

**Universidade de Lisboa**

**Faculdade de Farmácia**



**Nutrição em Doentes Oncológicos: Uma  
Perspetiva Farmacêutica**

**Filipa Catarina Rato e Rosa**

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2017**



**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



# **Nutrição em Doentes Oncológicos: Uma Perspetiva Farmacêutica**

**Filipa Catarina Rato e Rosa**

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentada  
à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

**Orientadora: Prof. Doutora Lídia Pinheiro**

**2017**



## Resumo

O cancro é uma doença complexa, sendo uma das principais causas de mortalidade e morbidade no mundo. As alterações metabólicas e da ingestão de alimentos causadas pelo crescimento tumoral e pelo tratamento anticancerígeno influenciam o estado nutricional do doente oncológico, provocando em alguns casos malnutrição.

A malnutrição conduz à perda de peso e ao agravamento da qualidade de vida do doente. Em casos mais severos, o doente pode desenvolver a síndrome caquexia-anorexia, um problema multifatorial responsável pela acentuada perda de peso e massa muscular.

De forma a evitar que o estado de saúde do doente se agrave devido à malnutrição, é necessária a avaliação do seu estado nutricional através de ferramentas que permitam a identificação rápida e pouco dispendiosa dos doentes em risco. Após a avaliação, é necessário um acompanhamento nutricional do doente, que se destina a manter ou melhorar a condição nutricional do indivíduo através de um plano adaptado às suas necessidades. Este acompanhamento é desenvolvido por um equipa especializada, da qual o farmacêutico faz parte.

Para além da importância da Nutrição no bem-estar e qualidade de vida do doente no decorrer da doença oncológica, esta tem também um papel importante na prevenção ou surgimento da neoplasia e de possíveis recidivas, sendo que a incorporação de determinados alimentos e a restrição no consumo de outros poderá prevenir a ocorrência de neoplasia.

Na qualidade de profissional de saúde, o farmacêutico tem um papel ativo no acompanhamento nutricional do doente oncológico, quer a nível hospitalar, quer a nível comunitário, sendo um dos primeiros profissionais a que o doente oncológico poderá recorrer para se aconselhar e se informar acerca da sua doença.

**Palavras-chave:** oncologia, nutrição, alimentação, cancro, síndrome caquexia-anorexia.

## **Abstract**

Cancer is a complex disease and one of the main causes of mortality and morbidity around the world. The changes in metabolism and food intake caused by tumoral growth and anti-cancer treatment have an influence in the nutritional status of the oncologic patient, inducing malnutrition in some cases.

Malnutrition leads to weight loss and aggravates patient's quality of life. In more severe cases, the patient can develop cachexia-anorexia syndrome, a multifactorial problem responsible for accentuated loss of weight and lean mass.

To avoid the worsening of patient's health caused by malnutrition, an evaluation of the nutritional status with tools that allow a fast and inexpensive identification of risk patients is necessary. After the evaluation, the patient needs nutritional counselling, to maintain or improve their nutritional status through a plan adapted to the patient's needs. This counselling is developed by a specialised team, of which the Pharmacist is part.

Besides the importance of Nutrition in patient's well-being and quality of life during oncologic disease, it also has a major role in the prevention or emergence of cancer and possible recurrences, since the inclusion of certain foods and the restriction of others can prevent the occurrence of neoplasia.

The Pharmacist, as health-care worker, has an active role in nutritional counselling, in the hospital and in the community Pharmacy, being one of the first health professionals the patients look for to guide them and inform them about their disease.

**Key words:** oncology, nutrition, feeding, cancer, cachexia-anorexia syndrome

## **Agradecimentos**

Um enorme obrigado à minha orientadora, Professora Lúcia Pinheiro, pela disponibilidade para esclarecer as minhas dúvidas, atenção e enorme compreensão durante a realização desta monografia.

Agradeço aos meus pais, Mariana e Pedro, e à minha irmã Maria pela paciência e apoio nestes 5 anos de curso, especialmente por aturarem os meus pequenos momentos de ansiedade e *stress*.

Um agradecimento especial aos meus colegas Ana Cardoso e Pedro Mendonça, por estarem sempre comigo nestes longos anos de faculdade, quer nos bons, quer nos maus momentos.

Um último agradecimento ao André Santos, por ter ouvido as minhas incertezas e por ter colaborado no *spell-check* do *Abstract*.

A todos os mencionados, um grande obrigado por tudo!

# Índice

Resumo.....	5
Abstract .....	6
Agradecimentos .....	7
Índice de Figuras.....	10
Índice de Tabelas .....	11
Abreviaturas e símbolos.....	12
1. Introdução.....	15
2. Métodos .....	16
3. Enquadramento teórico.....	17
3.1. <i>O que é o cancro?</i> .....	17
3.2. <i>Epidemiologia</i> .....	19
3.3. <i>Tratamentos disponíveis</i> .....	20
3.4. <i>Malnutrição e cancro</i> .....	21
4. Alterações nutricionais causadas pelo cancro e seu tratamento .....	22
4.1. <i>Etiologia das alterações</i> .....	23
4.1.1. <i>Tumor</i> .....	23
4.1.2. <i>Cirurgia</i> .....	25
4.1.3. <i>Quimioterapia</i> .....	26
4.1.4. <i>Radioterapia</i> .....	27
4.1.5. <i>Sintomas gastrointestinais não associados ao tratamento</i> .....	27
5. Ferramentas de rastreio e avaliação nutricional.....	28
5.1. <i>Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)</i> .....	29
5.2. <i>Nutritional Risk Screening (NRS-2002)</i> .....	30
5.3. <i>Mini Nutrition Assessment® (MNA®)</i> .....	30
5.4. <i>Subjective Global Assessment (SGA) e Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA)</i> .....	31
6. Síndrome caquexia-anorexia.....	32
6.1. <i>Consequências do declínio nutricional</i> .....	33
6.2. <i>Qualidade de vida</i> .....	34
6.3. <i>Morbilidade e mortalidade</i> .....	36
6.4. <i>Resposta ao tratamento e complicações</i> .....	37



7.	Suporte nutricional em doentes oncológicos .....	38
7.1.	<i>Aconselhamento nutricional</i> .....	38
7.2.	<i>Suplementação Oral</i> .....	41
7.3.	<i>Nutrição Entérica</i> .....	43
7.4.	<i>Nutrição Parentérica</i> .....	46
7.5.	<i>Agentes Farmacológicos</i> .....	50
7.6.	<i>Tratamento multimodal</i> .....	55
8.	Nutrição como fator preventivo do cancro .....	55
8.1.	<i>Prevenção da neoplasia primária</i> .....	58
8.1.1.	<i>Mecanismos moleculares envolvidos na prevenção do cancro</i> .....	58
8.1.2.	<i>Alimentos quimiopreventivos do cancro e seus compostos</i> .....	62
8.2.	<i>Prevenção de recidivas</i> .....	65
9.	Comparação entre a nutrição em vários tipos de cancro: ginecológico e da mama, gastrointestinal e pele.....	68
10.	O papel do farmacêutico no aconselhamento do doente oncológico .....	71
11.	Conclusões .....	75
	Referências Bibliográficas .....	77
	Anexos.....	85
	Anexo A .....	85
	Anexo B.....	85

## **Índice de Figuras**

Figura 1 – Tumor benigno e tumor maligno.....	19
Figura 2 - Etiologias da perda de peso e alterações metabólicas no doente oncológico.	28
Figura 3 - Mecanismos responsáveis pela síndrome caquexia-anorexia.....	33
Figura 4 – Alvos moleculares dos agentes quimiopreventivos.....	59
Figura 5 - Algumas frutas e vegetais com compostos quimiopreventivos.....	65

## **Índice de Tabelas**

Tabela 1 - Recomendações para alimentação oral de doentes oncológicos.....	39
Tabela 2 - Quantidades de vitaminas e minerais adicionadas a formulações de Nutrição Parentérica.....	47
Tabela 3 - Quantidade de Insulina administrada aos doentes alimentados por Nutrição Parentérica.....	48
Tabela 4 - Recomendações alimentares da ACS para prevenção do cancro.....	56
Tabela 5 - Responsabilidades do farmacêutico na Equipa de Suporte Nutricional.....	72
Tabela B1- Equações de Schofield adaptadas à idade e sexo do indivíduo.....	85
Tabela B2 - Suplementos alimentares Nutricia® adaptados a doentes oncológicos.....	86
Tabela B3 - Suplementos alimentares da Nestlé® adaptados a doentes oncológicos....	88

## **Abreviaturas e símbolos**

ACS – *American Cancer Society*

AHR – *Hazard Ratio Ajustado*

AOM - Azoximetano

AP-1 – *Activator Protein 1*

Bax - *Bcl-2-associated X protein*

BCAAs – *Branched Chain Amino Acids*

Bcl<sub>XL</sub> - *B-cell lymphoma-extra large*

Bcl - *B-cell lymphoma*

BCRA-1- *breast cancer 1, early onset*

CB1 – *Recetor Canabinoide Tipo 1*

CHR – *Hormona Libertadora de Corticotropina*

COX – *Ciclooxigenase*

DMBA - *7,12-Dimetilbenz(a)antraceno*

EGF – *Fator de Crescimento Epidérmico*

EORTC-QLQ-C30 - *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*

ESPEN - *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*

EGCG – *Galato de Epigallocatequina*

EGC – *Epigallocatequina*

ECG – *Galato de Epicatequina*

EC - *Epicatequina*

FACT-G - *Functional Assessment of Cancer Therapy – General*

FACIT – F - *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*

FGF – *Fator de Crescimento do Fibroblasto*

GH – *Hormona de Crescimento*

GHRH – Hormona Libertadora da Hormona de Crescimento

HER-2/neu - *Human Epidermal Growth factor receptor 2*

HPV – Vírus do Papiloma Humano

IGF – 1 – Fator de Crescimento semelhante à Insulina tipo 1

IFN –  $\gamma$  – Interferão  $\gamma$

IL – 1 – Interleucina 1

IL – 6 – Interleucina 6

IL – 10 – Interleucina 10

IMC – Índice de Massa Corporal

ITC – Isotiocianatos

IV - Intravenoso

JAK – Janus Kinase

LMF – Fator Mobilizador de Lípidos

LOX - Lipooxigenase

LPL – Lipase Lipoproteica

MAPK - *Mitogen Activated Protein Kinase*

MGMT - O6-alkilguanina DNA alquiltransferase

MMP – 9 - *Matrix metalloproteinase 9*

MNA – *Mini Nutrition Assessment*

MNA-SF – *Mini Nutrition Assessment Short Form*

MOS SF – 36 - *Medical outcome study 36-item short form*

mRNA – RNA mensageiro

mTOR – Mechanistic target of rapamycin

MUST – *Malnutrition Universal Screening Tool*

NE – Nutrição Entérica

NF –  $\kappa$ B – Fator nuclear kappa B

NP – Nutrição Parentérica

Nrf2 - *Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2*

NRS – 2002 – *Nutritional Risk Screening*

NK – *Natural Killer*

OPG – *Osteoprotegerin*

PDGF – Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas

PG – SGA – *Patient-generated Subjective Global Assessment*

PIF – Fator indutor da proteólise

QdV – Qualidade de Vida

RANK - *Receptor activator of nuclear factor kappa-B*

RANKL - *Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*

SARM – Moduladores do Recetor Seletivo de Androgénio

SGA – *Subjective Global Assessment*

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

SN – Suporte Nutricional

STAT - *Signal Transducer and Activator of Transcription*

THC - Tetrahydrocannabinol

TNF –  $\alpha$  – Fator de Necrose Tumoral  $\alpha$

TRAP - *Tryptophan Regulated Attenuation Protein*

VEGF – Fator de Crescimento do Endotélio Vascular

# 1. Introdução

O cancro é uma das principais causas de morte e morbidade no mundo. Em 2012 foram diagnosticados cerca de 14,1 milhões de novos casos, tendo a doença causado a morte de 8,2 milhões de pessoas. Os cinco locais do corpo humano onde a incidência de cancro é mais comum são o pulmão (13%), mama (11,9%), reto e cólon (9,7%), próstata (7,9%) e estômago (6,8%). (1)

A doença oncológica tem um enorme impacto no bem-estar físico e psicológico do doente, nomeadamente no seu estado nutricional (2).

A malnutrição é muito comum em doentes oncológicos, sobretudo em doentes com tumores no sistema gastrointestinal (3,4), sendo uma das principais causas de mortalidade em estádios avançados da doença (4).

Este estado nutricional é causado pelos mecanismos associados ao tumor e ao seu crescimento, pela alteração do metabolismo causada pelo tumor e pelo tratamento (4,5), tendo um impacto negativo no prognóstico e sobrevivência (4).

A presente monografia tem como objetivo a revisão do impacto do estado nutricional na qualidade de vida do doente oncológico, assim como avaliar a importância da nutrição na prevenção do cancro e de recidivas após remissão. Do ponto de vista do farmacêutico, pretende-se abordar o tipo de ação que a profissão pode ter junto dos doentes oncológicos e de que forma pode contribuir para melhorar a qualidade de vida e recuperação destes doentes, nomeadamente através de aconselhamento e acompanhamento nutricional.

## 2. Métodos

Para a execução desta monografia, a pesquisa de artigos científicos e livros compreendeu diversas fases.

Numa primeira fase, com a ajuda da Professora Lídia Pinheiro, foi feita uma pesquisa de revistas científicas relevantes para a área, tendo sido definidas algumas das palavras-chave utilizadas em pesquisas posteriores.

Numa segunda fase, já autonomamente, foram pesquisados artigos científicos em diversas plataformas como o *Pubmed*, *Google Scholar* e *Medscape*, tendo em conta as palavras-chave previamente definidas, tanto em inglês como em português. Na sua maioria foram pesquisados artigos de revisão, para ter uma ideia geral do tema e em que pontos este incidia. Foi elaborado o índice com base nestes artigos e definidos os temas dos capítulos. Para cada capítulo desta monografia foram selecionadas palavras-chave mais específicas do tema a ser abordado, tendo sido feita a pesquisa de artigos científicos que permitissem um conhecimento mais aprofundado sobre o assunto. Esta pesquisa incluiu artigos de revisão e estudos que fornecessem informação relevante e fidedigna. Mais uma vez foram utilizados os mesmos motores de busca, tendo sido feita também uma pesquisa da literatura presente na Biblioteca da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa.



### 3. Enquadramento teórico

#### 3.1. O que é o cancro?

O cancro caracteriza-se pelo crescimento anormal e descontrolado de células outrora normais, que podem possuir a capacidade de invadir outros locais. Estas células anormais resultam de alterações sucessivas no seu ADN (6) ocorrendo alterações de diversos genes (7), que podem ser esporádicas quando ocorrem de forma espontânea; ou herdadas, quando estas alterações estavam presentes no ADN dos gâmetas aquando da fecundação (6).

Esta transformação das células normais em células cancerígenas é um processo multifatorial, em que os fatores externos e genéticos do indivíduo têm um grande impacto (8).

Com a rápida divisão e multiplicação das células anormais, dá-se a formação do tumor. Este pode ser benigno, quando se encontra confinado a um espaço e não invade outros locais, ou maligno, quando tem a capacidade de invadir outros tecidos (6,7,9). Quando as células de um tumor primário invadem outros tecidos, quer adjacentes, quer à distância, formando um tumor secundário noutra local, estamos na presença de um processo de metastização (Figura 1) (6).

O risco de cancro aumenta com a idade, com alguns hábitos, como o tabagismo, obesidade ou consumo de álcool, por exemplo, e com a qualidade do ambiente (9). Algumas infeções por vírus e bactérias podem desencadear a formação de tumores nos órgãos afetados, como é o caso do vírus da Hepatite B no fígado, o Vírus do Papiloma Humano (HPV) no colo do útero ou a *Helicobacter pylori* no estômago, por exemplo. Fatores químicos, como a exposição ao amianto, à sílica ou ao benzeno, e fatores físicos como a exposição a radiação UV e substâncias radioativas são também condições precipitantes da transformação das células normais em células cancerígenas (8).

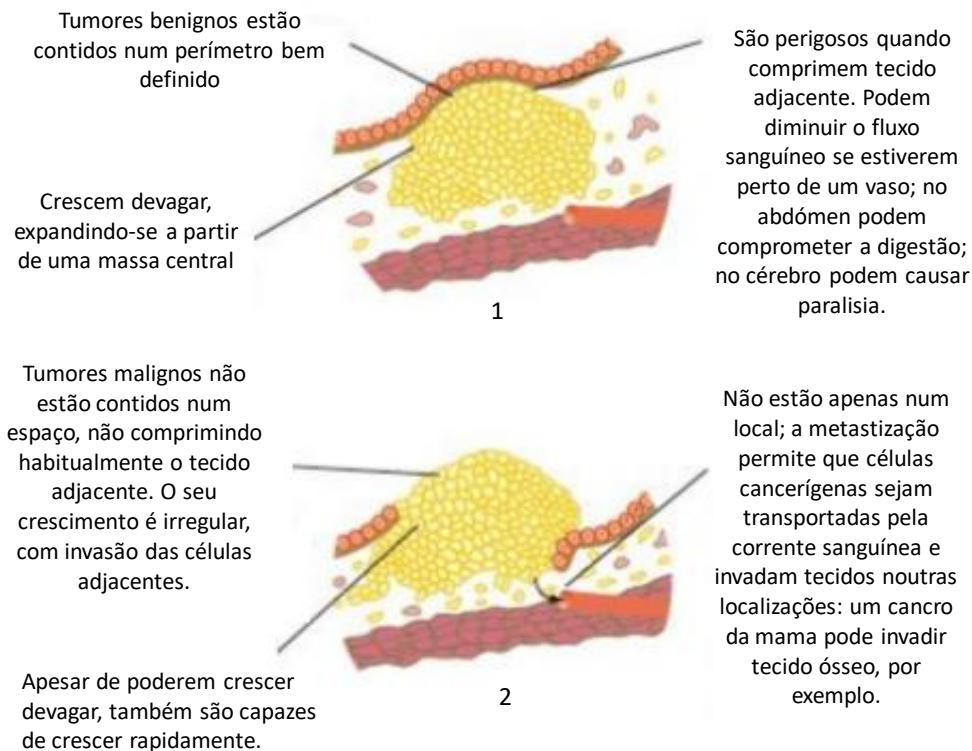
Segundo a Organização Mundial de Saúde, cancro é um termo genérico onde se enquadram diversas doenças que podem afetar vários órgãos e partes do corpo (8). Estes são classificados segundo o órgão que afetam, o tipo de tecido afetado e se são benignos ou malignos (6,9).

Existem quatro tipos de cancro predominantes: carcinomas, que têm origem em células da pele e epitélio; sarcomas, que surgem em células do osso, cartilagem, gordura ou

músculo; as leucemias, que são alterações das células da medula espinal; e ainda os linfomas, que surgem em células do sistema linfático (6).

A localização do cancro é um fator importante para o curso da doença, pois conseguimos perceber se existe possibilidade de ocorrer metastização, qual o percurso que as células metastáticas terão e onde se poderão alojar, quais os efeitos do tumor no corpo do hospedeiro e o tipo de tratamento que pode ser eficaz (7). De forma a categorizar os diferentes tipos de cancro quando à sua extensão, é feita uma avaliação do seu estágio. O estadiamento define a extensão do crescimento e progressão tumoral no momento em que este é avaliado. Existem 4 estádios: no estágio I o cancro encontra-se apenas no primeiro órgão afetado, não havendo passagem para os nódulos linfáticos e para os vasos sanguíneos; no estágio II o tumor espalhou-se para tecidos adjacentes, chegando já aos nódulos linfáticos; no estágio III o tumor é maior e abrange já estruturas mais profundas do tecido, incluindo os nódulos linfáticos adjacentes, que poderão aumentar de tamanho; e no estágio IV o cancro tem grandes dimensões, envolvendo uma porção de tecido considerável e extensamente os nódulos linfáticos, havendo a presença de metástases noutros órgãos e tecidos (7,9).

