

## Los efectos de la nutrición parenteral sobre el metabolismo de los lípidos.

### The effects of parenteral nutrition on lipid metabolism

Hernández Salazar<sup>1</sup>, Marruffo Militza<sup>2</sup>, Marisol Belén<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Facultad de ciencias clínicas, Universidad de San Martín de Porres, Peru

<sup>2</sup>Facultad de Biología, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas, Peru

<sup>3</sup>Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Peru

#### Resumen

La administración de una dieta líquida artificial directamente en la cavidad gástrica o intestinal, o en la sangre venosa está bien diseñada y se usa ampliamente para fines clínicos. Es especialmente ventajoso para pacientes que no pueden tolerar la alimentación oral. Sin embargo, dicha alimentación por vía parenteral parece causar problemas clínicos como esteatosis o colestasis. Este artículo examinó los efectos de tres vías diferentes de administrar la misma dieta líquida sobre el metabolismo de los lípidos en el hígado y los tejidos adiposos, y analizó los posibles factores que contribuyen a un metabolismo de los lípidos alterado.

**Palabras clave:** nutrición parenteral, metabolismo lipídico, esteatosis, colestasis.

#### Abstract

Administration of artificial liquid diet directly into the gastric or intestinal cavity, or into the venous blood is well devised and widely used for clinical purposes. It is especially advantageous for patients who are unable to tolerate oral feeding. Such an alimentation via the parenteral route, however, appeared to cause clinical problems like steatosis or cholestasis. This paper examined the effects of three different routes of administering the same liquid diet on lipid metabolism in liver and adipose tissues, and analyzed possible contributory factors to an altered lipid metabolism.

**Keywords:** Parenteral nutrition, lipid metabolism, steatosis, cholestasis

#### 1. Introducción

La administración de una dieta líquida artificial directamente en la cavidad gástrica o intestinal, o en la sangre venosa está bien diseñada y ampliamente utilizada para fines clínicos. Es especialmente ventajoso para pacientes que no pueden tolerar la alimentación oral[1-4]. Sin embargo, dicha alimentación por vía parenteral parecía causar problemas clínicos como esteatosis o colestasis. Estas observaciones sugieren que La nutrición parenteral afecta el metabolismo de los lípidos en el cuerpo y provoca la acumulación de lípidos en el hígado[5,6]. De hecho, estudios previos con animales revelaron que la nutrición parenteral total causó infiltración de grasa en el hígado. Sin embargo, aún no está claro si tales alteraciones metabólicas después de la nutrición parenteral total se deben realmente a diferencias en la ruta nutricional, ya que estudios anteriores no han empleado la misma dieta en los controles que en el grupo alimentado por vía parenteral[7-10].

En consecuencia, en este estudio examinamos los efectos de tres vías diferentes de administrar la misma dieta líquida sobre el metabolismo de los lípidos en el hígado y los tejidos adiposos, y analizamos los posibles factores que contribuyen a un metabolismo alterado de los lípidos. Los resultados mostraron que la nutrición enteral y parenteral, en comparación con la alimentación oral, causó la acumulación de lípidos en el cuerpo en parte debido a la falta de respuestas posprandiales de la actividad simpático-adrenal[11-13].

Se mantuvieron ratas macho Sprague-Dawley (Clew Japan Inc., Osaka), con un peso de 220-265 g, a 25 ° C con un ciclo de luz-oscuridad de 12 h (luces encendidas entre 0600-1800) y se les dio libre acceso a la comida de laboratorio (MF, Oriental Yeast Co., Tokio) y agua antes de los experimentos[14-17].

