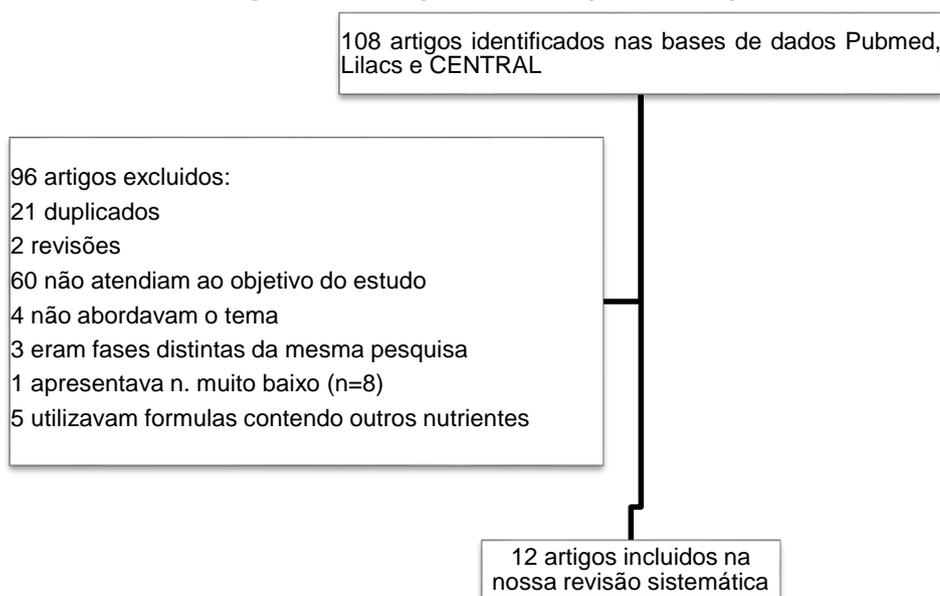
A seleção dos artigos foi realizada por dois revisores independentes, sendo revistas por um terceiro revisor no período de julho a agosto de 2018. A busca foi realizada nas bases de dados PubMed, CENTRAL e Lilacs, utilizando as palavras-chave: “Head and neck neoplasms” AND “arginine” nas duas primeiras bases supracitadas e “Neoplasias de cabeça e pescoço” AND “Arginina” na última. Utilizamos os descritores *Medical Subject Heading* (MeSH) e *Descritores em Ciências da Saúde* (DeCS) para determinar os termos utilizados na pesquisa.

## RESULTADOS e DISCUSSÃO

Foram encontrados 108 artigos nas bases PubMed, CENTRAL e Lilacs. Destes, 96 foram eliminados por se tratar de estudos que não abordaram o tema, que eram artigos repetidos ou ainda por não atenderem ao objetivo do presente estudo (**Figura 1**). Assim, chegamos a um total de 12 artigos, os quais foram analisados na íntegra e utilizados nesta revisão.

Os artigos incluídos foram avaliados de forma cega e independente por dois revisores, que selecionaram os estudos relevantes e aplicaram os critérios de elegibilidade; em caso de discordância, um terceiro revisor foi solicitado. Posteriormente, os estudos foram avaliados de forma integral com aplicação dos critérios de elegibilidade. E por fim, foram definidos os estudos incluídos e excluídos da revisão sistemática.

**Figura 1** - Fluxograma de seleção dos artigos.



Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

Devido à heterogeneidade dos estudos, os dados foram agrupados e analisados por desfechos de modo descritivo. Dos 12 trabalhos encontrados, 9 compararam a suplementação de arginina com a dieta padrão enteral pós-operatória (**Tabela 1**).

**Tabela 1** - Trabalhos comparando a suplementação com arginina versus dieta padrão em pós-operatório de ressecções de tumores de cabeça e pescoço.