O sistema TNM é o mais utilizado para classificação de tumores malignos. Neste sistema são avaliados três fatores: T, que está associado ao tamanho e características do tumor primário; N que está associado aos nódulos linfáticos e à extensão do seu envolvimento; e M, avaliando a presença ou ausência de metástases. Este tipo de classificação ajuda os profissionais de saúde a decidir qual a terapêutica indicada para aquele tipo de cancro, no entanto não deve ser descartada a componente molecular do tumor e o que o provocou (7).



**Figura 1: Tumor benigno e tumor maligno: 1- O tumor benigno é uma massa de células que se mantém no tecido onde foi formado. 2 - A invasão dos tecidos circundantes é uma característica do tumor maligno, ocorrendo a formação de metástases. Adaptado de Almeida et al.(6)**

### 3.2. *Epidemiologia*

Atualmente o cancro é a segunda causa de morte no mundo, tendo provocado a morte de 8,8 milhões de pessoas no ano de 2015. Espera-se ainda que o número de casos aumente cerca de 70% nos próximos 20 anos (8).

Segundo o *World Cancer Report 2014* (1), existem mais casos e mortes causadas pelo cancro nos homens do que nas mulheres, sendo que 53% dos casos e 57% das mortes são do sexo masculino. O cancro do pulmão é o tipo de neoplasia com maior incidência (34,2 por 100000 pessoas) e mortalidade (30 por 100000 pessoas) nos homens, enquanto no sexo feminino, o tipo de cancro mais incidente e que causa mais mortes é o cancro da mama, correspondendo a uma incidência de 43,3 por 100000 pessoas e uma mortalidade de 12,9 por 100000 pessoas.

O cancro está diretamente ligado à idade: na faixa etária dos 0-14 anos a taxa de incidência é 10 por 100000 e sobe à medida que entramos nas faixas etárias mais idosas, chegando a uma incidência de mais de 500 em 100000 na faixa dos 60-64 anos. Até à faixa do 50-54 anos existem maiores taxas de incidência nas mulheres, mas a partir

desta faixa passam a ser os homens os mais afetados pela doença. Isto deve-se ao facto dos cancros ginecológicos se desenvolverem em idades inferiores a 50 anos.

A incidência de cancro está também relacionada com o desenvolvimento e economia dos países: as maiores taxas de incidência surgem em países desenvolvidos e com altos rendimentos como os países europeus e da América do Norte. No entanto, 70% das mortes por cancro ocorrem em países com rendimentos baixos ou médios (8). Cerca de 50% dos casos de cancro ocorrem em países asiáticos, só na China surgem 22% dos casos e na Índia surgem 7% (1).

### *3.3. Tratamentos disponíveis*

Atualmente existem diversos tratamentos disponíveis para os doentes oncológicos. O tratamento é adaptado ao tipo de cancro e estágio em que o tumor se encontra (10).

A cirurgia é um dos tratamentos possíveis, sendo um método em que é removido o tumor através da excisão cirúrgica do mesmo (10). Com a evolução dos métodos cirúrgicos, é possível conservar, em certos casos, a função e estrutura do órgão operado (11). A cirurgia pode ter diversas funções no tratamento do cancro: pode ser usada como tratamento curativo primário, quando o cancro se encontra apenas num local, pode ser usada com quimioterapia e radioterapia prévias ou após a realização destes tratamentos ou como cuidado paliativo, quando a cirurgia não é curativa mas tem sim o propósito de tornar a vida do doente mais confortável e resolver problemas causados pelo tumor (12).

A radioterapia é o tipo de tratamento que utiliza radiação para destruir células tumorais. São utilizadas ondas ou partículas altamente energéticas, como os raios-x, raios gama, feixes de elétrons ou prótons. Este tipo de tratamento pode ser utilizado concomitantemente com quimioterapia ou cirurgia, sendo que por vezes é administrada medicação radiosensibilizante para aumentar a suscetibilidade das células cancerígenas à radiação (13). Atualmente os aceleradores lineares são o equipamento mais utilizado, sendo que possuem a capacidade de dirigir a radiação adaptada ao formato do tumor a ser tratado. Com a tecnologia da terapia conformacional, é possível adaptar o feixe de radiação ao formato tridimensional do tumor, baseando-se em imagens obtidas por tomografia computadorizada ou ressonância magnética. Desta forma é possível evitar a lesão de tecido adjacente ao tumor (11). A radioterapia pode causar efeitos secundários locais e sistémicos, como fadiga, alopecia, problemas de pele no local de tratamento,

náuseas e vômitos, feridas na boca e língua e perda de apetite, que podem condicionar o bem-estar do doente (14).

A quimioterapia é um tipo de tratamento que utiliza substâncias químicas para destruir células cancerígenas. Ao contrário da radioterapia e cirurgia, a quimioterapia pode atuar em todo o corpo, incidindo no tumor primário e nas metástases (15). As substâncias utilizadas como agentes quimioterápicos podem ser de diversos tipos: agentes alquilantes que se ligam ao ADN das células cancerígenas e o danificam através da adição de um grupo alquilo; antimetabolitos que são moléculas com constituição similar à de elementos necessários à atividade celular como os nucleótidos ou o ácido fólico que, ao os substituírem induzem a morte celular; inibidores das topoisomerasas, que, ao inibirem estas enzimas não permitem a separação das cadeias de ADN e, conseqüentemente, a replicação celular; inibidores mitóticos que impedem a divisão celular; e antibióticos anti-tumorais (16). Este tratamento pode ser utilizado para diminuir o tumor, para que este possa de seguida ser removido por cirurgia ou destruídas as células cancerígenas por radioterapia, pode ser usado para destruir células residuais após o tratamento do cancro, evitando recidivas, ou para destruir células que se tenham espalhado por outras partes do corpo. A quimioterapia pode ser usada como tratamento curativo, para controlar o crescimento tumoral ao diminuir as suas dimensões e como cuidado paliativo, diminuindo o desconforto do doente. Atualmente verificamos uma maior investigação na área da quimioterapia, apostando em agentes químicos que atacam mecanismos específicos das células cancerígenas, sendo mais seletivos que os agentes utilizados na quimioterapia tradicional (17). Uma vez que as substâncias utilizadas em quimioterapia atingem células em rápido crescimento, afetam também células normais com crescimento mais acelerado como as células da mucosa bucal ou as células foliculares, causando efeitos secundários que incomodam os doentes, como a mucosite oral, náuseas, vômitos e queda de cabelo (15).

### *3.4. Malnutrição e cancro*

O estado de malnutrição caracteriza-se por uma acentuada deficiência energética, proteica e de vitaminas, que culmina numa perda de peso progressiva, causando problemas a nível funcional (4). Esta difere da malnutrição associada a outras doenças, uma vez que não ocorre apenas a destruição de massa gorda, mas sim a perda de massa muscular (2,18) que não é reposta por uma alimentação adequada.

A malnutrição é um problema comum entre os doentes oncológicos (4), causado pelo desequilíbrio entre as necessidades nutricionais do doente (18), pelas exigências nutricionais causadas pelo metabolismo “parasítico” do tumor (5), e pela diminuição da disponibilidade de nutrientes. Por vezes, pode também estar associada a efeitos secundários dos tratamentos anticancerígenos, como alterações no paladar, náuseas, vómitos e aversão aos alimentos (18). Um estado nutricional deficiente em doentes oncológicos pode aumentar a sua morbilidade e mortalidade (4,18,19), agravando o risco de complicações e morte durante o tratamento, a sua qualidade de vida, *performance status*, risco de infeção e má resposta ao tratamento (4,5,18,19).

O surgimento desta deficiência nutricional está relacionado com a localização e estágio do tumor, assim como outros fatores de suscetibilidade do doente, como a idade, sexo e tipo de tratamento administrado (3,18). Um estado de malnutrição é mais comum em cancrois gastrointestinais, da cabeça e pescoço e do pulmão (3,19) e mais prevalente em doentes idosos, com tumores sólidos num estágio avançado.

Em casos mais severos, a malnutrição pode agravar-se surgindo caquexia, uma síndrome multifatorial que conduz a uma perda de peso acentuada, sobretudo de massa muscular, e a anomalias metabólicas (4). Cerca de 20% dos doentes oncológicos morre devido aos efeitos da malnutrição (3), pelo que este problema tem uma elevada importância no prognóstico da doença. De forma a poder garantir a manutenção do estado nutricional dos doentes oncológicos, é necessário um suporte nutricional conjunto com o tratamento, garantindo que a malnutrição não diminui a eficácia do tratamento e a qualidade de vida do doente (2).

#### **4. Alterações nutricionais causadas pelo cancro e seu tratamento**

Como anteriormente referido, os doentes oncológicos sofrem alterações nutricionais que condicionam a manutenção do seu estado de saúde. Estas podem ser causadas pelo tumor, quer pelo seu mecanismo de crescimento, quer pelas alterações metabólicas que o mesmo causa no organismo do hospedeiro, ou pelo tratamento utilizado (Figura 2) (19).

## 4.1. Etiologia das alterações

### 4.1.1. Tumor

O crescimento tumoral causa no hospedeiro uma série de alterações físicas e metabólicas, que levam a uma degradação do seu estado nutricional.

Um dos pontos de alteração que tem sido analisado é o gasto de energia, particularmente o gasto de energia do doente em repouso. Verificou-se que alguns doentes oncológicos possuem este parâmetro aumentado (4) e que este normaliza com a remoção do tumor (5,18), no entanto outros estudos põe em causa estes resultados, revelando alterações hiper e hipometabólicas em doentes oncológicos (20). Uma meta-análise de vários estudos sobre o gasto de energia realizada por *Thi Yen Vi Nguyen et al.* (21) revela que as alterações no gasto de energia dependem do tipo de cancro analisado, sendo que cancros como o colorretal não apresentam um aumento significativo do gasto de energia quando comparados com indivíduos sem a doença (21). A análise do gasto de energia total tem sido controversa, uma vez que se verifica por vezes uma diminuição da mesma devido ao menor nível de atividade dos doentes oncológicos (4).

O metabolismo dos hidratos de carbono sofre algumas alterações durante o processo tumoral. As células tumorais de tumores sólidos produzem lactato por respiração anaeróbia mesmo na presença de oxigénio, evitando a fosforilação oxidativa (efeito de *Walburg*), que é transformado novamente em glucose pelo ciclo de *Cori* no fígado e rim, dando-se o processo de gluconeogénese. Este é um processo dispendioso a nível energético, levando a um aumento do gasto de energia do doente (5,19). Há um aumento da produção de glucose pelo fígado, no entanto esta não é utilizada periféricamente pelo organismo, devido à intolerância adquirida e à resistência à insulina, condicionando a obtenção de energia pelo doente (4,5,18).

O metabolismo de gorduras também é afetado pela doença, ocorrendo uma mobilização da gordura, muitas vezes atribuída a um fator catabólico tumoral, o fator mobilizador de lípidos (LMF), oxidação dos ácidos gordos e redução da hidrólise pela lipase lipoproteica (LPL), diminuindo as reservas de lípidos. A produção do LMF conduz à perda de gordura corporal e aumento do gasto de energia em modelos animais, levando à libertação de ácidos gordos livres e glicerol (19). Esta molécula é encontrada na urina de doentes oncológicos, tendo sido estabelecida uma relação linear entre a excreção

urinária deste fator, a sua presença no soro e a perda de peso pelos doentes (4). Algumas moléculas associadas à resposta imunitária estão também associadas à estimulação da lipólise e inibição da LPL (19).

Ocorrem mudanças no metabolismo proteico nos doentes oncológicos. Enquanto na malnutrição causada pela fome o organismo utiliza gorduras como substrato da gluconeogénese, ocorrendo um diminuto catabolismo proteico durante o processo e a manutenção da massa muscular do indivíduo, na malnutrição causada pelo cancro ocorre a destruição de aminoácidos, levando à diminuição da massa muscular do doente (5,19). O *turnover* proteico encontra-se aumentado, devido a uma síntese aumentada de proteínas, a maioria proteínas de fase aguda, pelo fígado e à degradação da massa muscular do indivíduo. Pensa-se que uma via de degradação mediada por ubiquitinas esteja na base do aumento da proteólise muscular, tendo fatores imunitários como as citocinas, um papel importante na ativação desta via (19).

Com a formação e crescimento tumoral, dá-se a uma resposta inflamatória, frequentemente associada à malnutrição do indivíduo, particularmente a estados caquéticos. Citocinas como a interleucina-1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) estão associadas à perda de apetite em doentes oncológicos, por aumentarem os níveis da hormona libertadora de corticotropina (CRH), hormona responsável por desencadear uma resposta ao *stress* que promove a supressão do apetite (22). Existe também uma associação entre a IL-1, alterações na motilidade intestinal e na saciedade (4), estando o seu aumento relacionado com o bloqueio do neuropéptido Y, que tem funções no aumento do apetite e das reservas lipídicas (22). A interleucina-6 (IL-6) pode também ter um papel em estados mais graves de malnutrição em alguns tipos de cancro: os seus níveis estão aumentados em doentes com cancro colorretal e malnutridos, está associado a hipermetabolismo em doentes com cancro do pulmão (4), o uso de um antagonista da IL-6 mostrou-se efetivo no tratamento da caquexia no cancro do cólon e em modelos animais do mieloma múltiplo (22) e o uso de anticorpos anti-IL-6 são também eficazes no tratamento da caquexia em doentes com mieloma múltiplo e carcinoma dos rins (4).

O interferão- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), produzido pelos linfócitos T ativados e pelos linfócitos *natural killers* (NK), também atua para a ocorrência de malnutrição. Estudos com ratinhos demonstraram que a administração de anticorpos anti-IFN- $\gamma$  reverteu a caquexia



causada pelo cancro do pulmão e que a inoculação de células produtoras de IFN- $\gamma$  levou ao desenvolvimento de síndrome caquético, mostrando a relação deste fator inflamatório com as alterações metabólicas características de caquexia (22).

Os próprios tumores são também eles produtores de fatores catabólicos que alteram o metabolismo do hospedeiro, tornando-o mais conveniente para o crescimento tumoral. Um desses fatores, já mencionado, é o fator mobilizador de lípidos (LMF), que aumenta o metabolismo dos lípidos, diminuindo a massa gorda do indivíduo. Outro fator produzido pelas células tumorais é o fator indutor da proteólise (PIF), que afeta o metabolismo proteico, induzindo a perda de massa muscular (18). Este fator induz a degradação proteica ao estimular a via ubiquitina-proteassoma (22), um mecanismo responsável pela quebra do músculo-esquelético, sendo fisiologicamente necessário para a adaptação do músculo a períodos maior e menor atividade, remodelando a massa muscular consoante as necessidades. O PIF é encontrado na urina de doentes oncológicos que sofrem uma acentuada perda de peso (4).

#### 4.1.2. Cirurgia

A cirurgia pode afetar o consumo de alimentos pelo doente e pode aumentar as necessidades nutricionais, efeitos que vão diminuindo com a recuperação (4). A cirurgia induz *stress*, desencadeando uma resposta que leva ao hipermetabolismo, à quebra de tecido muscular e à perda de proteínas, envolvidas no processo de regeneração (3,23). No caso das cirurgias do sistema gastrointestinal, cabeça e pescoço, os efeitos deste tratamento podem prolongar-se, estando estes doentes mais sujeitos a sofrerem de malnutrição. Em cirurgias a cancros da boca, os doentes podem sofrer alterações na mastigação e deglutição. Por vezes podem também ser registadas alterações no paladar (3). Nas cirurgias à faringe e laringe, surgem dificuldade na deglutição e xerostomia crónica no pós-operatório, que dificultam a ingestão de alimentos. A cirurgia ao esófago causa diversos problemas a nível gastrointestinal: muitos doentes sofrem de anomalias como a síndrome de *dumping*, causado pelo esvaziamento gástrico precoce, que causa uma série de sintomas como diarreia, dores abdominais, náuseas e vômitos, azia e refluxo gástrico (22). Em gastrectomias, os doentes manifestam sintomas associados à má digestão e má absorção causada pela ausência de parte ou totalidade do estômago. Com esta cirurgia, ocorre uma deficiente digestão dos alimentos devido à falta de sucos digestivos, deficiente secreção de suco pancreático e biliar e má digestão devido à

passagem direta dos alimentos do esófago para o duodeno, em casos de gastrectomia total (22).

Quando a cirurgia abrange o intestino delgado, ocorre uma deficiente absorção de nutrientes, relacionada com a extensão da ressecção efetuada (3,23). Ressecações do pâncreas podem afetar a sua atividade endócrina e exócrina, comprometendo a produção de insulina e de suco pancreático, causando hiperglicemia e esteatorreia por deficiente absorção de gorduras (3).

#### *4.1.3. Quimioterapia*

No tratamento do cancro por quimioterapia são utilizados agentes antineoplásicos que possuem não só a capacidade de destruir as células cancerígenas como de destruir algumas células saudáveis de crescimento mais acelerado, como é o caso das células da mucosa oral, intestinal e gástrica. Os efeitos secundários estão dependentes do tipo de agente utilizado, da sua dosagem, tempo de tratamento e frequência de administração (3). Os efeitos adversos mais comuns são a anorexia, saciedade precoce, alterações do paladar e olfato, náuseas, vômitos, diarreia, obstipação e mucosite (4). Agentes como a dactinomicina, daunorrubicina, dicarbazina, cisplatina e nitrosureias são alguns dos grandes responsáveis pelo surgimento de náuseas e vômitos, que em casos graves podem desencadear desidratação, fadiga e perda de peso (3). A aversão a alguns alimentos pode ser causada pelo consumo de determinados alimentos durante períodos de náuseas e vômitos, limitando ainda mais a ingestão de alimentos pelos doentes (3,4). Antineoplásicos como o metotrexato e a ciclofosfamida causam alterações no paladar e a diminuição da deteção do sabor dos alimentos (3). Estas podem durar entre poucas horas e alguns meses, podendo manifestar-se como sabor metálico nos alimentos, aumento da intensidade do doce, salgado, ácido ou amargo, ou perda total do sabor dos alimentos (4). Como já referido, as células da mucosa do trato gastrointestinal podem ser afetadas pelos agentes anticancerígenos devido à sua rápida multiplicação, causando a ulceração e dificultando a ingestão de alimentos devido ao desconforto causado por estas lesões. A mucosite, lesões causadas na mucosa bucal, é um dos problemas mais comuns e que causam maior desconforto aos doentes, sendo causada por quimioterápicos como o metotrexato e 5-fluoro-uracilo. Lesões na mucosa intestinal podem comprometer a absorção de nutrientes, sofrendo os doentes de sintomas como diarreia e dor abdominal (3). Em oposição, alguns fármacos utilizados em quimioterapia

podem causar obstipação, que, se for muito severa, pode condicionar a alimentação dos doentes, causando distensão do abdómen e dores intensas.