#### 2. Metodología

Los animales fueron asignados a tres grupos y fueron implantados con tubos bajo anestesia con pentobarbital de sodio (50 mg / kg, intraperitonealmente) de la siguiente manera[18]. 1) Grupo de nutrición oral: se implantó un tubo de silicona (0.5 mm i.d., 1.0 mm o.d. ; 4 cm de longitud) en la cavidad oral a través de una incisión en la región

bucal derecha. 2) Grupo de nutrición enteral: se insertó un tubo de silicona en el estómago a través de la porción cervical del esófago. 3) Grupo de nutrición parenteral: se insertó un tubo de silicona en la vena caval superior a través de la vena yugular externa derecha[19-22]. En todos los grupos, el extremo distal del tubo se empujó debajo de la piel hasta la porción dorsal del cuello y se conectó a una jeringa de infusión a través del aparato diseñado para infusión continua en pequeños animales no sujetos. En un experimento preliminar con tinte, se confirmó que el grupo alimentado por vía oral consumió toda la dieta líquida infundida[23-24].

Después de un período de recuperación de 2 a 3 días con acceso oral gratuito a comida de laboratorio y agua, se inició la administración continua de la dieta líquida. La dieta líquida compuesta como se enumera en la Tabla 1 se infundió continuamente a través de tres rutas diferentes usando una bomba de infusión (SP-50, Nipro Medical Instrument Co., Osaka) a una velocidad de 72 ml por día, es decir, 82 kcal / día para cada rata. Durante la infusión de la dieta, las ratas se alojaron individualmente en jaulas plásticas especiales para garantizar la libre circulación y se les dio libre acceso al agua. Después de 1 semana de alimentación, bajo anestesia con pentobarbital de sodio (generalmente a las 0900-1100), se obtuvieron muestras de sangre de la vena caval inferior con una jeringa heparinizada. Luego se extrajeron cuantitativamente el hígado, el tejido adiposo blanco retroperitoneal y el músculo gastrocnemio, y el suero y los tejidos se almacenaron a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta los ensayos de metabolitos y composición química. En algunos experimentos, sangre También se tomaron muestras para el ensayo de catecolaminas 0, 6, 24h y 7 días después del inicio de la alimentación.

El contenido de triglicéridos de los tejidos se determinó por el método de Soloni después de la homogeneización con isopropanol. La proteína se midió por el método de Lowry et al. El glucógeno hepático se determinó de acuerdo con un procedimiento convencional con extracción alcalina, seguido de precipitación con etanol, hidrólisis ácida y ensayo de glucosa enzimática. La glucosa plasmática se midió mediante un método específico de glucosa oxidasa (Boehringer-Mannheim, Mannheim, Alemania) y la concentración plasmática de insulina se determinó mediante un kit de radioinmunoensayo.

### 3. Resultados

La tasa de síntesis de ácidos grasos se determinó in vivo midiendo la incorporación de  $^3\text{H}$  de  $^3\text{H}_2\text{O}$  en ácidos grasos en los tejidos mediante el siguiente procedimiento. Los animales fueron alimentados durante 24 horas o 7 días en las condiciones descritas anteriormente. Al final de la alimentación, los animales fueron inyectados intraperitonealmente con 3 mCi de  $^3\text{H}_2\text{O}$  (ICN Radiochemicals, Irvine, CA). Una hora después, se anestesiaron con pentobarbital de sodio y se obtuvieron muestras de sangre mediante punción cardíaca. El hígado y el tejido adiposo retroperitoneal se eliminaron rápidamente y se pesaron. Los lípidos se extrajeron homogeneizando los tejidos con cloroformo-metanol (2: 1, v / v). Para el aislamiento de ácidos grasos radiactivos, el extracto lipídico se lavó 3 veces mediante el procedimiento de Folch et al, saponificado con KOH etanólico a  $80^{\circ}\text{C}$  durante 2 h, acidificado con ácido sulfúrico y luego extraído con éter de petróleo como se describió anteriormente. La radiactividad  $^3\text{H}$  del extracto final y el agua corporal (suero) se midieron en un centelleador líquido (2,5-difeniloxazol al 0,58% y 2,2'-p-fenilen-bis (5-fenil oxazol) 0.02% en xileno) usando el contador de centelleo Tri-Carb (Hewlett-Packard, modelo 3000, Packard Instrument Co., Downers Grove, IL) con corrección automática para el enfriamiento. La tasa de síntesis de ácidos grasos se calculó como  $f\text{Êmol}$  de ácido graso sintetizado por hora como (dpm  $^3\text{H}$  en ácidos grasos) / (dpm  $^3\text{H}$  en  $f\text{Êg}$ -átomo de hidrógeno en agua corporal) dividido por 113.