<b>Autor/ano</b>	<b>População</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Resultados</b>
LUIS DA, et al., 2009	72 pacientes em pós-operatório (PO) de ressecções de câncer de boca e laringe	Pacientes divididos no pós-operatório em 2 grupos: grupo I recebeu fórmula enriquecida com arginina, grupo II de controle recebeu fórmula enteral isocalórica e isoprotéica.	Diminuição do índice de fístulas no PO no grupo da arginina
LUIS DA, et al., 2009	41 pacientes com câncer de cabeça e pescoço, com uma perda de peso de 5%-10% nos 3 meses anteriores que foram submetidos a ressecções da cabeça e pescoço	Pacientes divididos no pós-operatório em 2 grupos: grupo I recebeu fórmula enriquecida em arginina durante 21 dias, enquanto no grupo II os pacientes receberam uma fórmula isocalórica e isoprotéica.	Não houve diferenças entre os dois grupos em relação aos níveis dos marcadores inflamatórios.
VAN BDE, et al., 2001	49 pacientes com câncer de cabeça e pescoço gravemente desnutridos	Os pacientes foram alocados em três grupos com alimentação respectivamente: padrão c/ sonda no pós-operatório; padrão com sonda no pré e pós-operatório; e suplementada c/ arginina no pré e pós-operatório.	Foi observada uma tendência para uma melhor sobrevivência no grupo suplementado com arginina
LUIS DA, et al., 2009	90 pacientes com câncer de boca e de laringe	Na cirurgia, os pacientes foram alocados aleatoriamente em dois grupos: grupo I pacientes que receberam um suplemento de dieta enteral com arginina e grupo II com pacientes que receberam uma fórmula isocalórica, isoprotéica	A tolerância gastrointestinal foi melhor no grupo II do que em I (40% grupo I e 13% grupo II). As complicações pós-operatórias devido a infecções foram semelhantes nos dois grupos (4% grupo I e 9% grupo II). Fístula foi menos freqüente no grupo nutricional enriquecido (5% grupo I e 11% grupo II);

NIKKI BUJS, 2010.	32 pacientes gravemente desnutridos com câncer de cabeça e pescoço.	Foram divididos em dois grupos: grupo I recebeu nutrição enteral perioperatória padrão (grupo controle). O grupo II recebeu suplementação entérica perioperatória com arginina (grupo arginina).	O grupo que recebeu nutrição enriquecida com arginina apresentou uma sobrevida global significativamente melhor e melhor sobrevida específica para a doença. Além disso, o grupo suplementado com arginina apresentou uma sobrevida livre de recidiva locorregional significativamente maior.
ROMAN NR, et al., 2016.	195 pacientes cirúrgicos com câncer de cabeça e pescoço de alto risco.	Foi oferecido para todos os pacientes do grupo de intervenção uma preparação pré-operatória por 5 dias de uma fórmula nutricional a base de Arginina. Uma similar, fórmula comercialmente foi administrada por sonda baseada no peso corporal dos pacientes até pelo menos 5 dias pós-operatório.	O grupo que recebeu dieta enriquecida com arginina teve menor índice de complicações e de fístulas pós-operatórias.
LUIS DA, et al., 2009	29 pacientes com câncer de boca e laringe foram divididos em dois grupos	Os pacientes do grupo A receberam dieta entérica com arginina (grupo I, n= 14); (B) pacientes receberam fórmula entérica isoprotéica isocalórica sem arginina.	Não houve diferenças significativas entre grupos e nos níveis de proteínas séricas. Houve melhora significativa nos níveis de pré-albumina, transferrina, PCR e IL-6. Não houve alteração nos níveis de TNF e contagem de linfócitos.
LUIS DA, et al., 2009	Estudou 72 pacientes uma população de 72 pacientes com câncer de boca e laringe foi inscrita.	Foram divididos em dois grupos, grupo I pacientes receberam suplementos de dieta enteral com arginina; grupo II pacientes receberam uma fórmula enteral isocalórica e isoprotéica.	Fístula foi menos freqüente no grupo com suplementação de arginina (5,2% grupo I e 17,6% grupo II). O tempo de permanência no pós-operatório foi melhor 24,3 ± 14 dias no grupo de imunonutrição do que 36,1 ± 27 dias no grupo controle.
RISO S, et al., 2000.	44 pacientes.	Os pacientes foram divididos em dois grupos para receber: grupo I dieta enteral enriquecida com arginina e grupo II, dieta controlada isocalórica e isoprotéica.	Não houve diferença intergrupos significativa na tendência das proteínas plasmáticas

Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

Dos estudos analisados, dois trabalhos fizeram a comparação da arginina dada em diferentes doses, como evidenciado na **Tabela 2**, sendo que o principal achado foi a diminuição na frequência de formação de fístulas nos pacientes tratados com doses elevadas de nutrição enteral contendo o aminoácido arginina.

**Tabela 2** - Trabalhos comparando a suplementação com arginina em diferentes doses.

Autor/ano	População	Metodologia	Resultados
LUIS DA, et al., 2009	84 pacientes com câncer de boca e laringe	Foram separados aleatoriamente os pacientes em 3 grupos. A partir da cirurgia cada grupo recebeu um suporte nutricional entérico com dosagem diferente, sendo, grupo I: 5,7 g de arginina por dia (baixa dose); grupo II: 12,3 g de arginina por dia (dose média) e grupo III, 18,9 g de arginina por dia (dose elevada).	Fístulas foram menos frequentes nos grupos I e II do que no grupo III (3,6% grupo I vs 3,6% grupo II vs 10,7% grupo III)
LUIS DA, et al., 2009	estudaram 115 pacientes. Sendo distribuídos em dois grupos: grupo I (58 pacientes) e grupo II (57 pacientes)	grupo I recebeu dieta enteral com alta dose de arginina (20 g por dia) e grupo II (57 pacientes) receberam uma fórmula enteral isocalórica e isotéica com um meio de dose de arginina (12,3 g por dia).	As complicações das infecções pós-operatórias foram semelhantes nos dois grupos (8,6% do grupo I e 12,2% do grupo II). A fístula foi menos frequente no grupo nutrição enriquecida (3,4% grupo I e 10,5% grupo II)

Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

Um trabalho comparou a dieta composta de arginina com a dieta imunomoduladora, como descrito na **Tabela 3**, o qual demonstrou que não houve melhora estatística das fístulas em pacientes que tiveram dieta aumentada, além de não ter ocorrido diferenças significativas quanto concentração e composição plasmática de proteínas e células de defesa e estruturas pró-inflamatórias.

**Tabela 3** – Trabalho comparando a suplementação com arginina com a dieta padrão e dieta imunomoduladora.

Autor/ano	População	Metodologia	Resultados
CASAS RP et al., 2007	Uma população de 44 pacientes com câncer de boca e laringe foi recrutada em um estudo randomizado.	Sendo divididos em três grupos: n1=15, n2=15, n3=14. O grupo I incluiu pacientes que receberam uma dieta enteral suplementada com arginina, o grupo II incluiu pacientes que receberam uma fórmula enteral polimérica padrão, e o grupo III incluiu pacientes que receberam uma dieta enteral suplementada com arginina, ácido ribonucleico e ômega 3.	Infecções de feridas e infecções gerais foram mais frequentes no grupo controle. As taxas de fístula não melhoraram nos grupos de dieta aumentada. Não foram detectadas diferenças intergrupos significativas na tendência das duas proteínas plasmáticas (albumina, transferrina), linfócitos, peso, IL-6, RCP e TNFα.

Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

Ao analisarmos os trabalhos observamos que nenhum dos trabalhos que constatou um aumento das proteínas plasmáticas nos grupos com dieta suplementada com arginina (LUIS DA, et al., 2009; LUIS DA, et al., 2004; LUIS DA, et al., 2007; LUIS DA, et al., 2005; RISO S, 2000).