#### *4.1.4. Radioterapia*

A radioterapia pode ter efeitos secundários devido à sua ação lesiva sobre as células cancerígenas e células normais circundantes. As reações adversas ao tratamento vão depender, tal como na quimioterapia, da dose de radioterapia, da localização do tumor e do tempo de tratamento (3,4,23). À semelhança do que acontece na quimioterapia, células de rápido crescimento são afetadas pelo tratamento, sendo a mucosa gastrointestinal muito danificada neste processo, levando a uma série de efeitos adversos que condicionam a alimentação dos doentes (4). Náuseas e vômitos são dos principais sintomas associados à radioterapia, estando o mecanismo possivelmente associado à libertação de serotonina por parte das células enterocromafins (19). Doentes sujeitos a radioterapia da cabeça e pescoço sofrem vários problemas na cavidade bucal e orofaringe. Ocorre a ulceração da boca e esófago, causando desconforto ao ingerir alimentos e sangramento. A produção de saliva também se encontra alterada devido à fibrose das glândulas salivares causada pela radiação, levando em casos mais graves a xerostomia. O paladar e olfato também podem estar alterados, registando alguns doentes a perda de sabor dos alimentos ou a aquisição de um sabor metálico, assim como a perda ou alteração do olfato (3). Doentes a receber tratamento na área pélvica e abdominal podem sofrer efeitos adversos como diarreia, anorexia, enterite, colite, emese e dor localizada (4). Outra importante alteração associada à radioterapia é a enteropatia crónica, da qual pode resultar obstrução intestinal, destruição das vilosidades, má absorção de vários nutrientes e a má digestão de alguns compostos, como é o caso das proteínas (3). Em casos mais extremos, pode ocorrer constrição de várias partes do intestino e a formação de fístulas (4).

#### *4.1.5. Sintomas gastrointestinais não associados ao tratamento*

Os doentes oncológicos sofrem também manifestações gastrointestinais sem associação ao tratamento e à localização do tumor. Primeiramente pensava-se que este tipo de sintomas, como as náuseas e vômitos, estaria associado a estados mais avançados da doença, manifestando-se nomeadamente na fase terminal e após tratamento com radioterapia ou quimioterapia (24). No entanto, verificou-se que doentes com carcinoma não ressecável em estágio recente, independentemente da localização do tumor e na ausência de tratamento prévio, sofriam de sintomas gastrointestinais como inchaço

abdominal, náuseas, vômitos, mudanças no paladar e xerostomia, que tinham impacto na perda de peso e alteração nutricional (25).

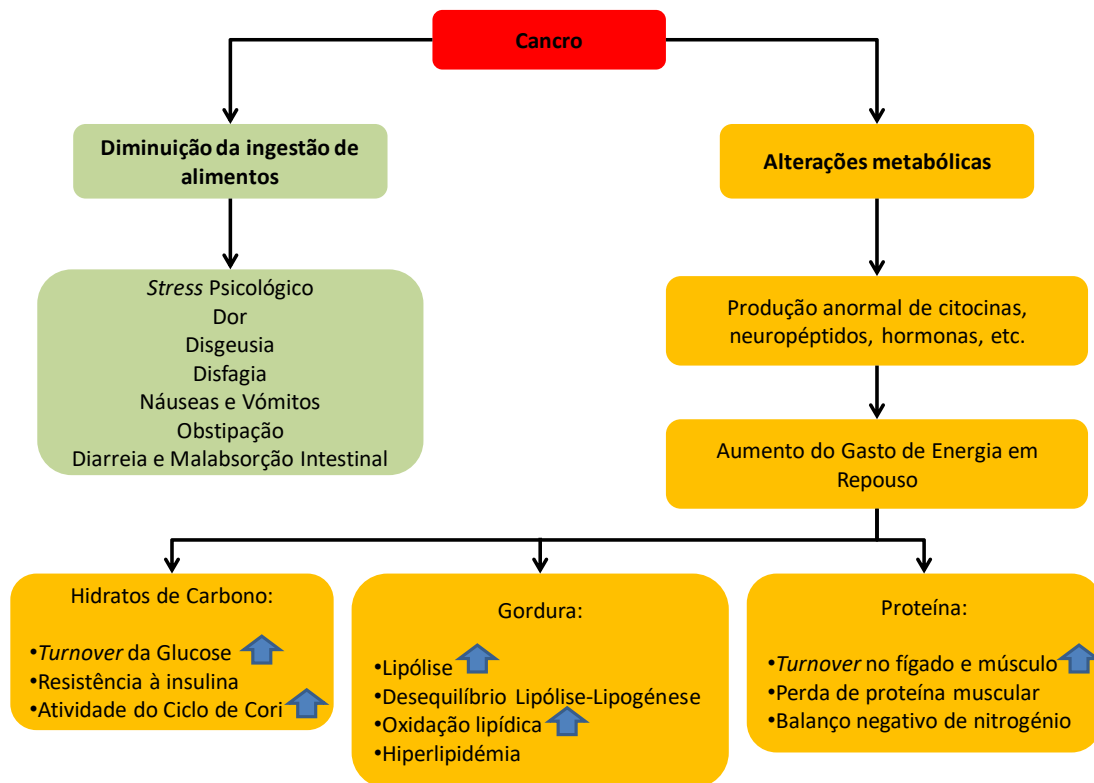


Figura 2: Etiologias da perda de peso e alterações metabólicas no doente oncológico. Adaptado de Caro et al.(2)

## 5. Ferramentas de rastreio e avaliação nutricional

De forma a perceber se o doente está malnutrido e se devem ser implementadas medidas preventivas ou tratamento, é necessário avaliar o seu estado nutricional através de um rastreio, utilizando uma ferramenta adequada (26). Para que cumpra os objetivos, a ferramenta de rastreio do estado nutricional deve ser facilmente utilizada em meio clínico por equipas de saúde, deve ser não-invasiva e de rápida aplicação, não sendo necessários cálculos complexos ou dados laboratoriais. Pretende-se que consiga distinguir quais os doentes malnutridos de forma barata, reprodutível e com resultados facilmente interpretáveis, num tempo inferior a 5 minutos (27). Habitualmente, estas ferramentas usam o Índice de Massa Corporal (IMC), perda de peso e consumo de alimentos do doente para prever o estado nutricional. Quando não é possível determinar se o doente está ou não em risco de desenvolver malnutrição ou quando é necessário averiguar a gravidade do problema, é feita uma avaliação nutricional mais completa por

profissionais de saúde qualificados ou especialistas, que inclui normalmente um exame físico, a história clínica dos doentes e, por vezes, parâmetros laboratoriais. A partir desta análise, poderá ser determinado um plano nutricional (26).

A *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) recomenda várias ferramentas de rastreio e avaliação do estado nutricional que podem ajudar os profissionais de saúde a prever o curso da doença e se serão necessárias intervenções nutricionais de modo a manter o bem-estar e o equilíbrio nutricional dos doentes (2). Iremos falar um pouco destas ferramentas e da sua utilização em doentes oncológicos.

### 5.1. *Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)*

MUST é uma ferramenta de rastreio nutricional utilizada sobretudo em doentes a viver fora de instituições de saúde, estando recomendada pela ESPEN para esse fim (2). Esta ferramenta utiliza o IMC, percentagem de perda de peso não intencional nos últimos 3 a 6 meses e um efeito da doença que cause mais de 5 dias sem ingestão de alimentos (27). Cada um destes parâmetros é avaliado por uma pontuação, que é somada para estimar o risco de malnutrição: o IMC é avaliado com 0 pontos se for superior a 20, com 1 ponto entre 20 e 18,5 e 2 pontos se for inferior a 18,5; se a percentagem de peso perdida for inferior a 5% são atribuídos 0 pontos, se for entre 5 e 10% é atribuído 1 ponto e se for superior a 10% são atribuídos 2 pontos; todos os doentes que experienciem um período superior a 5 dias em que não ocorra ingestão de alimentos têm a atribuição de 2 pontos. O risco é determinado pela pontuação obtida, sendo diferentes os cuidados para cada grupo de risco. Doentes com pontuação 0 são de baixo risco, sendo necessário repetir o rastreio semanalmente para doentes hospitalizados, mensalmente para doentes em casas de prestação de cuidados de saúde e anualmente para doentes a viver em comunidade. Se a pontuação for 1, o doente tem um risco moderado de malnutrição, sendo necessário monitorizar durante 3 dias a ingestão de alimentos. Se for adequada, o rastreio será repetido semanalmente em hospital, mensalmente em casas de prestação de cuidados e a cada 2-3 meses em comunidade. Em doentes com pontuação igual ou superior a 2 o risco de malnutrição é elevado, sendo necessário encaminhar o doente para uma equipa de intervenção nutricional e monitorizar a sua evolução semanalmente a nível hospitalar e mensal em casas de prestação de cuidados e na comunidade (28). Esta ferramenta é utilizada em adultos de várias idades, estando associada a resultados reprodutíveis e consistentes em vários níveis de cuidados de saúde (27).

## 5.2. *Nutritional Risk Screening (NRS-2002)*

O NRS-2002 é uma ferramenta de rastreio recomendada pela ESPEN que deteta o risco de desenvolvimento de malnutrição e a presença da mesma em doentes do meio hospitalar, sendo então aplicada numa população com diferentes tipos de doente. Para além dos componentes nutricionais incluídos no MUST, o NRS-2002 contabiliza ainda com a gravidade da doença, uma vez que esta está associada a maiores necessidades nutricionais. Inclui ainda quatro perguntas feitas antes da análise, para departamentos com poucos doentes em risco de malnutrição: se o doente tem um IMC inferior a 20,5, se perdeu peso nos últimos três meses, se reduziu o consumo de alimentos na última semana e se a doença é muito severa. Caso a resposta a qualquer uma destas perguntas seja afirmativa, o doente segue para a análise (29). Nesta, é avaliado o estado nutricional do doente, através do IMC, percentagem de peso perdido e alterações recentes no consumo de alimentos, e a gravidade da doença. Cada um destes dois parâmetros pode ser classificado em quatro grupos: estado normal com pontuação de 0, alteração ligeira com pontuação 1, alteração moderada com pontuação 2 e alteração severa com pontuação 3. Para obter a pontuação, são somados os valores atribuídos ao estado nutricional e à gravidade da doença. Em doentes com idade superior a 70 anos é ainda adicionado um ponto extra, sendo que a pontuação máxima possível é de 7 pontos (3 pontos atribuídos ao estado nutricional, 3 pontos atribuídos à gravidade da doença e 1 ponto pela idade superior a 70 anos). Os doentes podem ser classificados em duas categorias: doentes sem risco quando a pontuação é inferior a 3 pontos, e doentes em risco de malnutrição quando a pontuação é igual ou superior a 3 pontos, sendo necessário iniciarem um plano de nutrição que melhore a sua condição (27).

## 5.3. *Mini Nutrition Assessment® (MNA®)*

O MNA® é uma ferramenta de avaliação nutricional utilizada para detetar malnutrição em idosos residentes em lares, em programas de cuidados ao domicílio e em ambiente hospitalar, sendo recomendada pela ESPEN. É constituído por 18 questões, que avaliam detalhes mentais e físicos que estão relacionados com a malnutrição nos idosos, assim como aspetos da dieta dos doentes (29). Este método divide-se em quatro áreas de avaliação: antropométrica (peso, altura e perda de peso), geral (questões relacionadas com estilos de vida, medicação e mobilidade), de dieta (número de refeições diárias, alimentação, ingestão de líquidos e autonomia na alimentação) e subjetiva (autoavaliação da saúde e estado nutricional). A cada resposta é atribuída uma

pontuação, sendo no máximo atribuídos 30 pontos pela soma das respostas. Doentes com pontuação igual ou superior a 24 pontos inserem-se na categoria de bem-nutridos, com pontuação entre 23,5 e 17 estão em risco de malnutrição e com pontuação inferior a 17 são doentes malnutridos (30). Atualmente é utilizada uma versão menor do MNA®, o *Mini Nutrition Assessment Short Form*® (MNA-SF®), constituída apenas por seis questões e um máximo de 14 pontos, mantendo a validade e precisão do questionário original. Uma pontuação igual ou superior a 12 pontos indica um doente bem-nutrido, enquanto uma pontuação igual ou inferior a 11 indica risco de malnutrição. De forma a confirmar os resultados do MNA-SF®, é feito o questionário original (27).

#### 5.4. *Subjective Global Assessment (SGA) e Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA)*

A SGA é uma ferramenta de avaliação nutricional recomendada pela ESPEN constituída por um questionário que combina a história clínica do doente e parâmetros de avaliação física (27). Na história clínica, o primeiro parâmetro avaliado é a perda de peso nos últimos 6 meses. O doente é questionado acerca da perda de peso absoluta, da percentagem e do padrão de perda de peso, isto é, se o doente tem perdido peso constantemente ou se existiram momentos em que o doente recuperou algum peso. O segundo parâmetro avaliado é o consumo de alimentos atual comparativamente com a alimentação habitual do doente. Caso se encontre alterado, é avaliada a duração e grau de alteração do padrão alimentar. Seguidamente, é avaliada a presença de alterações gastrointestinais persistentes durante um período superior a duas semanas. É também avaliado o nível de energia do doente e a sua capacidade funcional. Por último, a história clínica é completa com a análise das alterações metabólicas causadas pela doença.

Feita a análise da história clínica do doente, é iniciado o exame físico. É avaliada a perda de massa gorda nos tríceps e ao nível das costelas inferiores, a perda de massa muscular nos quadríceps e deltoides e a presença de edema nos tornozelos e zona sacral e ascite. Com base na história clínica e exame físico, os profissionais de saúde conseguem identificar o estado nutricional dos doentes, podendo estes estar bem nutridos, com sintomas leves que sugerem malnutrição ou com malnutrição severa (31). A SGA é uma ferramenta que apresenta bons resultados, é eficiente e barata, no entanto não é tão utilizada pelas equipas de saúde devido à necessidade de fazer um exame

físico mais extenso, que aumenta o trabalho dos profissionais e o tempo necessário para obter a avaliação nutricional (27).

Posteriormente, a SGA foi adaptada de forma a atender às necessidades dos doentes oncológicos. Esta ferramenta adaptada, a PG-SGA, inclui mais questões relacionadas com a sintomatologia gastrointestinal característica dos doentes oncológicos e com a perda de peso a curto prazo. A história clínica do doente é completada pelo próprio através de um questionário, enquanto o exame físico é feito pela equipa de saúde (27,32). De forma a melhorar esta ferramenta, foi introduzido por *Bauer* um PG-SGA pontuado. Cada componente possui uma pontuação entre 0 e 4 pontos, que são somadas para determinar o nível de malnutrição do doente. Uma pontuação igual ou superior a 9 indica a necessidade de intervenção nutricional. Com o envolvimento do doente na avaliação, diminui o tempo de recolha de informação, permitindo que os profissionais de saúde se dediquem a analisar mais profundamente o problema do doente, podendo prever a necessidade de intervenção nutricional (27).

## **6. Síndrome caquexia-anorexia**

Em casos mais severos de malnutrição, alguns doentes oncológicos desenvolvem caquexia-anorexia. Esta é uma síndrome metabólica característica de estádios mais avançados da doença, em que os doentes experienciam perda de apetite, fraqueza, fadiga, anemia e perda acentuada de peso, sobretudo perda de massa muscular, que não é totalmente revertida por suporte nutricional convencional (3). A sua etiologia é multifatorial, estando associada a alterações metabólicas, diminuição da ingestão de alimentos causada por sintomas gastrointestinais e por alterações no cheiro e sabor dos alimentos, alguns destes relacionados com o cancro e outros com o tratamento a que o doente é submetido, e anomalias relacionadas com o processo inflamatório desencadeado pelo tumor, já abordadas anteriormente nesta monografia (3,5,33). A síndrome caquexia-anorexia está por vezes associada não só à malnutrição e às causas do seu aparecimento, como a alterações metabólicas relacionadas com a idade do doente, à perda de condição física e atividade, e a comorbilidades que deterioram a condição do doente (34).

Pensa-se que cerca de 15 a 40% dos doentes oncológicos possam sofrer desta síndrome, que está associada à morte de 22% dos doentes com cancro (33). A ocorrência da



síndrome caquexia-anorexia está dependente do tipo de tumor, localização, suscetibilidade individual do doente e tratamento, sendo que estão mais suscetíveis à ocorrência de caquexia os doentes com cancros no sistema gastrointestinal, cabeça e pescoço e pulmão (18). Esta síndrome está associada a mudanças profundas no bem-estar e qualidade de vida dos doentes. A perda de peso progressiva associada à síndrome caquexia-anorexia está associada a perda de Qualidade de Vida (QdV) e resposta deficiente ao tratamento, aumentando o risco de complicações e diminuindo a sobrevivência (4).

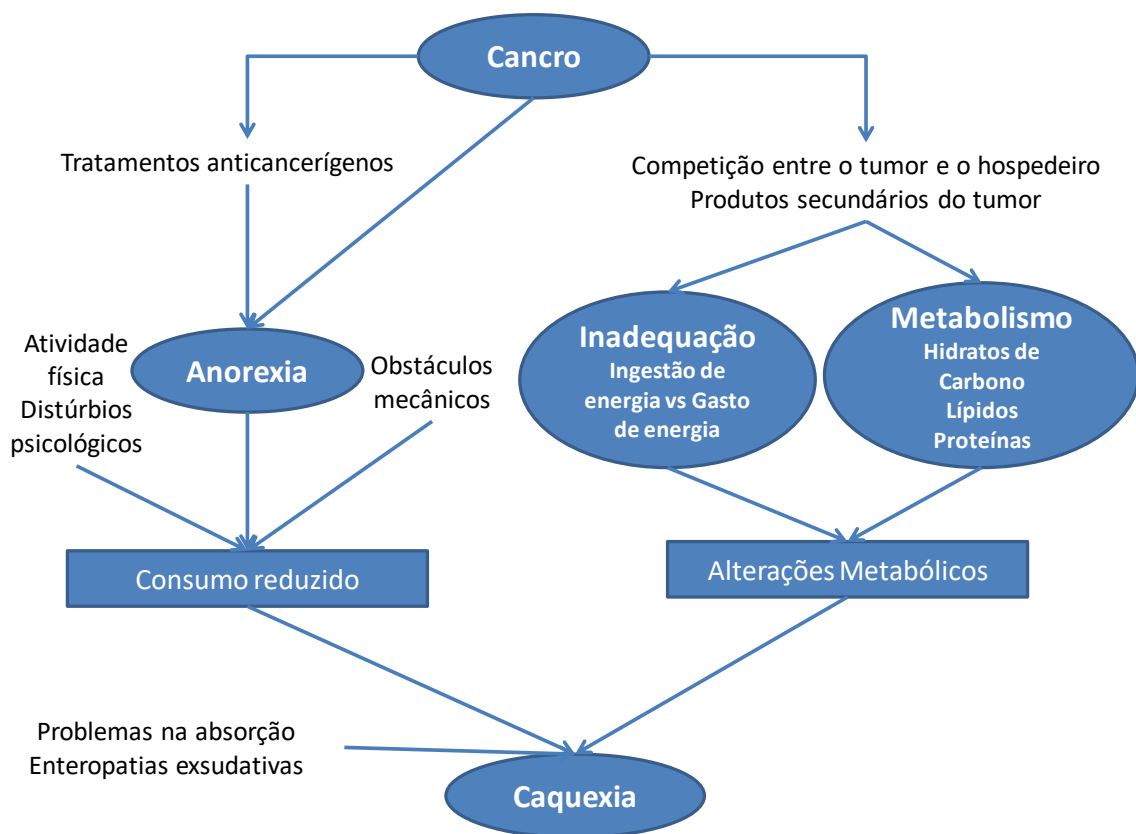


Figura 3: Mecanismos responsáveis pela síndrome caquexia-anorexia. Adaptado de Nintenberg et al.(5)

### 6.1. Consequências do declínio nutricional

A síndrome de caquexia-anorexia causa a perda progressiva de peso do doente, sobretudo da massa muscular, tendo esta consequências no bem-estar do doente oncológico. Com a perda de massa muscular, o doente perde função, o que leva a uma menor atividade física (4). Esta diminuição de atividade leva a uma acentuação da perda

de massa magra e à diminuição da ingestão de alimentos, causando no doente fraqueza e fadiga (18). As alterações físicas do doente caquético causam também alterações psicossociais marcantes. Com a percepção das alterações físicas, os doentes adotam um estilo de vida mais restritivo, com diminuição da atividade e perda de autonomia. Alguns doentes reportam sentir vergonha e embaraço das alterações físicas causadas pela doença, preferindo o isolamento. Ocorre uma alteração dos hábitos alimentares, tentando melhorar a condição nutricional do doente oncológico, no entanto sem sucesso, o que causa em alguns cuidadores e doentes frustração pela ausência de melhorias. São também manifestados sentimentos negativos como tristeza, ansiedade, preocupação e medo (35). Todas estas alterações físicas e psicossociais causadas pela malnutrição e, mais acentuadamente, pela caquexia, levam a alterações na qualidade de vida do doente, na resposta ao tratamento e na sua sobrevivência.