Las concentraciones plasmáticas de epinefrina y norepinefrina se determinaron a las 6, 24 y 7 días después del inicio de la alimentación, mediante la modificación del método PLC de Refshauge et al. (15). Al final de cada período de administración, las ratas se anestesiaron con pentobarbital de sodio y se obtuvieron muestras de sangre de la vena caval inferior. Se mezclaron alícuotas de dos mililitros del plasma con 1,5 ml de ácido perclórico 0,2 N que contenía bisulfito de sodio al 1% y EDTA 1 mM. La mezcla se centrifugó luego a  $5.000 \cdot g$  durante 10 minutos, y las alícuotas del sobrenadante resultante se trataron con alúmina a pH 8,5. Después de lavar alúmina con agua, se eluyeron las catecolaminas con ácido acético 0,2 N y se analizaron usando un sistema de HPLC para análisis de catecolaminas.

Los resultados se expresan como  $M \cdot s$  ENVIADO. Los datos de la tasa de síntesis de ácidos grasos y la concentración de catecolaminas en plasma se analizaron mediante análisis de varianza bidireccional (ANOVA) y otros datos se analizaron mediante análisis de varianza unidireccional seguido de la prueba de Newman-Keuls para comparaciones múltiples. Los datos de la concentración de catecolaminas en plasma se transformaron logárfmicamente antes de ANOVA. La significación estadística se seleccionó a un nivel de  $p < 0.05$ .

Primero, para examinar si la implantación de tubos de silicio para la alimentación en sí misma influye en el crecimiento y el peso de los tejidos, tres grupos de ratas operadas (con un peso de 240-278 g, 5 para cada grupo) se alojaron en las mismas jaulas de plástico que en el programa experimental y se les dio acceso libre por vía oral a comida de laboratorio y agua durante 1 semana, en lugar de recibir la dieta líquida. La implantación de tubos de silicona no perturbó la alimentación oral. Los incrementos medios de peso corporal fueron  $50 \cdot \{3, 43 \cdot\} 6$  y  $46 \cdot \{5$  g para la implantación oral, enteral y parenteral, respectivamente. No hubo diferencias significativas en el aumento de peso corporal y en los pesos del tejido adiposo blanco retroperitoneal, el músculo gastrocnemio y el hígado entre estos tres grupos.

Cambios en el peso corporal y en el tejido después de la infusión de una dieta líquida. Dieta La infusión continua de la misma cantidad de dieta líquida que en durante 1 semana aumentó el peso corporal en los tres grupos experimentales (Tabla 2). El aumento de peso corporal en los grupos alimentados enteralmente y parenteralmente fue significativamente mayor que en el grupo alimentado por vía oral.

Una semana después de la infusión continua de la dieta líquida, también se midió el peso del tejido. No hubo diferencias significativas en el peso de gastric músculo nemius entre los tres grupos experimentales. En contraste, el tejido adiposo blanco retroperitoneal fue mayor, posiblemente reflejando una mayor acumulación de triglicéridos, en los grupos enterales y parenterales que en el grupo alimentado por vía oral. El peso del hígado también fue más pesado en el grupo alimentado enteralmente o parenteralmente que en el grupo alimentado por vía oral.

Los contenidos de proteína, glucógeno y triglicéridos en el hígado después de 1 semana de alimentación se muestran en la Tabla 3. Los contenidos hepáticos de proteína y glucógeno no cambiaron significativamente en los tres grupos experimentales; sin embargo, el contenido hepático de los triglicéridos aumentó notablemente en el grupo alimentado enteralmente, acumulando 4 veces más lípidos que en el grupo alimentado oralmente. Un ligero aumento en los triglicéridos hepáticos en el grupo alimentado por vía parenteral no fue estadísticamente significativo.