O trabalho de Luis DA, et al. (2005) que compara a dieta rica em ômega 3 com a dieta rica em Arginina observou um aumento das proteínas plasmáticas no grupo do ômega 3. Não houve diferenças estatísticas nos níveis séricos dos marcadores inflamatórios nos trabalhos que avaliaram esta variável (Luis DA, et al., 2007; Luis DA, et al., 2009; Luis DA, et al., 2004; Luis DA, et al., 2005; Luis DA, et al., 2009).

Os trabalhos de Luis DA, et al., (2007); Luis DA, et al., (2004); Rowan, et al., (2016) e o de Luis DA, et al. (2009) encontraram uma diminuição no índice de fístulas pós operatórias nos pacientes que fizeram uso da suplementação com arginina versus dieta padrão no pós operatório. Por outro lado o estudo de Casas-Rodera P (2007) não observou diferenças estatísticas no índice de fístulas pós operatória.

Os trabalhos de Luis DA, et al., (2004), Luis DA, (2015) e de Casas-Rodera P, (2007) não observaram diferenças nos índices de infecção PO. Observamos que os trabalhos são bem divergentes quanto a metodologia empregada alguns comparando a arginina com a dieta padrão, outros comparando arginina em diversas doses e outro com as dietas imunomoduladoras que já contém a arginina em sua fórmula. A dose utilizada da arginina também foi bem heterogênea 5,7g a 20g ao dia.

Porém a observamos um impacto muito grande da arginina na diminuição de fístulas no pós operatório nos trabalhos de Luis DA, et al., (2007); Luis DA, et al., (2004); Rowan, et al., (2016) e Luis DA, et al., (2009), que é uma complicação relativamente frequente em cirurgias de grande porte na cabeça e pescoço. O que representaria uma consequente diminuição do tempo de internação hospitalar e morbidade destes pacientes.

O nosso estudo tem duas principais limitações: a primeira é da heterogeneidade dos métodos empregados nos artigos escolhidos. E a segunda é do fato de que a própria dieta imunomoduladora já contém a arginina, sendo difícil atribuir um benefício para um componente específico da fórmula. Acreditamos que no futuro mais trabalhos sobre arginina e dietas imunomoduladoras sejam realizados e mais pacientes possam ter acesso a estes suplementos que como pudemos observar diminuem o índice de complicações cirúrgicas em especial de fístulas, melhorando a qualidade da assistência aos pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos a cirurgia.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Baseado nos trabalhos avaliados, a suplementação com arginina em pacientes com câncer de cabeça e pescoço não constatou um aumento das proteínas plasmáticas. Não houve também diferenças estatísticas nos níveis séricos dos marcadores inflamatórios. Os índices de infecção PO também permaneceram sem diferenças estatísticas. Porém houve uma diminuição no índice de fístulas pós-operatórias nos pacientes que fizeram uso da suplementação com arginina versus dieta padrão no pós-operatório.

## AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO

Agradecemos ao Hospital de câncer de Barretos e em especial a direção do Hospital de Amor Amazônia pela oportunidade de desenvolver pesquisa e pelo apoio nas batalhas do dia a dia.

---

## REFERÊNCIAS

1. AGGARWAL BB, et al. Inflammation and cancer: How friendly is the relationship for cancer patients? *Curr Opin Pharmacol*, 2009; Vol. 9: 351-369.
2. BARBOSA LBG, et al. Impacto de fórmulas enterais imunomoduladoras em pacientes com câncer do trato gastrointestinal enteral: uma revisão da literatura. *J Health Sci Inst. Brasília*, 2017, Vol. 35: 49-54.
3. CASAS RP, et al. Immune Enhancing enteral nutrition formulas in head and neck cancer surgery: a prospective, randomized clinical trial. *Nutrición Hospitalaria*, 2007, Vol. 28: 105-110.
4. LUIS DA, et al. A Randomized Clinical Trial with Oral Immunonutrition ( $\omega$ 3-Enhanced Formula vs. Arginine-Enhanced Formula) in Ambulatory Head and Neck Cancer Patients. *Annals of Nutrition Metabolism*, 2005, Vol. 49: 95-99.
5. LUIS DA, et al. A randomized double-blind clinical trial with two different doses of arginine enhanced enteral nutrition in postsurgical cancer patients. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2010, Vol. 14: 941-945.