## 6.2. *Qualidade de vida*

Antes de abordarmos de que forma a qualidade de vida do doente é afetada pela síndrome caquexia-anorexia, é necessário definir o que é a qualidade de vida. QdV é um conceito subjetivo que relaciona diversos fatores que influenciam a saúde do doente como a capacidade funcional, componente social e bem-estar psicológico, e a forma como estes são alterados pela doença (36). Esta pode ser avaliada por uma série de questionários, tendo cada um foco numa componente diferente do bem-estar do doente. Os mais extensamente validados são o EORTC QLQ-C30, o FACT-G e o MOS SF-36, existindo muitos outros questionários frequentemente utilizados. O questionário da *The European organization for research and treatment of cancer* (EORTC QLQ-C30) avalia num conjunto de 30 perguntas a forma como o doente realizou, na semana anterior, as atividades da vida diária, os sintomas associados à doença que o afetaram e o modo como estes condicionam o seu dia-a-dia, assim como o impacto da doença a nível social, familiar e financeiro. A cada uma das perguntas é atribuída uma resposta na escala de 1 a 4 de forma a avaliar o grau de ocorrência de cada efeito. As perguntas finais abordam a percepção de saúde e qualidade de vida do doente numa escala de 1 a 7. Este questionário aplica-se a doentes que participam em ensaios clínicos em ambiente multicultural. O questionário *Functional assessment of cancer therapy-general* (FACT-G) é constituído por 27 afirmações comuns de doentes com cancro, que podem ser avaliadas pelo doente numa escala de 0 a 4. Estas afirmações estão associadas à sintomatologia que afeta o doente e ao impacto da doença

no bem-estar físico, social, familiar e emocional. Este questionário tem a duração de 5 minutos, pelo que permite ter rapidamente uma noção da forma como a doença afeta a qualidade de vida do doente. Este questionário é adequado a doentes oncológicos em tratamento que façam parte de ensaios clínicos. O *Medical outcome study 36-item short form* (MOS SF-36) questiona o doente quanto à sua função física e a forma como a doença limita a sua atividade, tenta entender a sua perceção de saúde, se ocorreram mudanças emocionais, sociais e familiares nas últimas quatro semanas e a forma como a dor interfere na sua vida. Este questionário aplica-se a todas as populações de doentes oncológicos (2). Para além destes questionários existem muitos outros, sendo que se focam normalmente nos aspetos funcionais, emocionais, sociais e familiares, com algumas diferenças entre si e na população a que se aplicam. Uma vez que a nutrição afeta grandemente a qualidade de vida dos doentes oncológicos, é possível avaliar as diferenças entre doentes caquéticos e doentes sem sintomas de malnutrição e caquexia.

Doentes oncológicos com caquexia-anorexia sofrem, em maior grau, uma diminuição da mobilidade e maior dificuldade em realizar tarefas do dia-a-dia, o que tem impacto na sua qualidade de vida. No estudo realizado por *Ravasco et al.* (36), verificou-se que o estágio da doença tinha impacto no estado nutricional dos doentes, sendo que quanto mais avançada a doença, maior a depleção proteica e o gasto energético. Na análise da QdV verificou-se que o estágio da doença influenciava a severidade dos sintomas, enquanto a perda de peso, depleção proteica e energética influenciavam a componente funcional da QdV como determinantes independentes. Mesmo sendo o estágio o maior contributo para a QdV do doente, considerou-se que a deterioração nutricional combinada com a deficiente ingestão alimentar teria uma maior importância clínica (36). No estudo de *Fearon et al.* (37) realizado numa população de doentes com cancro do pâncreas, a perda de mais de 10% do peso por si só não é determinante de uma perceção de pior funcionalidade associada a pior qualidade de vida por parte dos doentes, mas contribui para uma perda funcional em testes físicos. Por outro lado, na população que sofria de uma combinação de perda de peso, processo inflamatório e diminuição da ingestão de alimentos, características do estado caquético, os testes físicos determinaram perda de função, assim como os testes subjetivos determinaram uma pior funcionalidade associada a deterioração da qualidade de vida (37).

A síndrome de caquexia-anorexia não tem apenas impacto na componente funcional e física da QdV, afetando também aspetos emocionais, sociais e da vida familiar do

doente. Na revisão feita por *Oberholzer et al.* (35) após a análise de 19 artigos sobre os efeitos psicossociais da caquexia-anorexia nos doentes e seus cuidadores determinou que cerca de 50% dos doentes sofriam destes efeitos, sentindo emoções negativas, sendo que 7 dos 8 cuidadores abordados sentia ansiedade devido à malnutrição do doente. Estes efeitos psicossociais levam a efeitos adversos, por vezes associados à alimentação forçada do doente para agradar ao cuidador, como sintomas gastrointestinais e uma diminuição da vontade de comer, que afetam a qualidade de vida do doente (35).

### 6.3. *Morbilidade e mortalidade*

Malnutrição associada ao cancro está relacionada a uma maior mortalidade (4) e a perda de peso é indicada como um fator importante no prognóstico do doente (38). *DeWys et al.* (39) analisaram o impacto da perda de peso antes do tratamento por quimioterapia no prognóstico de mais de 3000 doentes. Verificou-se que a sobrevivência dos doentes em que ocorreu perda de peso foi menor em 9 dos 12 protocolos de quimioterapia analisados, comparativamente aos doentes em que não houve perda de peso (39). *Kimura et al.* (40) estudaram uma população de doentes com cancro do pulmão submetidos a quimioterapia e a forma como a sarcopenia e a caquexia influenciaram a sua sobrevivência. Verificou-se que doentes com caquexia no início do tratamento mostraram menor tempo médio de sobrevivência do que os doentes que não sofriam do problema. O mesmo se verificou a meio do tratamento e pós-tratamento. Quanto à sarcopenia, tanto nos homens como nas mulheres verificou-se que os doentes que manifestavam perda de massa muscular no início do tratamento tinham uma sobrevivência global inferior aos não afetados (40). *Wesseltoft-Rao et al.* (41) realizaram um estudo que comparou duas classificações de caquexia em doentes com cancro e qual a sua relação com a sobrevivência. Na primeira classificação os doentes eram considerados caquéticos se sofressem de dois dos três sintomas: perda de peso superior a 10%, ingestão de menos de 1500 kcal por dia e proteína C-Reativa superior a 10 mg/L. Na segunda classificação, os doentes teriam que manifestar um dos seguintes problemas: perda de peso superior a 5% nos últimos 6 meses, IMC inferior a 20 kg/m<sup>2</sup> e perda de peso ainda a ocorrer superior a 2% ou sarcopenia e perda de peso contínua superior a 2%. Verificou-se que ocorria uma diminuição da sobrevivência dos doentes caquéticos classificados por qualquer um dos sistemas (41).

Para além do impacto na mortalidade dos doentes, a síndrome caquexia-anorexia tem também impacto na morbilidade, sendo responsável por deficiência resposta imunitária, função muscular reduzida e maior risco de complicações pós-operatórias (4), estando grande parte destas complicações relacionadas com a perda de massa muscular resultante da síndrome. Nos doentes submetidos a cirurgia colorretal, os que apresentavam baixa massa muscular estiveram mais sujeitos a inflamação pós-operatória, podendo ser esta a razão pela qual os doentes com sarcopenia estão sujeitos a mais complicações pós-operatórias (38). *Marian et al.* (42) estudaram 64 doentes com cancro da cabeça e pescoço elegíveis para cirurgia, tendo analisado o seu estado nutricional pré-cirúrgico. Concluiu-se que uma perda de peso superior a 10% nos últimos 6 meses, e em menor escala, o nível de albumina sérica, seriam indicadores de previsão de complicações pós-operatórias major, como infeção da incisão, fístulas, vazamento anastomótico, insuficiência respiratória ou insuficiência cardíaca (42). O aumento de complicações pós-operatórias leva ao prolongamento do tempo de internamento, o que causa o aumento dos custos de saúde com estes doentes. Doentes com caquexia têm o dobro do tempo de internamento dos doentes sem a síndrome e o dobro dos custos para o sistema de saúde (38).

#### *6.4. Resposta ao tratamento e complicações*

A síndrome de caquexia-anorexia está associada a uma diminuição da resposta à quimioterapia, que se associa a uma menor sobrevivência dos doentes. No estudo de *Andreyev et al.* (43) foram incluídos 1555 doentes com cancro no sistema gastrointestinal, tendo comparado os doentes que afirmaram ter perdido peso até à inclusão no estudo e os que afirmaram não ter perdido peso. Verificou-se que os doentes que tinham perdido peso antes da inclusão apresentavam maior probabilidade de desenvolver toxicidade limitadora de dose como a estomatite e toxicidade palmar-plantar, mesmo recebendo doses iniciais mais baixas. Os doentes com perda de peso tiveram ainda um menor tempo de tratamento (120 dias, comparados com os 150 dias de tratamento dos doentes sem perda de peso), estando esta diminuição associada a toxicidade induzida pela quimioterapia. Os doentes que perderam peso tiveram assim, pior resposta ao tratamento, devido ao tratamento ser menor e desenvolverem mais reações tóxicas (43).

## 7. Suporte nutricional em doentes oncológicos

Como abordado anteriormente, a malnutrição e a síndrome caquexia-anorexia estão associados à redução da qualidade de vida do doente, assim como a uma menor sobrevivência e ocorrência de complicações relacionadas com o tratamento. De forma a diminuir estes efeitos adversos e a melhorar o bem-estar do doente, é necessária uma intervenção nutricional que melhore o balanço energético e proteico do doente e que permita o fornecimento das vitaminas e minerais essenciais. O suporte nutricional dos doentes oncológicos pode ser iniciado em qualquer estágio da doença (2), podendo ter função preventiva ou corretiva do estado nutricional do indivíduo com cancro. Em doentes em risco de malnutrição, este tipo de intervenção evita o declínio nutricional e previne o desenvolvimento do problema, enquanto nos doentes malnutridos ou caquéticos este suporte tem a função de melhorar o seu estado nutricional e qualidade de vida, prevenindo a continuação do declínio mas não revertendo o estado de malnutrição (18). O acompanhamento nutricional deve ser iniciado numa fase precoce da doença, mesmo que o doente não esteja malnutrido, o que permite melhor resposta ao tratamento, diminuir o tempo de internamento e baixar os custos para o sistema de saúde (44). O suporte nutricional funciona como complemento à dieta normal do doente, existindo diversas estratégias e produtos para melhorar o estado nutricional do doente, como alimentos fortificados, suplementos, nutrição entérica e parentérica (18). A estratégia adotada deve ser adaptada às necessidades energéticas de cada um, dependendo de diversos fatores como a perda de peso e massa muscular, atividade física e grau de deficiência energética e proteica. As necessidades energéticas podem ser calculadas por dietistas e nutricionistas através de fórmulas como a de *Harris Benedict* ou *Schofield* (20,45) (Equação A1 e Tabela B1).

Para além da energia, é necessário um aporte suficiente de outros nutrientes como as proteínas, minerais e vitaminas, estes últimos muitas vezes associados a deficiências imunitárias quando o seu aporte é insuficiente, o que pode deteriorar o estado de saúde do doente (44).

### 7.1. Aconselhamento nutricional

O aconselhamento nutricional é uma forma de prevenir a malnutrição ou melhorar o estado nutricional do indivíduo com cancro, otimizando a forma como este se alimenta (2,5). Este apoio é dado por um nutricionista ou por uma equipa de aconselhamento

nutricional multidisciplinar, que comunica com a equipa médica que acompanha o doente oncológico no seu tratamento ou nos cuidados paliativos (5). Atualmente preconiza-se que o apoio nutricional seja dado logo que ocorre o diagnóstico de neoplasia, de forma a evitar que se desenvolva malnutrição (19). O nutricionista deve avaliar o estado nutricional do doente e calcular as suas necessidades energéticas e proteicas, tendo sempre em mente as eventuais alterações nutricionais que a doença e o tratamento possam infligir (5). A avaliação nutricional através de ferramentas de rastreio adequadas, como as aprovadas pela ESPEN e já anteriormente abordadas, é a forma mais rápida de distinguir quais os doentes com maior risco de malnutrição (3). Para completar a informação acerca do estado nutricional do doente, é necessária também a avaliação de parâmetros clínicos e uma recolha de sintomas que possam causar alterações na alimentação do doente (46). Através desta avaliação, o nutricionista deverá estabelecer qual o objetivo da intervenção, tendo em conta também os hábitos e o contexto socioeconómico do doente (5). O aconselhamento nutricional deve incluir um plano de refeições adaptado ao doente, por vezes complementado com alimentos modificados e enriquecidos, métodos de controlo de sintomas e um sistema de auto-monitorização do consumo de hidratos de carbono e proteínas (Tabela 1) (47).

**Tabela 1: Recomendações para alimentação oral de doentes oncológicos. Adaptado de Nintenberg(5)**

<b>Horário das refeições</b>	<b>Fixo Fraccionado – 6 a 8 refeições por dia</b>
<b>Ambiente do local de refeição</b>	Sossegado Refeições com calma Sentado Acompanhado Evitar cheiros intensos (da cozinha, fumo, etc.)
<b>Qualidades das refeições</b>	Pequenas quantidades Evitar beber durante as refeições Alimentos “ricos”: mel, açúcar, manteiga, ovos, queijo, etc. Modular regimes restritivos (diabetes, hipercolesterolemia, síndrome nefrótica, edema, etc.) Modificar a textura dos alimentos consoante a intensidade dos sintomas (picar, liquidificar...)
<b>Após as refeições</b>	Não dormir a sesta Manter alguma atividade física Tomar a medicação durante ou após a refeição

A intervenção implica uma monitorização regular do estado nutricional do doente por parte do nutricionista, que avalia se a alimentação por via oral é suficiente para manter equilibrada a nutrição do doente, fazendo os ajustes necessários (5). A nutrição oral é vista como preferencial, uma vez que faz parte da rotina do doente e pode contribuir grandemente para a sua autonomia e para reduzir o seu isolamento, por ser uma forma de conviver com a família e amigos (46). Em casos em que a alimentação não seja suficiente, o nutricionista poderá sugerir a adição de suplementos alimentares, que forneçam ao doente nutrientes que não está a receber através da nutrição oral. Em casos em que não se verificam melhorias, o nutricionista poderá alertar os cuidadores e os profissionais que acompanham o doente para a necessidade de adotar um novo método de alimentação, como é o caso da nutrição entérica ou parentérica (5). O aconselhamento nutricional, para além do impacto no estado nutricional do doente oncológico, contribui também para a melhoria da sua Qualidade de Vida. Estudos com doentes com cancro da cabeça e pescoço e cancro colorretal a serem tratados com radioterapia determinaram que os indivíduos que possuíam aconselhamento nutricional revelavam maior Qualidade de Vida em relação aos grupos de doentes que tomavam suplementos e em relação aos grupos de controlo, estando a QdV diretamente relacionada com o estado nutricional dos doentes. Nos grupos submetidos a aconselhamento nutricional, ocorreu uma melhoria dos sintomas associados à malnutrição, assim como da capacidade funcional do doente (48,49).

O *timing* do aconselhamento nutricional vai influenciar o estado nutricional e de saúde do doente, consoante seja feito antes ou depois do tratamento antineoplásico. O aconselhamento nutricional anterior ao tratamento está associado a uma diminuição dos sintomas e da toxicidade associados ao tratamento, assim como uma menor severidade da doença. As alterações apropriadas, mantendo uma dieta com alimentos habituais ao doente, melhoram o funcionamento gastrointestinal do doente, ocorrendo melhorias na motilidade, secreção enzimática, absorção e reforço da flora intestinal, diminuindo deste modo as reações adversas associadas ao tratamento. O aconselhamento nutricional melhorou a QdV dos doentes, tendo os doentes aconselhados obtido melhores resultados nos testes de determinação da QdV. O aconselhamento nutricional posterior ao tratamento melhora o consumo de alimentos por parte dos doentes, melhora a sua QdV, diminui a morbilidade e melhora o seu prognóstico. Os valores globais de QdV têm ainda valor preditivo, estando relacionados com a sobrevivência e possível



toxicidade tardia associada ao tratamento (46). Cabe aos profissionais de saúde que acompanham o doente perceber se este beneficia mais de aconselhamento nutricional antes do tratamento, após o mesmo ou os dois, consoante o estado nutricional do doente.

## 7.2. *Suplementação Oral*

A suplementação oral é uma estratégia adotada quando a nutrição e o aconselhamento são insuficientes para manter ou melhorar o estado nutricional do doente. Esta é uma forma simples e não-invasiva de aumentar o consumo de nutrientes, mostrando benefícios na função física e aumento de peso dos doentes malnutridos, especialmente naqueles cujo IMC é inferior a 20 kg/m<sup>2</sup> (2). A suplementação prescrita deve ser adequada às necessidades nutricionais do doente, sendo necessária uma análise das mesmas e da ingestão de nutrientes diária de cada pessoa. Esta pode fornecer energia, proteínas, vitaminas e minerais que a alimentação não consegue fornecer com sucesso (46). Existem diversos suplementos disponíveis, podendo ter a forma de líquidos, pós, pudins, sopas ou barras (3,5). Estes variam na sua composição em hidratos de carbono, proteínas, fibra, glúten, na sua osmolaridade, na presença ou não de lactose e no seu sabor, para que haja uma variedade que agrade aos doentes que consomem estes suplementos e que conceda ao doente os nutrientes que lhe faltam (5). Em Portugal temos disponíveis produtos das marcas Nutricia® e Nestlé® adaptados para o consumo por doentes oncológicos. A marca Nutricia® apresenta produtos líquidos de baixo volume (125 mL) de base láctea, que fornecem energia, proteína e fibra. Possui ainda produtos em forma de pudim hiperproteicos e hipercalóricos, agentes espessantes para adicionar a alimentos e bebidas, e água gelificada, para facilitar o consumo de água em doentes debilitados (Tabela B2) (50). A marca Nestlé® possui também produtos lácteos de pequeno volume (200 mL) hiperproteicos e hipercalóricos, creme de cereais preparado com água ou leite, pudins hiperproteicos e hipercalóricos, agentes espessantes e água gelificada (Tabela B3) (51). Para além da depleção energética e proteica, os doentes oncológicos sofrem também de diminuição da ingestão de vitaminas e minerais, estando muitos destes produtos também enriquecidos com estes micronutrientes (52).