Las concentraciones plasmáticas de glucosa, triglicéridos, ácidos grasos libres e insulina se midieron al final de la alimentación de 1 semana. La concentración de glucosa en plasma tendió a ser mayor en el grupo alimentado por vía oral y fue menor en el grupo alimentado por vía parenteral. La concentración de insulina en plasma tuvo una tendencia opuesta a la concentración de glucosa, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas. No se observaron diferencias significativas de los triglicéridos y las concentraciones de ácidos grasos libres entre los tres grupos.

Los aumentos en el peso del tejido y el contenido de triglicéridos en el hígado y el tejido adiposo después de la nutrición enteral o parenteral sugieren que las diferentes vías de alimentación han producido algunas alteraciones del metabolismo de los lípidos en estos tejidos. Luego se determinó la velocidad de síntesis de ácidos grasos midiendo la incorporación de  $3H$  de  $3H_2O$  en ácidos grasos después de 24 h y 7 días de alimentación. Al comienzo (después de 24 h) de la administración de la dieta líquida, las tasas de síntesis de ácidos grasos en el hígado y el tejido adiposo retroperitoneal fueron extremadamente altas, independientemente de la ruta de alimentación, en comparación con los valores normales obtenidos de ratas alimentadas (aproximadamente 2,5 y 0,8  $\mu\text{mol}$  de ácido graso sintetizado por g de tejido por hora para el hígado y el tejido adiposo retroperitoneal, respectivamente). Esta alta tasa de síntesis de ácidos grasos puede provenir de la composición de una dieta líquida desprovista de grasa. Se sabe que la dieta libre de grasa aumenta las actividades de la acetil-CoA carboxilasa y la ácido graso sintetasa. Sin embargo, después de 7 días de alimentación, la tasa de síntesis se acercó a los valores normales tanto en el hígado como en el tejido adiposo blanco bajo nutrición oral, mientras que disminuyó significativamente solo en el hígado bajo nutrición parenteral. Las altas tasas de síntesis de ácidos grasos en ambos tejidos se mantuvieron bajo nutrición enteral. Estos resultados indicaron que la alta tasa continua de síntesis de ácidos grasos era necesaria para la acumulación de triglicéridos en el hígado y el tejido adiposo blanco.

Se ha informado que las catecolaminas afectan la actividad lipogénica en adipocitos y hepatocitos. Para investigar si la actividad del sistema simpático-adrenal puede verse alterada por diferentes vías de alimentación, concentración de plasma Las mediciones de epinefrina y noradrenalina se midieron durante la administración de la dieta líquida. La muestra que las concentraciones plasmáticas de epinefrina y norepinefrina fueron elevadas en el grupo alimentado por vía oral 6 h después del inicio de la alimentación, y volvieron a los niveles normales el día 7. Tal aumento

transitorio de las concentraciones de catecolaminas en la fase temprana de la alimentación no fue observado en grupos alimentados enteralmente y parenteralmente.

Los resultados del presente estudio demuestran que la nutrición enteral y parenteral en ratas causa una mayor ganancia de peso corporal y de tejido adiposo y una acumulación de triglicéridos en el hígado en comparación con la alimentación oral con la misma dieta líquida. Tales aumentos en el contenido de triglicéridos y el peso del tejido adiposo parecen deberse principalmente a cambios en la tasa de síntesis de ácidos grasos. Dado que a todos los grupos experimentales se les administró la misma dieta líquida, las alteraciones en el metabolismo de los lípidos podrían atribuirse a las diferencias en las rutas de alimentación.