6. LUIS DA, et al. Clinical and biochemical outcomes after a randomized trial with a high dose of enteral arginine formula in postsurgical head and neck cancer patients. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2007, Vol. 16: 200-204.
7. LUIS DA, et al. Efecto de una fórmula enteral enriquecida en arginina sobre los marcadores inflamatorios en pacientes con tumores de cabeza y cuello. *Med Clin*, 2009, Vol. 132, 2 : 49-52.
8. LUIS DA, et al. High dose of arginine enhanced enteral nutrition in postsurgical head and neck cancer patients. A randomized clinical trial. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2009: 279-283.
9. LUIS DA, et al. Randomized clinical trial with an enteral arginine-enhanced formula in early postsurgical head and neck cancer patients. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2004, Vol. 58: 505-1508.
10. LUIS DA, et al. Effect of three different doses of arginine enhanced enteral nutrition on nutritional status and outcomes in well nourished postsurgical cancer patients: a randomized single blinded prospective trial. *Eur Ver Med Pharmacol*, 2015, Vol. 19: 950-955.
11. FRUCHTEBICHT AVG, et al. Inflammatory and nutritional statuses of patients submitted to resection of gastrointestinal tumor. *Rev Col Bras Cir.*, 2018., Vols. 45, n.2: 1-11.
12. GALBIATTI ALS et al. Câncer de cabeça e pescoço: causas, prevenção e tratamento. *Braz. j. otorhinolaryngol.* [online], 2013, vol.79, n.2: 239-247.
13. INCA, [ed.]. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – Rio de Janeiro: INCA, 2017.
14. KOWATA CH et al. Fisiopatologia da caquexia no câncer: uma revisão. *Arq. Ciênc. Saúde UNIPAR*, Umuarama, 2009. v. 13, n. 3, p. 267-272.
15. NIKKI BUJS, et al. Perioperative arginine-supplemented nutrition in malnourished patients with head and neck cancer improves long-term survival. *Am J Clin Nutr*, 2010, Vol. 92: 1151-6.
16. NOVAES MRCG, et al. Farmacologia da L-arginina em pacientes com câncer. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 2004, Vol. 50, 4: 321-325.
17. ORTEGA TT. O Impacto do uso de imunonutrientes na terapia. *Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço*, 2016: 154-158.
18. RISO S, et al. Postoperative enteral immunonutrition in head and neck cancer patients. *Clinical Nutrition*, 2000, Vol. 19, pp. 407-412.
19. ROWAN, N.R., et al. Utility of a perioperative nutritional intervention on postoperative outcomes in high risk head and neck cancer patients. *Oral Oncology*, 2016, Vol. 54: 42-46.
20. SANTOS CM. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev. Latino-am. Enfermagem*, 2007., Vol. 15, 3: 508-5011.
21. SILVA MPN, et al. Síndrome da anorexia-caquexia em portadores de câncer. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 2006; 52(1): 59-77
22. VALE IAV, et al. Nutritional Assessment and Recommendation in Cancer Patients Initiating Chemotherapy. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 2015; 61(4): 367-372.
23. VAN BMA, et al. Effect of perioperative nutrition, with and without arginine supplementation, on nutritional status, immune function, postoperative morbidity, and survival in severely malnourished head and neck cancer patients. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2001, Vol. 73: 323-332.