Para além do consumo de suplementos com elevado valor nutricional, alguns doentes oncológicos consomem imunossuplementos. Estes são suplementos que contêm nutrientes imunomoduladores, tendo uma ação de melhoria da imunidade do indivíduo, do funcionamento gastrointestinal e do metabolismo oxidativo, como é o caso dos aminoácidos de cadeia ramificada, glutamina e dos ácidos gordos polinsaturados (2). Os

aminoácidos de cadeia ramificada (*Branched chain amino acids* – BCAAs), como a isoleucina, leucina e valina, são utilizados como imunossuplementos devido à sua ação sobre o triptofano, precursor da serotonina, que está associada ao desenvolvimento de anorexia nos doentes oncológicos. Uma vez que os BCAAs diminuem a entrada do triptofano no cérebro por competição pelo seu transportador, pensa-se que o seu consumo diminua a anorexia e contribua para uma melhoria do estado nutricional do doente (53). Para além desta ação, os BCAAs diminuem a proteólise e aumentam a formação de proteínas no músculo-esquelético por ativação da via da mTOR (*mechanistic target of rapamycin*) e modulação do estado inflamatório por produção de glutamina, que está diminuída no cancro (54). A glutamina é o substrato de células de rápido crescimento, como os linfócitos ou as células da mucosa do sistema gastrointestinal, sendo também utilizada pelo cancro durante o seu crescimento, conduzindo a estados de depleção de glutamina em doentes oncológicos. Apesar da ocorrência desta depleção, a retenção de glutamina pelo tumor não é observada em todos os casos. Quando ocorre depleção por consumo tumoral, as células de rápido crescimento não têm aporte suficiente de glutamina, conduzindo à diminuição da imunidade e a possíveis intolerâncias a agentes antineoplásicos, sobretudo no aparelho gastrointestinal, como é o caso da mucosite, estomatite e neuropatia periférica induzida por quimioterapia. Para combater estes efeitos, foram desenvolvidos antagonistas da glutamina, de forma a competirem com a glutamina nos recetores tumorais, no entanto estas moléculas não tiveram resultados satisfatórios. A administração de suplementos orais de glutamina foi estudado para combater a toxicidade causada pela quimioterapia. Enquanto alguns estudos apontam para melhoria da toxicidade causada pelos agentes antineoplásicos, diminuindo a ocorrência de mucosite e artralguas em doentes em quimioterapia, outros negam a existência de benefício para o doente. Apesar de verificado o benefício em alguns casos, devem ser conduzidos mais estudos dos efeitos da glutamina nos doentes oncológicos, sendo necessário esclarecer se o consumo destes suplementos leva ou não ao aumento do crescimento tumoral (5).

Os ácidos gordos polinsaturados podem ter um papel importante como suplemento no combate à malnutrição causada pelo cancro. Os ómeegas 3 e 6 são precursores dos eicosanoides, que tem um papel na formação de prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos. Os ómeaga-6 (ácido linoleico e ácido araquidónico) são precursores da

prostaglandina E2, do tromboxano A2 e do leucotrieno B4, que são responsáveis pelas propriedades imunossupressoras dos macrófagos e pela formação de radicais de oxigénio, promovendo ação inflamatória. O ómega-3 (ácido linolénico) está na origem das prostaglandinas I3 e E3, do tromboxano A3 e do leucotrieno B5, que conduzem a uma menor agregação plaquetar, menor trombogénese e diminuição da inflamação causada por citocinas (5). Devido a estas propriedades, a suplementação com ácido linolénico está ligada a melhoria da QdV de doentes oncológicos caquéticos, pois atenua a resposta inflamatória associada ao crescimento tumoral, diminuindo a perda de peso do doente. No cancro pancreático em estágio avançado foi testada a administração de um suplemento com ómega-3, tendo os resultados revelado que este conduziu à estabilização do peso dos doentes e à melhoria da QdV. Em doentes caquéticos, a administração deste suplemento levou à melhoria da funcionalidade física e consequentemente, ao aumento da QdV. No entanto, não houve melhoria noutras componentes da QdV. Para que haja efeito, a suplementação deverá ser feita durante pelo menos três semanas, para que haja então diminuição da quebra do ácido araquidónico e formação de prostaglandinas, leucotrienos e tromboxanos pró-inflamatórios (2).

### 7.3. *Nutrição Entérica*

Quando a alimentação oral não é possível, como em casos de cirurgia ou dificuldade em deglutir devido a complicações relacionadas com o tratamento, é necessário encontrar uma alternativa que permita ao doente continuar a alimentar-se.

A nutrição entérica é uma técnica em que o doente é alimentado através de uma sonda, podendo esta ser orogástrica, nasogástrica, nasoduodenal, nasojejunal, de gastrostomia ou de jejunostomia. Esta técnica é adequada quando o sistema gastrointestinal está parcial ou totalmente funcional (55). A via nasogástrica, nasoduodenal e nasojejunal é normalmente adequada a uma alimentação entérica a curto prazo, rondando a duração de duas semanas. Gastrostomia e jejunostomia são destinadas a alimentação entérica com duração superior a duas semanas (56). A via mais habitual é a nasogástrica (55). Esta via é mais fisiológica do que a via parentérica, uma vez que preserva a função gastrointestinal, contribui para a manutenção da resposta imunitária, reduz infeções e é menos dispendiosa (2,57). Fórmulas poliméricas são bem toleradas e frequentemente administradas, permitindo a correção nutricional (2). As fórmulas podem ser constituídas por alimentos triturados preparados em casa, por fórmulas comerciais de

alimentos triturados ou por dietas elementares. As preparações de alimentos triturados apenas podem ser administradas por tubos de maiores dimensões, mas é preferível, quando possível, a sua administração devido ao seu baixo custo e conveniência para o doente e cuidador. Alimentos à base de leite ou bebida de soja são muitas vezes a preferência dos doentes, sobretudo quando o consumo de nutrientes está diminuído, uma vez que estas fórmulas são completas a nível nutricional. As dietas elementares são constituídas por nutrientes na sua forma mais simples de modo a facilitar a sua absorção, sendo normalmente utilizadas em doentes com capacidade digestiva alterada. Para que as fórmulas sejam adequadas à administração devem ter uma baixa osmolalidade e passar pelo tubo, devendo ter uma consistência adequada (55). Aquando da escolha da fórmula devemos ter em atenção a condição médica do doente, a sua função gastrointestinal e as suas possibilidades financeiras. Devem ainda ser consideradas adições como fibra, aminoácidos e outros nutrientes a fórmulas comerciais, de modo a atender às necessidades do doente (56). A administração de fórmulas de nutrição entérica pode ser feita de forma contínua através de uma bomba ou por bólus várias vezes ao dia (55). O método por bólus é normalmente preferível, uma vez que permite uma maior flexibilidade ao doente, torna a alimentação mais fisiológica ao serem ativados os mecanismos hormonais necessários à digestão, há uma poupança de tempo e de equipamentos, visto que não é necessária a utilização de uma bomba. A administração por bólus está contraindicada quando a sonda está ligada ao duodeno ou jejuno, pois pode ocorrer distensão abdominal e síndrome de *dumping* (56).

Antes de iniciar a alimentação do doente por via entérica, quer por bólus quer por administração contínua, é necessário determinar as suas necessidades nutricionais e hídricas diárias. No caso da alimentação por bólus, a fórmula poderá ser administrada 3 a 6 vezes por dia, em volumes de 250 a 500 mL consoante a tolerabilidade do doente. A administração é feita através de um saco ou seringa, durando entre 10 a 15 minutos. Na administração contínua é necessário determinar a velocidade de administração da fórmula. É utilizada uma bomba que controla o ritmo de infusão. Quando a administração é gástrica, o ritmo inicial deverá rondar os 25 a 30 mL/h, enquanto no duodeno e jejuno deve situar-se inicialmente nos 10 mL/h. O ritmo deve ser aumentado a cada 4-6h até chegar ao ritmo necessário à administração de toda a fórmula. A administração contínua pode ser administrada à noite, podendo ser combinada com bólus durante o dia, de forma a tornar mais flexível a alimentação do doente (56).

Para diminuir o risco de aspiração do conteúdo gástrico causada pelo refluxo do mesmo à volta da sonda deve elevar-se a cabeça do doente. A aspiração periódica ou drenagem da sonda deve ser feita para evitar retenção gástrica (55).

Em doentes malnutridos com cancro gastrointestinal, a alimentação entérica foi associada a menores complicações pós-cirúrgicas e menor tempo de internamento em comparação com a alimentação parentérica. Em doentes com cancro do esófago, a NE está relacionada com menor grau de complicações respiratórias pós-operatórias e com melhorias no estado nutricional do doente (2). A alimentação entérica, para além dos efeitos positivos no peso do doente e na sua massa gorda, está associada a uma melhoria do estado imunitário do doente, aumentando o número de linfócitos e melhorando a resposta humoral (58). Para além dos benefícios para o bem-estar e estado nutricional do doente, a NE é mais cómoda para todos os intervenientes pois pode ser administrada em casa, não necessita de material esterilizado e nem da administração de insulina, pois a digestão estimula a secreção desta hormona (56).

Apesar de trazer comodidade a muitos doentes, a nutrição entérica causa também algumas complicações mecânicas, metabólicas e gastrointestinais (57,59). A nível gastrointestinal é comum a ocorrência de saciação precoce, náuseas e vômitos, sendo que cerca de 20% dos doentes sofre destes sintomas. A causa mais comum é o atraso do esvaziamento gástrico, sendo que este pode ser corrigido ao diminuir a velocidade de administração ou com a mudança para fórmulas com baixo teor de gordura. A administração de antieméticos também pode ser adequada. A diarreia também é uma complicação comum, sendo que se estima que a sua ocorrência se dê em 2 a 63% dos doentes alimentados por via entérica (59). Se necessário, pode ser modificado o volume de fórmula administrado ou a sua composição, de modo a travar a diarreia (56). São comuns outros problemas como irritação nasofaríngea, desidratação hipertónica, dores abdominais (55), distensão abdominal e, em casos raros, isquemia da veia mesentérica (57).

A complicação mais grave causada por este tipo de alimentação é a aspiração pulmonar. A aspiração de pequenas quantidades do conteúdo do tubo normalmente não tem sintomatologia imediata. Caso o doente manifeste febre, deve ser despistada a possibilidade desta ser causada por aspiração pulmonar. Ocorrem também complicações mecânicas relacionadas com a sonda, podendo surgir durante a sua aplicação ou

posteriormente à mesma, sendo os problemas mais comuns o entupimento da sonda e o seu mau posicionamento. Nos casos de gastrostomia e jejunostomia, é comum a existência de infeções no local (59).

A Nutrição Entérica não é recomendada em doentes cujo sistema gastrointestinal não se encontra íntegro, como é o caso de doentes com obstrução intestinal ou hemorragias digestivas. Também está contraindicada a alimentação por via entérica quando existe um risco acrescido de aspiração do conteúdo da sonda (56). Nestes doentes a alimentação deverá ser feita por via parentérica (57).

#### *7.4. Nutrição Parentérica*

Como referido anteriormente, a nutrição entérica é preferível à parentérica por ser mais fisiológica e também menos dispendiosa, mas em casos em que esta está contraindicada ou já não é possível suprir as necessidades através da mesma, a nutrição parentérica é a alternativa. Quando os doentes sofrem de má absorção severa, falta de motilidade gastrointestinal, presença de fístulas, mucosite ou estomatite severas, obstrução gastrointestinal, náuseas e vómitos, a nutrição entérica não é bem tolerada e pode agravar o estado nutricional do doente, devendo transitar-se para a via parentérica (2,56).

Para que a nutrição parentérica chegue ao doente, é necessário que uma equipa multidisciplinar constituída por médicos, nutricionistas, enfermeiros e farmacêuticos colaborem na sua prescrição, preparação, dispensa e correta administração, potenciando desta forma os benefícios e minimizando os riscos associados a este tipo de nutrição (59). Na introdução do cateter são precisas condições asséticas após limpeza da pele com clorhexidina, tendo este que ser inserido por um médico ou profissional especializado (55).

A nutrição parentérica é uma técnica em que a administração dos nutrientes é feita diretamente no sistema sanguíneo, através de um cateter. A nutrição parentérica pode ser periférica, quando a administração é feita em veias periféricas dos membros superiores, ou central, quando é feita pelas veias subclávia ou jugular interna. A escolha da via de administração depende do tipo de nutrientes a administrar, do tempo de administração previsto e o estado da rede venosa periférica (60).

A Nutrição Parentérica Periférica é adequada para curtos períodos de administração (menos do que duas semanas), com utilização de soluções com baixa osmolaridade (60), uma vez que o calibre das veias não permite a administração de soluções com mais de 900 mosm/L. Esta via é utilizada para administrar soluções hipocalóricas com menos de 10% de dextrose ou emulsões isotônicas, sendo que este tipo de soluções não conseguem suprir as necessidades do doente durante muito tempo (61).

A Nutrição Parentérica Central é utilizada para períodos longos de administração (maiores do que duas semanas). A nutrição parentérica deve ser idealmente feita por esta via, pois é bem tolerada a administração de solutos de elevada osmolaridade, necessários à correta nutrição do doente oncológico (60). A administração em veias de grande calibre evita também a ocorrência de flebites e hemólise (55).

A escolha da solução deve ter em conta as necessidades nutricionais do doente, a sua tolerância metabólica e o seu estado de saúde. Normalmente as necessidades diárias do doente são 30 a 40 kcal/kg, sendo que cerca de 25 a 30% do aporte calórico é fornecido por lípidos, 0,8 a 1 g de proteína por kg de peso e cerca de 1500 mL de água por dia, no entanto a solução pode ser adaptada, contendo maior aporte energético, maior percentagem de proteínas e gordura e maior volume de água consoante o que seja necessário para nutrir o doente. A solução deve ser suplementada com vitaminas e minerais, consoante as necessidades do doente (Tabela 2). A adição de heparina à solução de NP diminui o risco de complicações tromboembólicas. É ainda administrada insulina para regular os níveis de glucose no sangue (Tabela 3) (55).

**Tabela 2: Quantidades de vitaminas e minerais adicionadas a formulações de Nutrição Parentérica. Adaptado de De Wys et al.(55)**

<b>Elemento</b>	<b>Dosagem</b>
<b>Sódio</b>	120 mEq/dia
<b>Potássio</b>	100 mEq/dia
<b>Cálcio</b>	20 mEq/dia
<b>Magnésio</b>	30 mEq/dia
<b>Fósforo</b>	300 mEq/dia
<b>Sulfato de Zinco</b>	20 mg/dia
<b>Sulfato de Cobre</b>	3 mg/dia
<b>Multivitaminas</b>	1 ampola por dia
<b>Vitamina K</b>	10 mg/ semana
<b>Vitamina B12</b>	1 mg/mês
<b>Ácido Fólico</b>	10 mg/ semana

**Tabela 3: Quantidade de Insulina administrada aos doentes alimentados por Nutrição Parentérica. Adaptado de DeWys et al.(55)**

<b>Glucose no sangue (mg/dL)</b>	<b>Insulina (Unidades por 250 g de glucose)</b>
<b>≤120</b>	0
<b>130-150</b>	6-10
<b>150-200</b>	12-18
<b>&gt;200</b>	25

A perfusão da solução pode ser contínua, decorrendo ao longo das 24 horas, ou cíclica. A nutrição cíclica é mais fisiológica, uma vez que estimula o metabolismo, no entanto a perfusão contínua permite um melhor controlo dos níveis de glicémia. O ritmo de perfusão no início da NP deve aumentar gradualmente, sendo iniciado a 30mL/h durante os primeiros 10 minutos da perfusão, aumentando para 60 mL/h nos 20 minutos seguintes. Posteriormente o débito é ajustado consoante o prescrito para o doente. Antes de se iniciar a NP, de modo a evitar picos de hiperglicemia, recomenda-se a perfusão de um soro glicosado hipertónico de 10 a 20% nas 24h anteriores. O mesmo deve acontecer nas 24h posteriores ao fim da NP ou sua interrupção, de forma a evitar hipoglicémia (61).

Durante a alimentação por via parentérica, a equipa responsável pelo doente deve monitorizar o seu estado nutricional diariamente, sendo por isso bastante comum o seu internamento. Todos os dias a equipa deve avaliar a sua massa corporal, hemograma, nível de eletrólitos, de ureia e de creatinina no sangue. A monitorização dos níveis de glicémia deve ser feita a cada hora até a sua estabilização, passando posteriormente a ser analisada a cada 6 horas, de forma a verificar se os níveis de insulina administrados são os corretos para manter o equilíbrio da glicémia. O nível de glucose na urina também pode ser medido de 6 em 6 horas. Semanalmente são medidos os níveis de pré-albumina, que são importantes para perceber o estado nutricional do doente, de ácido úrico, da bilirrubina, protrombina e é analisada a função hepática. Doentes alimentados durante algum tempo com NP necessitam ainda de controlo mensal dos níveis de vitaminas e minerais (55,61).

Para além do controlo do estado nutricional do doente, é necessário cuidado com o equipamento de NP, de forma a evitar complicações. O tubo externo deve ser trocado a



cada 24 horas e a película externa deve ser trocada a cada 48 horas, mantendo as condições assépticas (61).

Em doentes com neoplasias hematológicas, em que o tratamento causa mucosite severa, a Nutrição Parentérica apresenta-se com a única forma de nutrir o doente, pois a NE é mal tolerada por estes doentes. Nos doentes com cancro do trato gastrointestinal superior também se mostra benéfica a utilização da via parentérica. Quando ocorre obstrução intestinal devido a cancros gastrointestinais ou ginecológicos, a NP é a única forma de suprir as necessidades nutricionais do doente, podendo ser administrada em casa. Nos doentes com cancro avançado incurável, a alimentação por via parentérica ainda é um assunto controverso. Em doentes com cancro avançado e metastático a NP em casa demonstrou uma melhoria na QdV do doente, sobretudo no pós-operatório (2). Num estudo que analisou o impacto da NP em doentes com cancro esofágico tratados com cirurgia, nos doentes que receberam NP o risco de complicações pós-operatórias foi inferior ao dos que não a receberam, verificando-se também que os doentes que tiveram 5 dias de NP pré-operatória tiveram menos complicações que os que apenas tiveram NP pós-operatória (62). Nos doentes nutridos por esta via verifica-se um aumento da massa corporal, quer da massa gorda quer da massa de água, uma diminuição no catabolismo proteico, um aumento na síntese proteica e uma melhoria dos níveis de eletrólitos como o sódio, potássio, magnésio, cloro, fósforo e cálcio (59).

Apesar do benefício para os doentes que necessitam de se alimentar por via parentérica, também existem complicações relacionadas com este tipo de nutrição. As complicações podem ser metabólicas, mecânicas e infecciosas. As complicações metabólicas mais comuns são a hiperglicemia, distúrbio hídrico e de eletrólitos, sendo normalmente situações agudas e facilmente resolvidas. A disfunção hepática causada por NP é uma complicação metabólica rara, que ocorre com o uso prolongado da via parentérica, o que não se verifica comumente em doentes oncológicos. A Síndrome de Realimentação também pode ocorrer em doentes oncológicos severamente malnutridos a fazer NP, com IMC inferior a 14 ou ausência de ingestão de alimentos por mais de 15 dias (59). Pneumotorax, quilotorax, deslocação do cateter, embolia gasosa e tromboembolismo são alguns dos problemas mecânicos, causados sobretudo pela má colocação do cateter. Atualmente podem ser utilizadas várias técnicas que previnem a ocorrência destes problemas como a utilização de punção venosa guiada por ultrassons. No caso do tromboembolismo, este pode ser evitado com a escolha de um cateter de

menor calibre (59,60). A presença do cateter pode causar a ocorrência de infeções, nomeadamente a *catheter-related bloodstream infection*, uma bacteriemia que pode causar a morte do doente (59).

A Nutrição Parentérica está contraindicada em doentes com edema do pulmão, com instabilidade hemodinâmica, anúricos sem diálise e em casos de distúrbio eletrolítico e metabólico graves (57).

### 7.5. *Agentes Farmacológicos*

Como já abordado, a síndrome caquexia-anorexia é multifatorial, resultando de uma combinação entre a diminuição da ingestão de alimentos, o processo inflamatório e as alterações metabólicas, que podem ser causadas pelo próprio tumor, pela reação do organismo ao mesmo ou até pelo próprio tratamento contra a neoplasia (19). O tratamento da caquexia é um processo complicado devido à complexidade da síndrome e ao facto do seu diagnóstico ser feito numa fase em que o doente já está malnutrido, tendo o tratamento efeitos residuais na melhoria do seu estado nutricional. Idealmente, o suporte nutricional e tratamento farmacológico devem ser aplicados numa fase precoce da síndrome, para serem mais eficazes (38).