La mayor ganancia de peso corporal y el mayor engorde en los grupos alimentados enteral y parenteralmente pueden reflejar un gasto energético reducido, presumiblemente debido a la falta de estímulos sensoriales orofaríngeos responsables de una termogénesis inducida por la dieta en el tejido adiposo marrón. Ya se ha informado que la alimentación por sonda por sonda intragástrica provoca aumentos en el aumento de peso corporal, la grasa corporal y el peso del hígado y el tejido adiposo blanco en comparación con la alimentación oral, pero disminuye las actividades funcionales del tejido adiposo marrón interescapular. Aunque los cambios metabólicos en el tejido adiposo marrón no se analizaron en el presente estudio, confirmamos que el aumento en los pesos del hígado y el tejido adiposo blanco en el grupo alimentado enteralmente probablemente se debió a la acumulación de triglicéridos. La tasa de síntesis de ácidos grasos aumentó en ambos tejidos en este grupo y se mantuvo en un nivel alto durante los 7 días del programa nutricional.

Se ha informado que la nutrición parenteral causa infiltración grasa en el hígado de rata. El grupo alimentado por vía parenteral en nuestro estudio produjo un aumento en el peso del tejido adiposo blanco y un aumento insignificante en el contenido de triglicéridos en el hígado. La tasa de síntesis de ácidos grasos en el hígado de este grupo fue aún mayor que la del grupo alimentado por vía oral al final de la alimentación durante 7 días. No se sabe por qué el contenido hepático de triglicéridos no aumentó significativamente en los grupos alimentados por vía parenteral como en estudios anteriores. Sin embargo, puede estar relacionado con las diferencias en las condiciones experimentales. En los estudios previos, el grupo alimentado por vía oral (grupo control) recibió una dieta sólida con una composición diferente a la dieta líquida que se administró al grupo parenteral. Aunque el grupo alimentado por vía parenteral en nuestro presente estudio no produjo una acumulación significativa de triglicéridos hepáticos, el contenido de energía de la dieta líquida parecía ser suficiente para el crecimiento, a juzgar por el aumento significativo en el aumento de peso corporal. Sabiendo que el hígado el contenido de triglicéridos en el grupo alimentado por vía parenteral no aumentó significativamente a pesar de la elevada tasa de síntesis de ácidos grasos en relación con el grupo alimentado por vía oral al final de la alimentación, es probable que la liberación de triglicéridos del hígado como lipoproteína podría mejorarse después de la nutrición parenteral. Otra posibilidad es que el menor contenido de grasa del hígado sin un aumento significativo en la concentración de triglicéridos en plasma en ratas alimentadas por vía parenteral puede deberse, en parte, a una mayor absorción de triglicéridos en plasma por parte del tejido periférico.

#### **4. Conclusiones**

La tasa de síntesis de ácidos grasos hepáticos en el grupo alimentado por vía parenteral fue aproximadamente dos tercios de la del grupo alimentado por vía enteral. Este resultado contrasta con los de Lanza-Jacoby, que no observó diferencias significativas en la lipogénesis hepática entre los grupos alimentados enteral y parenteralmente. La razón de estas diferentes observaciones es poco conocida en la actualidad. Sin embargo, la diferente composición de la dieta líquida (la menor relación energía-nitrógeno en la nuestra) y el diferente tiempo de medición de la lipogénesis pueden explicar la discrepancia entre los estudios anteriores y los actuales. También es posible que los diferentes efectos de la nutrición enteral y parenteral sobre la lipogénesis hepática puedan ser el resultado de diferentes respuestas de ciertos factores hormonales, particularmente de las hormonas gastrointestinales, a pesar de que no pudimos detectar cambios significativos en las concentraciones de insulina en plasma. Dado que no hubo diferencias significativas en la actividad lipogénica en el tejido adiposo blanco entre los grupos alimentados enteralmente y parenteralmente, parece probable que la respuesta lipogénica del hígado sea más sensible que la del tejido adiposo a los posibles cambios en los factores humorales gastrointestinales.