A abordagem terapêutica para o tratamento desta síndrome incide sobre dois aspetos: atuar sobre os fatores que causam a diminuição do apetite do doente e neutralizar as alterações metabólicas causadas pelo cancro (19).

Atuando como estimulantes do apetite e antieméticos, os corticosteroides são muito usados no tratamento da síndrome caquexia-anorexia, tendo sido uns dos primeiros fármacos aplicados a este tratamento (63). O seu mecanismo não está totalmente esclarecido como estimulante do apetite, mas pensa-se que envolva a inibição das prostaglandinas e de alguns fatores inflamatórios como o IL-1 e TNF- $\alpha$ . Estão também associados ao aumento do neuropéptido Y no hipotálamo, responsável pelo aumento do apetite (64). Em doentes com cancro em estágio avançado, a administração de duas doses de 4mg de dexametasona por dia durante duas semanas melhorou os sintomas de fadiga dos doentes, aumentou o seu apetite e melhorou a sua QdV quando comparado com placebo. A administração de duas doses de 16 mg de metilprednisolona durante uma semana teve efeitos semelhantes (38). É recomendada a administração ao pequeno-almoço ou dividida entre o pequeno-almoço e almoço, de forma a diminuir a supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e insónia associados a este tipo de medicação (64).

Apesar dos efeitos benéficos, os corticosteroides estão associados a efeitos secundários como a atrofia muscular quando utilizados durante longos períodos de tempo, pelo que se recomenda utilização de curta-duração (38,63).

Os progestagénios sintéticos, como é o caso do acetato de megestrol e da medroxiprogesterona, são utilizados na terapêutica da caquexia como estimulantes do apetite. Existem ainda dúvidas acerca do seu mecanismo de ação, mas é conhecida a ação destes progestagénios sobre citocinas como a IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ , inibindo a sua ação e aumentando desta forma o apetite. Aumentam ainda o Neuropeptídeo Y no hipotálamo e estimulam os canais de cálcio no hipotálamo ventromedial, um conhecido núcleo relacionado com a saciedade (38,64,65).

O acetato de megestrol demonstrou eficácia em doses diárias de 160 a 1600 mg por dia, registando-se um aumento do apetite, da ingestão de alimentos e do peso do doente, sendo que os efeitos são ótimos a uma dose de 800 mg por dia. É recomendado o início do tratamento com dose de 160 mg, aumentando segundo a resposta. A medroxiprogesterona também tem resultados similares, aumentando o apetite e o consumo de alimentos quando administrada uma dose diária de 1000 mg, uma vez que doses superiores a esta estão associadas a um aumento das reações adversas (64,65).

Apesar de demonstrado o efeito dos progestagénios sintéticos na melhoria do apetite dos doentes oncológicos, ainda é necessário estudar quais as indicações para que o tratamento seja otimizado, como a dose ótima e quando deve ser iniciada a toma (65).

O tratamento com progestagénios está associado a efeitos adversos como eventos tromboembólicos, sangramento uterino, hiperglicemia, hipertensão, supressão da glândula adrenal e edema. Estes fármacos estão então contraindicados em doentes com problemas cardíacos, elevado risco tromboembólico e risco de retenção de líquidos (65).

Os canabinóides são substâncias que contêm delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), podendo estas funcionar sinergicamente ou antagonisticamente quando ingeridas juntas. (65). Estes funcionam como estimulantes do apetite e do aumento de peso, tendo ação nos doentes oncológicos com caquexia (64,65).

O seu mecanismo de ação não está ainda totalmente esclarecido, no entanto pensa-se que estas substâncias atuem sobre os recetores CB1 presentes no hipotálamo, aumentando o consumo de alimentos e fazendo parte do circuito regulado pela leptina,

hormona associada à saciedade. Podem ainda atuar sobre os recetores de endorfinas, inibindo a síntese de prostaglandinas e a secreção de IL-1, uma citocina associada à caquexia (64).

O dronabinol é a forma sintética e oral do THC, responsável pelos efeitos sobre o apetite. Esta substância é como antiemético em doentes oncológicos, sendo eficaz na redução dos sintomas gastrointestinais em doentes tratados com quimioterapia (64,65).

Apesar deste tratamento se encontrar aprovado para a utilização em doentes com SIDA, não está totalmente esclarecida a utilidade dos canabinóides no tratamento da síndrome caquexia-anorexia. Um estudo em doentes em estágio avançado revelou que não existiam diferenças na QdV nem no apetite de doentes tratados com THC em comparação com doentes tratados com placebo durante 6 semanas (38). Outro estudo comparou o efeito da administração diária de 800 mg/dia de acetato de megestrol e placebo, de 2,5 mg de dronabinol tomado três vezes ao dia e placebo e da administração das duas substâncias, e verificou que os doentes a tomar acetato de megestrol tinham maior ganho de peso que os doentes a tomar dronabinol e que o consumo dos dois medicamentos não trazia vantagem em relação à toma de acetato de megestrol e placebo (66).

Outro orexígeno com potencial no tratamento da síndrome caquexia-anorexia é a grelina, uma hormona associada ao aumento do apetite e do consumo de alimentos. Esta hormona aumenta a secreção da hormona de crescimento (GH) em conjunto com a GHRH. O aumento da GH leva à regulação da IGF-1, que aumenta a síntese proteica e o crescimento muscular. A grelina atua também sobre a inflamação, aumentando a IL-10, um fator anti-inflamatório que inibe a produção de citocinas pró-inflamatórias como a IL-6 ou TNF- $\alpha$ , e inibindo a ativação do NF- $\kappa$ b, envolvido na produção de citocinas (65). Para além dos efeitos sobre o apetite, a grelina está também associada a uma melhoria da função e estrutura cardíacas, evitando insuficiência cardíaca associada à caquexia (67). Um estudo com doentes com cancro esofágico mostrou um aumento do apetite e consumo de alimentos quando tratados com grelina, em comparação com placebo. Um estudo que comparou o tratamento com elevadas doses de grelina (13  $\mu$ g/kg/dia) e baixas doses do mesmo fármaco (0,7  $\mu$ g/kg/dia) em doentes com cancro gastrointestinal revelou um aumento do apetite nos doentes a receber a maior dose. Apesar dos resultados interessantes, a grelina tem o inconveniente da sua administração

ser parentérica, estando os investigadores a desenvolver fármacos com ação semelhante à da grelina mas que sejam administrados por via oral, facilitando a toma (38). Anamorelina, um agonista dos recetores da grelina, é administrado por via oral e tem demonstrado bons resultados em diversos estudos. Na meta-análise por *Currow et al.* (68), foram analisados vários estudos de fase II e III. Nos estudos de fase II, a anamorelina causou um aumento da massa muscular e do peso dos doentes submetidos a este tratamento durante 12 semanas, quer nas doses de 50 mg quer de 100 mg diárias, quando comparados com placebo. Para além de efeitos clínicos, a administração de anamorelina conduziu a melhorias na QdV dos doentes. Num estudo com administração de 50 mg de anamorelina por dia, ocorreu uma melhoria na QdV dos doentes ao fim de 3 dias de tratamento, tendo sido observado uma melhoria significativa na avaliação do apetite. O grupo tratado com anamorelina teve ainda uma melhor pontuação no Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue (FACIT-F), sendo sinónimo de menor fadiga sentida pelos doentes tratados com o fármaco. Nos estudos de fase III (ROMANA 1 e ROMANA 2), a administração de anamorelina durante 12 semanas revelou um aumento na massa muscular, peso do doente e massa gorda, no entanto não melhorou a força de prensão em comparação com placebo. Nos dois estudos a administração do fármaco melhorou os sintomas de caquexia-anorexia, muitas vezes associados a apetite diminuído e a pouca ingestão de alimentos. O estudo de fase III ROMANA 3 prolongou o tratamento por mais 12 semanas em doentes já nos estudos anteriores, tendo revelado que a anamorelina é segura e bem tolerada pelos doentes (68).

Para além dos orexígenos, são utilizados no tratamento farmacológico da síndrome caquexia-anorexia fármacos que atuam sobre a inflamação e alterações metabólicas características deste problema. Um dos fármacos com resultados mais promissores é a talidomida. Apesar de este medicamento estar associado a malformações do feto em grávidas, a talidomida tem efeitos benéficos sobre o apetite e aumento de peso em doentes oncológicos caquéticos devido à sua ação na normalização dos valores de TNF- $\alpha$  *in vivo* (67). No entanto, ainda não está totalmente esclarecida a sua utilidade, uma vez que existem estudos em que apontam para bons resultados e outros em que o seu efeito não foi o desejado. Num estudo realizado em doentes com cancro pancreático em estágio avançado, a talidomida mostrou-se bem tolerada, tendo atenuado a perda de peso e massa muscular dos doentes caquéticos. Em doentes com vários tipos de cancro

em estágio avançado, a talidomida teve um efeito benéfico sobre o apetite dos doentes, demonstrando efeitos secundários pouco significativos. Apesar destes dois estudos apresentarem um efeito positivo da talidomida na caquexia, um estudo feito com doentes com cancro esofágico em estágio avançado veio contrariar estes resultados, revelando a talidomida um efeito semelhante ao do placebo no aumento de peso. Devem ser feitos mais estudos envolvendo a talidomida, de forma a esclarecer se este fármaco poderá ou não ser uma boa aposta no tratamento da síndrome caquexia-anorexia (38).

Os agonistas  $\beta_2$ , sobretudo o formoterol, têm potencial no tratamento de doentes caquéticos devido ao seu efeito sobre o metabolismo proteico no músculo-esquelético (67). O formoterol demonstrou um efeito de reversão da destruição muscular em modelos animais, por ativação da síntese proteica, resultando num aumento de 20%, e diminuição da taxa de proteólise muscular em 12%. Nos modelos animais com Yoshida AH-130 hepatoma e modelos de Lewis com cancro pulmonar, a administração de formoterol levou ao aumento da massa muscular no gastrocnemius (13% no ratos com hepatoma e 19% nos ratos com cancro pulmonar), no tibial e no músculo cardíaco (21% nos ratos com hepatoma). A sua ação incide sobretudo no sistema ubiquitina-proteassoma, estando o mRNA das suas subunidades diminuído em animais tratados com o fármaco. Apesar dos bons resultados em animais, são ainda necessários estudos que comprovem o efeito do formoterol em humanos, despistando se existem reações adversas significativas associadas a este fármaco e se este é eficaz em doentes oncológicos caquéticos (69).

Outros fármacos a serem estudados para o tratamento da caquexia são os Moduladores Seletivos dos Recetores de Androgénios (SARM). Estes fármacos têm uma ação semelhante aos androgénios como a testosterona, sendo um dos seus efeitos o aumento da massa muscular. O enobosarm é uma molécula em estudo criada para tratar a síndrome caquexia-anorexia em doentes oncológicos (38). Nos estudos de fase II em doentes oncológicos o enobosarm demonstrou um aumento da massa muscular no m do tratamento, assim como uma diminuição no tempo a subir escadas. Os efeitos secundários mais comuns foram náuseas e diarreia. Nos efeitos secundários mais graves, como a progressão da neoplasia, não houve diferença entre os grupos a tomar enobosarm e o grupo do placebo. Os estudos de fase III POWER 1 e POWER 2 revelaram bons resultados no aumento de massa muscular, no entanto os resultados na capacidade de subir escadas não foram satisfatórios (70).

Por último, o tratamento anti-inflamatório está a ser explorado, sendo o ruxolitinib uma boa aposta. Esta molécula atua na via JAK-STAT, que está associada à regulação de citocinas pró-inflamatórias. Em estudos com doentes com mielofibrose, a administração de ruxolitinib estava associada a melhoria na sintomatologia e QdV. Este fármaco está também associado à diminuição de citocinas como TNF- $\alpha$  e IL-6. Foi ainda associado a um aumento do peso, sendo que às 96 semanas os doentes tratados com ruxolitinib mostravam um aumento médio de peso de cerca de 5,7 kg (38).

### *7.6. Tratamento multimodal*

Uma nova e mais completa abordagem ao problema da síndrome caquexia-anorexia começa a ser explorada, passando por um tratamento multimodal que inclua aconselhamento nutricional, agentes farmacológicos, exercício e apoio psicossocial para o doente e cuidadores. O aconselhamento nutricional deve ter em conta estratégias para aumentar o consumo de alimentos do doente, assim como as suas limitações e a inclusão de suplementos quando necessário o reforço nutricional. O exercício tem a capacidade de melhorar a QdV do doente, melhorando a função física, aumentando a sua massa e força musculares, levando conseqüentemente a uma diminuição da fadiga. O apoio psicossocial é importante para atenuar os efeitos emocionais que a perda de peso possa causar no doente e seus cuidadores (38).

Um estudo que analisou um tratamento multimodal que incluía exercício, apoio nutricional e tratamento farmacológico demonstrou que o grupo a receber este tratamento aumentou de peso quando comparado com os doentes que apenas receberam apoio estandardizado para o cancro, sendo que este último grupo perdeu mais massa muscular do que o grupo em tratamento multimodal. A área da terapêutica multimodal é ainda inexplorada, sendo necessários mais estudos que avaliem uma abordagem mais completa a esta síndrome (38).

## **8. Nutrição como fator preventivo do cancro**

Sabemos hoje que muitos dos alimentos que consumimos diariamente influenciam o risco de neoplasia, estimando-se que cerca de 70% dos cancros possam ser atribuídos, de algum modo, à dieta (71). Os alimentos podem conter substâncias potencialmente cancerígenas ou que aumentam o risco de cancro, mas são também fonte de substâncias preventivas, que podem ser utilizadas como proteção contra neoplasias (72), estando por

isso a possibilidade de desenvolver um cancro ligada intimamente ao tipo de dieta do indivíduo.

São conhecidas diversas características da dieta associadas a neoplasias em vários locais: os cancros colorretal e da mama estão relacionados com um consumo aumentado de alimentos ricos em gordura, consumo elevado de álcool é associado ao surgimento de cancros hepáticos, respiratórios, gastrointestinais e da mama, e dietas pobres em fibra aumentam o risco de cancro colorretal (71). Alterações na dieta, como a diminuição do consumo de substâncias que aumentam o risco de cancro e a introdução de alimentos que previnem o seu aparecimento, poderão, então, ter um papel importante na prevenção do cancro. A *American Cancer Society* (ACS) criou *guidelines* que dão uma noção geral de como deve ser a dieta e a prática física de modo a prevenir a ocorrência de neoplasias. Segundo estas *guidelines*, são necessários 150 minutos semanais de exercício moderado ou 75 minutos semanais de exercício de alta intensidade nos adultos, sendo que nas crianças e adolescentes há necessidade de 1 hora diária de exercício moderado a vigoroso. Quanto à alimentação, a ACS recomenda uma alimentação equilibrada, com consumo elevado de vegetais e frutas (cerca de 2,5 taças), consumo diminuído de carnes processadas e vermelhas, preferência por cereais e pão integrais, ingestão diminuída de alimentos altamente calóricos e limitação do consumo de bebidas açucaradas e alcoólicas (Tabela 4) (73).

**Tabela 4: Recomendações alimentares da ACS para prevenção do cancro. Adaptado de Kushi et al. (73)**

---

## Recomendações individuais da ACS

---

### **Atingir e manter um peso saudável durante toda a vida.**

- Ser o mais magro possível sem estar abaixo do peso normal.
- Evitar ganho de peso excessivo. Para as pessoas com excesso de peso ou obesas, devem começar por perder algum peso.
- Manter atividade física regular e limitar o consumo de alimentos calóricos e bebidas.

### **Adotar um estilo de vida ativo**

- Os adultos devem praticar 150 minutos de atividade física moderada, 75 minutos de atividade física intensa ou uma combinação equivalente dos tipos de atividade a cada semana.
  - As crianças e adolescentes devem praticar 60 minutos de atividade física moderada ou intensa por dia, praticando atividade física intensa pelo menos 3 vezes por semana
  - Limitar comportamentos sedentários como sentar, deitar, ver televisão ou outros tipos de atividades em frente ao ecrã.
  - Aumentar o nível de atividade física em relação ao normal pode ter efeitos benéficos na saúde.
-



### **Ter uma dieta equilibrada, com alto consumo de vegetais**

- Escolher alimentos e bebidas em quantidades que permitam atingir e manter um peso saudável.
- Limitar o consumo de carne processada e carne vermelha.
- Comer pelo menos 2,5 taças de frutas e vegetais por dia.
- Escolher produtos integrais em vez de produtos refinados.

### **Limitar o consumo de bebidas alcoólicas**

- Não beber mais do que uma bebida por dia nas mulheres ou duas bebidas por dia nos homens.

### **Recomendações da ACS para mudanças comunitárias**

#### **Organizações públicas, privadas e comunitárias devem trabalhar em colaboração a nível nacional e regional de forma a implementar políticas ambientais que:**

- Aumentam o acesso a alimentos nutritivos e baratos em comunidades, locais de trabalho e escolas, e diminuem o acesso e a publicidade a alimentos e bebidas com baixo nível nutricional.
- Fornecer ambientes seguros e acessíveis para a prática de atividade física em escolas e locais de trabalho.

---

Os mecanismos de ação das substâncias associadas à prevenção de neoplasias são muito diversificados, podendo a sua atuação incidir na indução das enzimas de fase 2 que facilitam a metabolização de produtos cancerígenos, na supressão do citocromo P450, responsável pela ativação de substâncias cancerígenas, na promoção da apoptose em células neoplásicas, na intervenção no ciclo celular, na inibição da angiogénese e da metastização (72), no efeito antioxidante nas células, na alteração da diferenciação e proliferação celulares, nas alterações da flora e pH do cólon, no bloqueio da formação de nitrosaminas, na metilação do ADN e na alteração do metabolismo dos estrogénios em cancros associados a esta hormona (71).

Tendo em conta o potencial destas substâncias naturais e a possibilidade de sintetizar moléculas com mecanismos e estruturas semelhantes, a quimioprevenção do cancro ganhou destaque, sendo uma área de investigação em expansão. São compostos quimiopreventivos aqueles que têm capacidade de prevenir, inibir ou reverter a carcinogénese e metastização. Estes compostos podem ter ação quer sobre o cancro primário, quer no aparecimento de metástases ou em recidivas. Apesar de serem também investigados compostos sintéticos, as substâncias incluídas nos frutos e legumes têm a vantagem de ser convenientemente consumidas na alimentação, sendo

mais cómodo e económico para o doente. Estima-se que dietas ricas em vegetais e frutas, com consumo superior a 400g por dia, possam prevenir cerca de 20% dos cancros, sobretudo nos cancros gastrointestinais, da boca, faringe e laringe (74).

### *8.1. Prevenção da neoplasia primária*

Muitos frutos, legumes e especiarias contêm na sua composição compostos que podem prevenir o aparecimento de neoplasias. A análise de *Steinmetz e Potter* (71) de 206 estudos em humanos e 22 estudos em animais revelou que existe uma associação inversa entre o consumo de vegetais e frutas e o risco de cancro, havendo uma relação mais forte nos cancros gastrointestinais e do pulmão (71). Para além da sua riqueza nutricional, as frutas e legumes contêm diversos agentes biologicamente ativos com efeitos preventivos, sendo por vezes difícil identificar quais os componentes que estão envolvidos nesta ação. São conhecidas algumas moléculas, sendo sobretudo dos grupos dos polifenóis, terpenos, alcaloides e compostos fenólicos.

Alguns micronutrientes presentes nas plantas, como é o caso da vitamina C e selénio, estão também associados a um efeito preventivo do cancro (75).

#### *8.1.1. Mecanismos moleculares envolvidos na prevenção do cancro*

A nível molecular, estes compostos têm ação sobre variadas proteínas e mecanismos celulares envolvidas na oncogénese (Figura 4).