El mecanismo por el cual se producen alteraciones del metabolismo de los lípidos después de la nutrición enteral y parenteral pero no después de la alimentación oral aún no está totalmente claro. Sin embargo, es importante señalar que las concentraciones plasmáticas de varios sustratos metabólicos y hormonas cambian en la etapa temprana de la

alimentación oral, como las elevaciones rápidas y transitorias de la glucosa plasmática, los ácidos grasos libres, la insulina y las catecolaminas. Estos cambios metabólicos en respuesta a la alimentación oral desaparecieron cuando el nutriente se administró directamente en el tracto gastrointestinal para escapar de la "fase cefálica" de la alimentación. En el presente estudio también observamos la elevación de la concentración plasmática de catecolaminas 6 h después de la alimentación oral, lo que indica la activación del sistema nervioso simpático en el período temprano de la alimentación oral pero no con otras vías de alimentación. Aunque este aumento en el nivel de catecolaminas plasmáticas en el grupo alimentado por vía oral no se mantuvo durante todo el programa nutricional, la falta de esta respuesta a la ingesta de nutrientes en los grupos alimentados enteral y parenteralmente puede contribuir, al menos en parte, a la alteración del metabolismo lipídico y acumulación de grasa resultante en órganos específicos en estos grupos.

El protocolo del experimento fue aprobado por el Comité de Estudios de Animales de la Universidad Ehime. Este estudio fue apoyado en parte por una beca de ayuda para la investigación científica del Ministerio de Educación, Ciencia y Cultura, Japón.

### Referencias

- [1] Arantes, E.M.M. "Being happy is simple –But it is not easy". About plant-based nutrition", (2018) *Psicologia Clinica*, 30 (1), pp. 193-196.
- [2] Campos MDM, Blanco-Metzler A, Chan VC, (2015) "Sodium in breads and snacks of high consumption in Costa Rica. Basal content and verification of nutrition labeling", *Archivos Latinoamericanos de Nutricion*, Volume 65, Issue 1, Pages 36-43
- [3] Teixeira, F.V., Olavo, L.R., de Vasconcelos, N.R.A., Vasconcelos, S.F., de Oliveira Macêdo, A.G.A., Aguiar, D.T., de Pinho, E.L. "Health promotion actions in teen nutrition", (2016) *Adolescencia e Saude*, 13 (4), pp. 118-123.
- [4] Pfrimer K, Messias MM, Ferrioli E, Salles MSV, Roma LC, Netto AS, Zanetti MA, Vannucchi H (2015) "Assessment, evaluation and nutrition monitoring in older people living in a rest home", *Archivos Latinoamericanos de Nutricion*, Volume 65, Issue 2, Pages 104-109
- [5] Ferreira, I.M.L., Braga, C.B.M., Dewulf, N.L.S., Marchini, J.S., Cunha, S.F.C. "Low medication adherence in patients with Short Bowel Syndrome dependent on parenteral nutrition", (2016) *Medicina (Brazil)*, 49 (5), pp. 429-434.
- [6] Do Nascimento, M.V.S., Barreto, T.K.B., Mendes-Netto, R.S. "Effect of a monitoring nutrition on dietary intake of athletes and parathlete", (2016) *Motricidade*, 12, pp. 35-43.
- [7] Pedraza, D.F., de Menezes, T.N., Costa, G.M.C. "Food and nutrition actions in the family health strategy: Structure and work process", (2016) *Revista Enfermagem*, 24 (4), art. no. e15848.
- [8] Silveira, V.G., Gurgel, A.A., de Albuquerque, C.M., Frota, M.A., Casimiro, C.F., de Oliveira, I.C.L. "Promoting health: Action in infant nutrition", (2013) *Acta Scientiarum - Health Sciences*, 35 (1), pp. 133-138.
- [9] de Castro Furtado, E., Marchini, J.S., da Fonseca, C.K., Coelho, P.S.R., Meneguetti, M.G., Auxiliadora-Martins, M., Basile-Filho, A., Suen, V.M.M. "Cyclic parenteral nutrition does not change the intestinal microbiota in patients with short bowelsyndrome", (2013) *Acta Cirurgica Brasileira*, 28 (SUPPL.1), pp. 26-32.
- [10] Rochinha, J., Sousa, B. "Parenting styles and practices, nutrition and the weight status of their children", (2012) *Revista de Alimentacao Humana*, 18 (1), pp. 2-7.
- [11] Gatica R, Gatica R, Quintana C, Helmrich MA, Fernandez E, Hidalgo A, Fuentes J, Fehrmann P, Delgado C, Silva MT, Duran-Aguero S (2017) "Association between sedentarism and bad dietary habits among nutrition students", *Archivos Latinoamericanos de Nutricion*, Volume 67, Issue 2, Pages 122-129.
- [12] Graça, P., Gregório, M.J. "Development of food and nutrition policies in Portugal and its relationships with the international context", (2012) *Revista de Alimentacao Humana*, 18 (3), pp. 79-96.
- [13] Vieira, C.M., Chvatal, V.L.S., Cordeiro, S.N., Turato, E.R. "Nutrition and self-care practices of patients with chronic metabolic syndrome: A qualitative study", (2012) *ACTA Paulista de Enfermagem*, 25 (4), pp. 537-542.
- [14] Moura, E.R.F., Valente, M.M.Q.P., De Oliveira Lopes, M.V., De Castro Damaseno, A.K., Evangelista, D.R. "Prevalence of the nursing diagnosis, imbalanced nutrition: More than body requirements, in pregnantwomen", (2012) *ACTA Paulista de Enfermagem*, 25 (4), pp. 560-566.