O NF- $\kappa$ B é um destes alvos. Este fator de transcrição, quando ativado por radicais livres, mediadores da inflamação e agentes cancerígenos, induz a expressão de genes associados à proliferação das células cancerígenas, metastização (VEGF) e supressão da apoptose (Bcl-2 e Bcl-XL). Alguns compostos presentes nas frutas e vegetais inibem a ativação deste fator ao bloquear a cascata que o ativa, inibindo a sua ligação ao ADN, impossibilitando a correta transcrição de genes ou impedindo a sua translocação para o núcleo da célula (74,75).

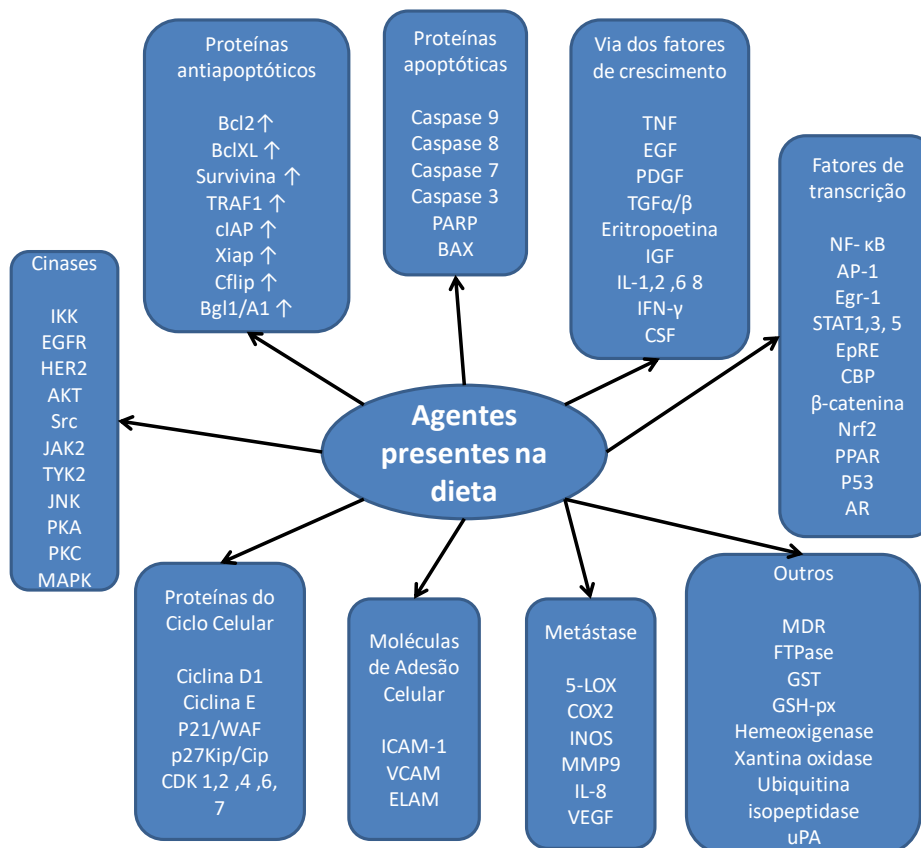


Figura 4: Alvos moleculares dos agentes quimiopreventivos. Adaptado de Aggarwal et al.(75)

A *Activator protein-1* (AP-1) é um complexo composto por dímeros da família das proteínas FOS e JUN. É ativado por fatores de crescimento, citocinas pró-inflamatórias e oncoproteínas. Quando ativado, o AP-1 promove a proliferação celular por ativação do gene da ciclina D1 envolvido no ciclo celular, e suprime genes supressores do tumor como o p53 e p16 (75). Este complexo promove também a metastização e angiogénese. A inativação deste complexo por curcumina, catequinas e galato de epigallocatequina (EGCG) presente no chá verde, por exemplo, que podem causa-la por inibição da sua atividade transcricional ou por inibição da expressão das proteínas FOS ou JUN no núcleo, que impedem o complexo de se ligar ao ADN (74).

O p53 é um gene supressor de tumor e fator de transcrição, responsável por regular o ciclo celular, a apoptose e a transdução do sinal. Esta proteína ativa genes, como o Bax, que levam à apoptose celular quando a célula está danificada (75). Com a mutação deste gene, o p53 perde a sua capacidade de se ligar ao ADN e de estimular a produção da proteína p21, que intervém na regulação do ciclo celular. Alguns compostos, como o

resveratrol e a curcumina, induzem a expressão de p53, que leva à apoptose de células potencialmente cancerígenas (74).

As proteínas STAT (*Signal transducer and activator of transcription*) são moléculas sinalizadoras, podendo ser ativadas por fosforilação através de recetores da JAK, de citocinas, de recetores acoplados a proteínas G ou de recetores de fatores de crescimento. São ainda ativados por recetores do fator de crescimento associado às plaquetas (75). Foram identificados sete tipos de STAT, sendo que a ativação das STAT3 e STAT5 está associado a diversos tipos de cancro, como o mieloma múltiplo, linfomas, leucemias e alguns tumores sólidos (73,74). A ativação destas proteínas leva à sobrevivência da célula e seu crescimento por ativação consequente de proteínas anti-apoptóticas, como a Bcl-2 e a Bcl-X<sub>L</sub>. Há também a associação entre estas proteínas e a ativação do gene VEGF, que leva ao aumento da angiogénese. Compostos naturais, como os do chá verde ou o partenólido suprimem a ativação das STAT, impedindo a sobrevivência de células cancerígenas (75).

Akt é uma cinase ativada por diversos fatores de crescimento e sobrevivência, que se encontra neste estado em alguns cancros. A sua ativação leva à ativação da via NF-κB e inibição da apoptose por inativação de fatores pró-apoptóticos como o Bad e Caspase-9, levando à sobrevivência da célula e sua proliferação. A inibição desta cinase por fitoquímicos presentes nas amoras negras, pela genisteína e diosgenina, por exemplo, leva a uma diminuição da incidência de cancro ativação regular da apoptose quando a célula não é viável (75).

A via OPG/RANK/RANKL está envolvida na remodelação óssea. RANKL, expresso pelos osteoblastos, vai ligar-se ao recetor RANK, presente nos osteoclastos e seus precursores, induzindo a sua ativação e consequente reabsorção óssea, produção de TRAP e expressão de proteases como a MMP-9. OPG funciona como bloqueador do RANKL, ligando-se este último ao OPG em vez de a RANK e regulando, assim, a reabsorção óssea. Em vários cancros ósseos ocorre uma desregulação desta via e aumento da expressão do MMP-9 por aumento da ligação do RANKL ao RANK, associado à metastização. A genisteína está associada a uma regulação positiva dos recetores OPG e diminuição do RANKL, inibindo a formação de osteoclastos e a sua atividade na metastização (74).

Como já abordado, o TNF- $\alpha$  é um fator pró-inflamatório e fator de crescimento envolvido no desenvolvimento tumoral e na síndrome caquexia-anorexia. Este fator, quando presente, ativa a via NF- $\kappa$ B, desencadeando a expressão genes pró-inflamatórios. Gingerol e polifenóis presentes no chá verde são exemplos de compostos que suprimem a atividade do TNF, prevenindo o aparecimento de tumores (75).

A inibição de enzimas de fase 1 e indução de enzimas de fase 2 é um importante mecanismo de quimioprevenção, pois permite bloquear a ativação de metabólitos cancerígenos, ativados normalmente por enzimas de fase 1, e permite a destoxificação de carcinogêneos, excretados após alterações de fase 2. Plantas crucíferas como as couves e brócolos contêm substâncias que têm esta ação (74).

As ciclooxigenases (COX) são responsáveis pela transformação do ácido araquidônico em prostaglandinas. A COX-1 é expressa em diversos tecidos, tendo uma ação fisiológica sobre os mesmos. A COX-2 encontra-se sobreexpressa em diversos câncros, sendo regulada por promotores de tumor, citocinas e fatores de crescimento, como o AP-1, NF-Kb e IL-6. Alimentos contendo compostos com capacidade de diminuir estes elementos terão a capacidade de regular a COX-2, diminuindo sua expressão e produção de prostaglandinas, associadas ao processo inflamatório do câncer. A lipooxigenase (LOX) tem uma ação semelhante à da COX, transformando o ácido araquidônico em leucotrienos, cuja produção excessiva está associada a diversos tipos de câncer. Polifenóis do chá preto e verde, por exemplo, estão associados à supressão da LOX, sendo por isso preventivos de neoplasias (75).

Fatores de crescimento tumoral, como o EGF, PDGF, FGF, TGF, interferon- $\gamma$ , IGF, CSF e interleucinas 1,2 e 6, são proteínas que ativam a proliferação e crescimento das células, ativando vias de sinalização celular como a Ras-MAPK. No câncer, estes fatores de crescimento contribuem para a invasão celular e supressão da apoptose, levando as células a multiplicar-se indiscriminadamente (74). Compostos naturais que impeçam a ligação destes fatores aos receptores ou que inibam as vias de sinalização celular impedem o processo de carcinogênese, como é o caso da curcumina e do resveratrol (75).

A metilação do ADN conduz ao silenciamento de genes supressores de tumor, não ocorrendo a sua transcrição. Vários genes estão sujeitos a hipermetilação, como é o caso de genes envolvidos na regulação do ciclo celular (p16, Rb), genes associados à

reparação do ADN (BRCA1, MGMT) e à apoptose (75). Compostos com capacidade de inibir a metilação ou reverter o seu efeito, como é o caso do EGCG, evitam o silenciamento dos supressores tumorais, levando à apoptose das células danificadas (74,75).

### *8.1.2. Alimentos quimiopreventivos do cancro e seus compostos*

O chá verde é um dos alimentos que contém compostos preventivos de neoplasias, tendo ação anticancerígena em diversos órgãos. O chá verde contém polifenóis, que impedem a mutagénese e proliferação celular, genotoxicidade e angiogénese. São quatro os principais compostos fenólicos presentes no chá verde que têm ação quimiopreventiva: galato de epigallocatequina (EGCG), epigallocatequina (EGC), galato de epicatequina (ECG), e epicatequina (EC) (Figura 5 – a). (75). Estes compostos têm uma ação antioxidante e quelante de metais, eliminando radicais livres associados ao processo cancerígeno. Um estudo em ratos, o consumo de 100 mg/kg de EGCG diminuiu o nível de peróxidos hepáticos em 50% e aumentou o nível de enzimas antioxidantes no fígado, quando comparado com o grupo de controlo. Em humanos, a suplementação com 500 mg/dia de catequinas durante 4 semanas diminuiu a percentagem de lipoproteínas de baixa densidade oxidadas presentes no plasma. Os compostos presentes no chá aumentam o metabolismo de fase 2 responsável pela excreção de alguns agentes cancerígenos. Num estudo realizado na China, pessoas com elevado risco de cancro pulmonar consumiram por dia 500 a 1000 mg de polifenóis presentes no chá verde, tendo sido verificada uma excreção urinária superior da aflotoxina B e de conjugados do ácido mercaptopúrico, compostos potencialmente cancerígenos (76). Os polifenóis presentes no chá diminuem a oxidação de ADN e a sua lesão consequente tanto em modelos animais como em humanos, sobretudo em indivíduos fumadores. Para além destes efeitos, estas substâncias podem elas próprias oxidar-se e produzir radicais livres, que em vez de causarem o cancro vão promover a apoptose. Os radicais livres resultantes podem ativar a via Nrf2 que desencadeia a ativação de enzimas antioxidantes (77). EGCG está também envolvido na inibição do fator de crescimento EGF, por inibição da cinase do recetor EGFR, inibindo a progressão da via de sinalização, e ainda por competir com o EGF na ligação ao recetor (76,77).

O licopeno, contido no tomate e melancia, é um carotenoide com ação preventiva do cancro (Figura 5 – b). Este composto tem uma ação antioxidante, protegendo o ADN da

lesão oxidativa causada por radicais livres. Para além desta ação, o licopeno está envolvido na modulação de proteínas do ciclo celular, na modulação de fatores de crescimento como o IGF, inibição da produção IL-6 e LOX (78). No estudo de duas *Cohorts* americanas, o licopeno mostrou-se o carotenoide cujo consumo mais diminui o risco de cancro do pulmão (79).

A curcumina, presente na família de plantas *Zingiberaceae* originárias da Ásia, é um composto anticancerígeno com ação sobre os radicais livres, sobre a promoção da apoptose em células danificadas, diminuição dos fatores inflamatórios e de crescimento (Figura 5 – c) (75). A curcumina induz ainda a metabolização de fase 2, levando à excreção de potenciais carcinogéneos. Em ratos machos, a curcumina induziu a ação da GST e quinina redutase, que neutralizaram substâncias carcinogéneas formadas por reação com radicais livres. A curcumina, apesar de eliminar radicais livres, também leva à sua formação, usando-os para induzir a apoptose, inibindo fatores antiapoptóticos como o Bcl-X<sub>L</sub> (80). Num estudo em doentes com Polipose Adenomatosa Familiar, a administração de 480 mg de curcumina e 20 mg de quercetina três vezes ao dia revelou a diminuição do número de pólipos e as suas dimensões em 4 dos 5 doentes ao fim de 3 meses de tratamento, sendo que o doente cujos resultados não foram satisfatórios não cumpriu o tratamento (81).

Resveratrol é um composto presente nas uvas e vinho tinto, tendo função protetora cardíaca e preventiva do cancro (Figura 5 – d). Para além da sua atividade antioxidante, o resveratrol possui atividade anti-inflamatória (75). Este composto tem atividade anti-tumoral em diversos órgãos, sendo uma molécula em exploração na prevenção de vários tipos de cancro como o cancro da mama, gastrointestinal e hepático. Em lesões pré-cancerígenas nos ductos mamários de ratos induzidas por DMBA, a administração de 10 ppm de resveratrol induziu uma redução da incidência das lesões e aumentou o período de latência de indução tumoral. Estes resultados devem-se à diminuição da ação da COX-2, diminuição da MMP-9 e supressão da NF-κB, associadas ao desenvolvimento de cancro. Em ratos com sobreexpressão dos genes HER-2/neu, a suplementação com resveratrol levou ao atraso no desenvolvimento de tumores mamários. A administração de 200 µg/kg/dia de resveratrol em ratos com tumores induzidos por AOM diminuiu o número de criptas aberrantes. A administração de 10 a 50 ppm de resveratrol em ratos Donryu implantados com genes de hepatoma ascítico AH109A demonstrou uma diminuição do crescimento do tumor hepático e da metastização (82).

As isoflavonas de soja, como a genisteína, daidzeína e gliciteína, têm efeito protetor, sendo que o seu consumo está relacionado com a diminuição de risco de cancro da mama, próstata e endométrio (Figura 5 – e). Estas moléculas têm uma potente ação anti-inflamatória e antioxidante, tendo também uma ação sobre o metabolismo do estrogénio associado aos cancros ginecológicos (75). As isoflavonas são consideradas fitoestrogénios, ligando-se aos recetores de estrogénio, podendo ter ação agonista e levando à proliferação celular ou ter ação antagonista, inibindo o crescimento celular. A sua ação é dependente da concentração de isoflavonas consumida, possuindo ação antagonista em concentrações superiores a 5µM. Concentrações de 50µM de genisteína têm ação inibitória sobre a via NF-κB, induzindo a apoptose. O consumo de isoflavonas de soja na dieta Japonesa e Chinesa leva a um menor risco de cancros dependentes de hormonas, sendo que japoneses e chineses que imigram e adotam uma alimentação semelhante à ocidental deixam de estar protegidos (83).

As crucíferas, como as couves-de-bruxelas, couve, couve-flor e nabo, contêm isotiocianatos (ITCs) (Figura 5 – f). Estes compostos induzem as enzimas de fase 2, que conduzem à eliminação de substâncias potencialmente cancerígenas, e inibem a ativação de carcinogéneos pelo citocromo P450. Para além destes efeitos, vários ITCs inibem o crescimento celular e impedem a progressão do ciclo celular, produzindo radicais livres que conduzem à apoptose (72). O consumo de 250g/dia de brócolos e couves-de-bruxelas aumenta a excreção de um carcinogéneo presente na carne bem-passada, a 2-amino-1-metil-6-fenilimidazo[4,5-b]piridina, associado ao cancro colorretal. Um estudo holandês verificou que homens e mulheres com consumo médio de 58g/dia de crucíferas tinham menor probabilidade de desenvolver cancro no cólon do que pessoas com baixo consumo de crucíferas (inferior a 11g/dia) (84).



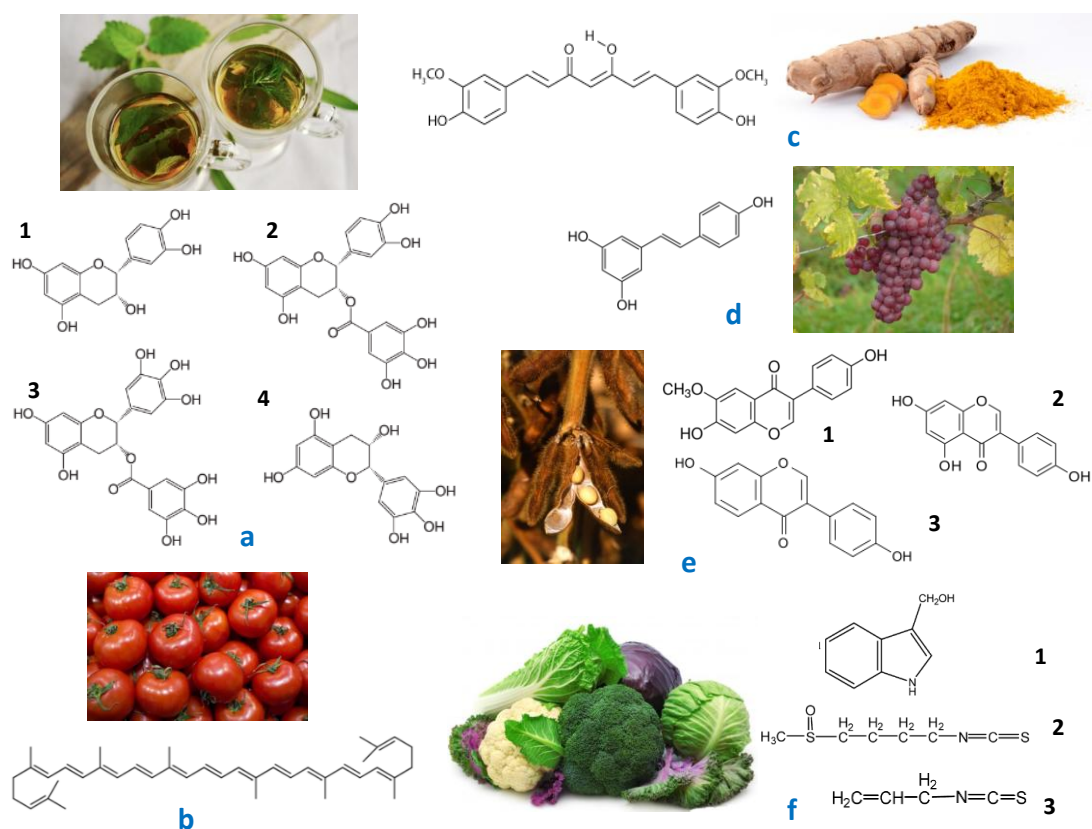


Figura 5: Algumas frutas e vegetais com compostos quimiopreventivos. a) Chá verde: 1- Epicatequina (EC); 2- Epicatequina-3-galato (ECG); 3 - Epigalocatequina (EGC); 4 - Epigalocatequina-3-galato (EGCG); b) Tomate: Licopeno; c) Açafrão: Curcumina; d) Uvas – Resveratrol; e) Soja: 1 – Gliciteína; 2 – Genisteína; 3 – Daidzeína; f) Crucíferas: 1 – Indol-3-Carbinol; 2 – Glucorafanina; 3 – Alil-Isotiocianato.