- [15] Marramarco, C.A., Krebs, R.J., Valentini, N.C., Da Silva Ramalho, M.H., Dos Santos, J.O.L., Nobre, G.C. "Children with previous poor nutrition, overweight and obesity demonstrated poor motor performance", (2012) *Revista da Educacao Fisica*, 23 (2), pp. 175-182.
- [16] Garófolo, A. "Enteral nutrition during bone marrow transplantation in patients with pediatric cancer: A prospective cohort study", (2012) *Sao Paulo Medical Journal*, 130 (3), pp. 159-166.
- [17] Ferreira, S., Correia, F., Santos, A. "Drug-nutrient interactions in patients receiving enteral nutrition: Review and development of risk-minimizing strategies", (2012) *Arquivos de Medicina*, 26 (4), pp. 154-163.
- [18] Reis, C.E.G., Vasconcelos, I.A.L., de Barros, J.F. "Policies on nutrition for controlling childhood obesity", (2011) *Revista Paulista de Pediatria*, 29 (4), pp. 625-633.
- [19] Andreotti N, Langoni G (2019) "Impact of nutrition education program in schools", *Archivos Latinoamericanos de Nutricion*, Volume 69, Issue 1, Pages 262-271
- [20] Fernandes, P.C.C., von Dolinger, E.J.O., Abdallah, V.O.S., Resende, D.S., Filho, P.P.G., de Brito, D.D. "Late onset sepsis and intestinal bacterial colonization in very low birth weight infants receiving long-term parenteral nutrition", (2011) *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 44 (4), pp. 447-450.
- [21] Lorenzo T, Caramori R (2019) "Nutrition and diet therapy in the treatment of Rheumatoid arthritis", *Archivos Latinoamericanos de Nutricion*, Volume 69, Issue 1, Pages 107-111
- [22] Detregiachi, C.R.P., Quesada, K.R., Marques, D.E. "Comparison of the energy needs a prescribed and administered enteral nutrition therapy in patients", (2011) *Medicina*, 44 (2), pp. 161-168.
- [23] Silvah, J.H., Lima, C.M.M., das Chagas-Neto, F.A., Araújo, G.T., Chueire, F.B., Cunha, S.F.C., Marchini, J.S. "Hydrothorax due to parenteral nutrition - a case report", (2011) *Jornal Vascular Brasileiro*, 10 (3), pp. 240-242.
- [24] Rebouças, L.M., Callegaro, E., Gil, G.O.B., Silva, M.L.G., Maia, M.A.C., Salvajoli, J.V. "Impact of enteral nutrition on acute toxicity and treatment continuity in head and neck cancer patients submitted to intensity-modulated radiotherapy", (2011) *Radiologia Brasileira*, 44 (1), pp. 42-46.