## 8.2. Prevenção de recidivas

O surgimento de recidivas após o tratamento do cancro primário é uma preocupação para doentes, familiares e médicos, no entanto a informação sobre a dieta e exercício como fator preventivo e melhoria da sobrevivência é limitada, sendo necessária maior investigação sobre a forma como estes elementos podem influenciar o prognóstico do doente. Devido a esta limitação, as recomendações alimentares dadas aos sobreviventes de doença oncológica têm por base literatura sobre a prevenção de neoplasias primárias, sendo adotadas medidas similares às observadas em neoplasias primárias, como o aumento do consumo de frutos e legumes e a redução do consumo de gorduras (85). As *guidelines* da ACS são regularmente seguidas por sobreviventes (86).

A redução de gorduras na alimentação está sobretudo associada à prevenção de cancro da mama, próstata e colorretal. O consumo de gordura animal em excesso, mais do que a gordura vegetal, está associado ao aparecimento destas neoplasias, sendo

recomendável a limitação do consumo de carnes vermelhas por terem maior quantidade de gordura e de alimentos de origem animal, como a manteiga (86). Diversos estudos têm associado o risco de recorrência de cancro da mama a uma dieta rica em gorduras. Foram realizados dois grandes estudos em mulheres que tiveram cancro da mama, de forma a determinar se a alimentação influenciaria a recorrência da neoplasia. No WINS, foi testada uma dieta pobre em gorduras, sendo que no WHEL, para além da dieta pobre em gorduras foi adicionado o consumo elevado de fruta e vegetais (87)

No estudo WINS foram incluídas 2437 mulheres entre os 48 e 79 anos com carcinoma da mama ressecado, que tivessem previamente um consumo de mais de 20% de gorduras. Foi adotada uma dieta com 15% de gorduras por 975 mulheres, mantendo um consumo de calorias adequado. O grupo de controlo, com 1462 mulheres, teve apenas *guidelines* escritas sobre a sua dieta. Após 5 anos de *follow-up*, verificou-se que o grupo submetido a dieta pobre em gorduras tinha uma redução do risco de recorrência de 24% em relação ao grupo de controlo. Ocorreu também uma diminuição do peso corporal no grupo intervencionado, com redução média de 2,5 kg (88).

No estudo WHEL participaram 3088 mulheres, sendo divididas em dois grupos: o grupo intervencionado recebeu um programa de acompanhamento telefónico complementado por *newsletters* e aulas de culinária, sendo promovido o consumo de 5 porções de vegetais e 500 ml de sumo de vegetais por dia, 3 peças de fruta, 30g de fibra e consumo de calorias sob a forma de gorduras entre os 15 e 20%; e o grupo de controlo, que apenas recebeu *guidelines* escritas sobre o consumo de 5 vegetais por dia. Durante 4 anos de acompanhamento, o grupo intervencionado teve um maior consumo de fruta, legumes e fibra, e menor consumo de gorduras do que o grupo de controlo. No entanto, a ocorrência de recorrências foi estatisticamente similar nos dois grupos (16,7% no grupo intervencionado e 16,9% no grupo de controlo), não sendo significativo o efeito da dieta rica em vegetais e pobre em gordura nestes cancros (89). Em *follow-up* a doentes do WHEL, verificou-se que sobreviventes sem afrontamentos no grupo intervencionado tinham 31% menos recorrência de cancro do que mulheres sem afrontamentos no grupo de controlo, sendo a redução ainda maior, de 47%, em mulheres pós-menopausa. Como a ausência de afrontamentos está associada a maiores níveis de estrogénio, as mulheres que não têm afrontamentos são um grupo de risco de recorrência, tendo o aumento do consumo de frutas, vegetais e fibras e redução do consumo de gorduras um efeito positivo no grupo (87).

Para além da redução das gorduras, verifica-se que o consumo aumentado de frutas e legumes parece ter um efeito positivo no cancro da mama, tendo também efeito sobre a prevenção de recorrências no cancro colorretal e do pulmão (87). Num estudo em 1089 doentes com cancro do cólon em estágio III, foram determinados dois padrões alimentares: uma dieta preventiva rica em vegetais e fruta e com maior consumo de peixe e carnes brancas e uma dieta mais Ocidental, rica em gorduras, carne e farinhas refinadas. Durante os 5 anos de *follow-up*, foi monitorizada a ocorrência de recorrências e quais os hábitos alimentares dos doentes, sendo os indivíduos incluídos em quintis consoante a sua alimentação, da ingestão com padrão menos Ocidental para a alimentação com padrão mais semelhante ao Ocidental. Verificou-se que o grupo com dieta mais similar à Ocidental tem maior risco de recorrência e mortalidade, tendo um *Hazard Ratio* ajustado (AHR) de 3,25 na recorrência quando comparado com o quintil com dieta menos Ocidental e um AHR de 2,85 na mortalidade (90).

O consumo de alimentos associados à prevenção de certos tipos de cancro pode ser também uma mais-valia na prevenção de recidivas. No caso do cancro da mama, a ação das isoflavonas de soja sobre a ocorrência de recidivas tem sido estudada. Num estudo que analisou 9514 sobreviventes do cancro da mama de duas *cohorts* americanas e uma *cohort* chinesa, as doentes analisadas foram divididas em decis, consoante o seu consumo de isoflavonas de soja. O consumo igual ou superior a 10 mg de isoflavonas por dia foi associado a uma redução estatisticamente significativa de recorrência de cancro. As mulheres no decil com maior consumo de isoflavonas tiveram uma redução de 36% da recorrência de cancro em relação às mulheres do decil com menor consumo e uma redução de 29% no risco de mortalidade por cancro da mama. Na estratificação por estado de recetores de estrogénio no cancro, as mulheres com cancro ER-negativo tiveram uma relação inversa entre o consumo de isoflavonas de soja e a recorrência de cancro, enquanto no cancro ER-positivo essa relação não se verificou. Houve ainda uma associação inversa entre o consumo de isoflavonas e a recorrência de cancro em doentes a tomar tamoxifeno e não foi significativa a interação entre as isoflavonas e o tamoxifeno (90).

## **9. Comparação entre a nutrição em vários tipos de cancro: ginecológico e da mama, gastrointestinal e pele**

O estado nutricional do doente oncológico está dependente de vários fatores como o estágio e duração da doença, a sua localização, o tipo de tratamento, possíveis efeitos secundários do tratamento e a ingestão de proteínas e energia. Apesar do surgimento de malnutrição estar mais intimamente relacionado com o estágio da doença (91), a localização do tumor é também um fator importante, sendo mais comum a malnutrição em câncros gastrointestinais, da cabeça e pescoço e do pulmão (3,19). A localização tumoral está, por sua vez, relacionada com sintomas que podem condicionar o consumo de alimentos por parte do doente oncológico, conduzindo à deterioração do seu estado de saúde e contribuindo para a malnutrição (25).

Os doentes com cancro gastrointestinal são uns dos mais afetados por malnutrição. No estudo de *Bozzetti et al.* (92) averiguou-se o impacto do tipo e localização do cancro, do estágio e do tratamento (radioterapia ou quimioterapia) no estado nutricional dos doentes. Foram analisados 321 doentes, sendo que 280 tinham cancro e os restantes eram dos grupos de controlo, não tendo a doença. Os doentes com cancro foram divididos em dois grupos: o grupo GE que incluía doentes com cancro do estômago e esófago, e o grupo não-GE onde se incluíam doentes com cancro do cólon e reto, cabeça e pescoço, da mama e cérvix, testículo e pulmão. Os grupos só foram formados depois de se verificar que não existiam diferenças estatísticas significativas entre os diferentes tipos de cancro. O grupo de controlo incluiu 34 doentes submetidos a cirurgia. O grupo de controlo GE continha doentes com problemas de estômago e esófago, de forma a comparar com o grupo GE. Neste estudo concluiu-se que os doentes incluídos no grupo GE tiveram depleção nos parâmetros analisados para determinar o estado nutricional do doente: peso corporal, colinesterase, albumina sérica, proteínas totais e prega do tríceps, enquanto no grupo não-GE a alteração não foi tão significativa. Verificou-se que no início da doença só os doentes GE estavam malnutridos, sobretudo devido à dificuldade mecânica de se alimentarem. Com o avanço do estágio, a malnutrição progrediu nos doentes GE, mas chegou também aos doentes não-GE, no entanto de forma menos brusca (92).

Como vimos com o cancro gastrointestinal, sintomas que impeçam o consumo adequado de alimentos podem aumentar a probabilidade de desenvolver malnutrição.

De forma a perceber quais os sintomas associados a malnutrição e em que tipo de cancros estes são mais prevalentes, o estudo de *Grosvenor et al.* (25) acompanhou 254 doentes durante 3 anos. O estudo incluiu a determinação do estado nutricional e um questionário para aferir quais os sintomas que os doentes tinham que pudessem estar associados à perda de peso. Os sintomas dividiam-se em gastrointestinais como diarreia, obstipação, náuseas, vómitos, dor abdominal, volume abdominal, dificuldade a deglutir e intolerância à lactose, e orofaríngeos como xerostomia, dor bucal, alterações do paladar, dificuldade a mastigar e problemas com a dentição. Os sintomas mais comuns foram o volume abdominal, alterações do paladar, obstipação, xerostomia, náuseas e vómitos, sendo que a sua frequência foi maior nos doentes com perda de peso superior a 5% do seu peso normal. Os sintomas orofaríngeos foram mais comuns nos doentes com cancro da cabeça e pescoço e os sintomas gastrointestinais foram mais comuns nos doentes com cancro gastrointestinal, sendo os doentes deste tipo de cancro mais afetados pela perda de peso. Os doentes com outros tipos de cancro analisados são também em grande medida afetados por sintomas gastrointestinais e orofaríngeos, mesmo na ausência de tratamento com radioterapia ou quimioterapia, tendo estes sintomas crónicos associados à doença um papel importante na perda de peso. No caso do cancro do cólon, a perda de peso não é tão frequente quanto no cancro gastrointestinal, não sendo também tão comuns os sintomas (25).

Com estes dois estudos conseguimos concluir que os doentes com cancro gastrointestinal são muito afetados por sintomas associados à localização do tumor e próprios da doença em qualquer localização, que provocam perda de peso e degradam o seu estado nutricional. Estes são, por isso, uns dos doentes mais suscetíveis de sofrer de malnutrição. Dentro dos cancros que afetam o sistema gastrointestinal, os cancros do esófago e estômago provocam mais comumente perda de peso do que os cancros do cólon e reto, por exemplo. Isso pode dever-se ao facto dos sintomas gastrointestinais se fazerem sentir mais nos primeiros, impedindo a sua correta alimentação e manutenção do seu estado nutricional.

Os cancros ginecológicos e cancro da mama são uma importante causa de morbilidade e mortalidade nas mulheres. Em 2012 o cancro da mama causou 500 mil mortes, sendo o cancro mais comum nas mulheres de 140 países. Os cancros da cérvix, do endométrio e do ovário são os quartos, sextos e sétimos cancros mais comuns nas mulheres, respetivamente (1). O estudo de *Laky et al.* (93) averiguou o estado nutricional de 145

mulheres com cancro ginecológico através do método PG-SGA. Das mulheres seguidas, 80% foram classificadas como bem nutridas e 20% foram classificadas como moderadamente malnutridas, sendo que nenhuma foi classificada como severamente malnutrida. Verificou-se que as doentes com cancro do ovário tinham valores superiores no PG-SGA, tendo 67% sido classificadas como moderadamente malnutridas. Comparativamente com os outros cancros incluídos no estudo, as doentes com cancro do ovário tinham 19 vezes mais probabilidade de ser classificadas como moderadamente malnutridas. Através deste estudo conclui-se que a malnutrição nos cancros ginecológicos pode ser um problema, sobretudo no cancro do ovário (93). Num estudo realizado por *Zorlini et.al* (94) que incluiu doentes 250 com cancro ginecológico e da mama, tendo sido avaliado o seu estado nutricional através de SGA e IMC. No estudo 24% das doentes foram classificadas como malnutridas com o método SGA, sendo que através do IMC, 34% foram classificadas como bem nutridas, 3,2% com nutrição moderada, 0,4% moderadamente malnutridas, 41,2% com excesso de peso e 21,2% eram obesas. No método SGA, as doentes com cancro uterino foram as mais afetadas por malnutrição, ao contrário do que foi apontado por *Laky*: ocorreu malnutrição em 57,1% das doentes com cancro uterino, 28,6% nos cancros do ovário e ou vulva, 24,3% no cancro da mama e 14,9% no cancro da mama (94).

O cancro de pele divide-se em vários tipos, sendo os mais comuns o melanoma, o carcinoma das células escamosas e cancro das células basais, sendo o melanoma o tipo de cancro de pele mais agressivo e responsável por maior morbidade e mortalidade. Em 2012 registaram-se 232 mil novos casos de melanoma e 55 mil mortes causadas por este tipo de cancro, tendo uma taxa de mortalidade relativamente baixa devido ao prognóstico relativamente favorável (1). Relativamente aos casos de malnutrição em doentes com cancro de pele, estes são mais comuns no melanoma, no entanto manifestam-se sobretudo quando é apresentada metastização (95,96). Não são muitos os dados relativamente a incidência de malnutrição em doentes com melanoma, provavelmente devido ao facto de não ser comum a sua ocorrência, exceto quando o cancro já apresenta metástases, algumas das quais podem afetar órgãos que condicionem a alimentação dos doentes e possam comprometer o seu estado nutricional.

Concluindo, a malnutrição é mais comum nos cancros no sistema gastrointestinal, sobretudo no esófago e estômago, uma vez que estes condicionam a correta alimentação dos doentes. O cancro da mama possui casos significativos de malnutrição, não sendo

tão frequentes como os casos do cancro gastrointestinal. Num estudo feito na Coreia do Sul que envolveu mais de 8000 doentes, foi determinado o seu estado nutricional, de forma a verificar quais os fatores de risco de malnutrição consoante a localização do cancro e o seu estágio. Neste estudo verificou-se, mais uma vez, que os indivíduos com cancro do estômago são dos mais afetados pela malnutrição, sendo que no cancro da mama não é tão frequente a sua ocorrência (97). No caso dos cancros de pele, a ocorrência de malnutrição não está devidamente documentada, estando apenas demonstrada a sua ocorrência em doentes com cancro metastático.

## **10. O papel do farmacêutico no aconselhamento do doente oncológico**

O farmacêutico, enquanto profissional de saúde, tem um papel muito ativo no aconselhamento e acompanhamento do doente oncológico, quer a nível hospitalar, quer a nível de Farmácia Comunitária.

A nível hospitalar, o doente oncológico é acompanhado por Equipas de Suporte Nutricional, constituídas por diversos profissionais de saúde que colaboram para a manutenção do seu estado nutricional e qualidade de vida, sendo o farmacêutico parte integrante desta equipa multidisciplinar. Os Profissionais de Suporte Nutricional são então os profissionais de saúde dedicados ao apoio aos doentes com necessidades nutricionais especiais, que inclui doentes geriátricos, pediátricos e oncológicos. Estes Profissionais são especialistas na alimentação dos doentes, fornecendo e gerindo a nutrição entérica e parentérica de forma correta e adaptada às necessidades do doente, diminuindo complicações associadas a estas formas de alimentação. A responsabilidade de um farmacêutico especializado no Suporte Nutricional recai sobre a preparação das fórmulas de nutrição parentérica prescritas aos doentes, assim como a assistência direta em caso de complicação (98). Os farmacêuticos são ainda responsáveis por gerir um programa especializado de suporte nutricional, em que monitorizam os parâmetros bioquímicos do doente de forma a determinar o seu estado nutricional e quais os ajustes que devem ser feitos à sua alimentação, avaliam possíveis interações entre os nutrientes e os medicamentos, estudam a compatibilidade entre os medicamentos e a forma de nutrição, incluindo as alterações necessárias à administração dos medicamentos por via entérica ou parentérica e contribuem para a educação dos profissionais de saúde sobre a que é feito nas Equipas de Suporte Nutricional (Tabela 5) (99).

Tabela 5: Responsabilidades do farmacêutico na Equipe de Suporte Nutricional. Adaptado de Strausburg (99)

### Responsabilidade dos farmacêuticos na Equipe de Suporte Nutricional

1. Participar nas rondas da equipa pelos doentes, mantendo uma lista completa dos doentes a fazer NE e NP.
2. Assistir os membros da equipa na identificação de doentes em risco de malnutrição ou candidatos a Suporte Nutricional, consoante as *guidelines* da instituição.
3. Assistir a equipa na elaboração de planos específicos de Suporte Nutricional.
4. Avaliar e gerir as interações medicamento-nutriente.
5. Avaliar os fluidos IV quanto às necessidades eletrolíticas e de fluídos de cada doente.
6. Avaliar dados laboratoriais, sobretudo de parâmetros utilizados na avaliação da segurança e eficácia do SN e as interações dos fármacos nestes parâmetros.
7. Transmitir informação sobre a compatibilidade dos medicamentos com as formulações de NP e NE.
8. Dar parecer sobre a adequação da administração de medicamentos por via gástrica ou jejunal, com base na dissolução, absorção e características do medicamento.
9. Documentar no historial do doente as intervenções feitas no Suporte Nutricional.
10. Servir como ligação entre a equipa e os farmacêuticos que elaboram as formulações de NP.
11. Participar na educação de internos, residentes e outros profissionais hospitalares quando ao Suporte Nutricional e às funções da Equipa de Suporte Nutricional.
12. Participar no ensino dos doentes e famílias quanto a aspetos do Suporte Nutricional Domiciliário, incluindo as condições de armazenamento e utilização dos produtos, a adição de vitaminas e outros aditivos à NP e a inspeção visual da estabilidade de misturas 3 em 1.
13. Identificar problemas nas prescrições e preparações de NP e iniciar planos e procedimentos contra os mesmos. Trabalhar com o supervisor de Misturas IV para desenvolver métodos custo-efetivos e que diminuam o tempo de preparação e administração de NP.
14. Participar na avaliação dos produtos parentéricos, servindo como fonte de informação sobre os custos dos produtos e a sua relação custo-efetividade.
15. Ajudar na elaboração do formulário de pedido de NE e NP e na revisão de *guidelines* e procedimentos feitos pela Equipa de SN.
16. Manter-se atualizado quanto aos produtos, tecnologias e métodos utilizados no Suporte Nutricional através da leitura de literatura apropriada.

Apesar da formação de Equipas de Suporte Nutricional ser vantajosa para os doentes por serem seguidos por profissionais com *backgrounds* diferentes e complementares, a realidade é que muitos hospitais não têm este tipo de equipas. Devido à limitação nos custos e à falta de profissionais, os hospitais procuram farmacêuticos com conhecimento geral e treino multidisciplinar para que possam cumprir funções em várias áreas. Os farmacêuticos hospitalares são, então, responsáveis por dar apoio no Suporte Nutricional do doente, mesmo não existindo um profissional especializado



neste domínio. Apesar de permitir limitar custos e integrar o pessoal da Farmácia Hospital no acompanhamento, tem a desvantagem do conhecimento geral não ser suficiente para a resolução de todos os casos e o facto de existirem diversas pessoas encarregues pode levar a ineficiência no contacto com outros profissionais de saúde. O farmacêutico hospitalar pode também dar assistência aos cuidadores quando a alimentação parentérica passa a ser feita no domicílio do doente, transmitindo conhecimento sobre a administração das formulações parentéricas e sobre o seu armazenamento (99).

Na Farmácia Comunitária, o farmacêutico tem um contacto direto mas limitado em termos temporais com o doente, sendo muitas vezes o próprio doente que procura o farmacêutico para pedir conselhos relativamente à sua alimentação e sintomatologia associada ao tratamento que possa condicionar a sua correta nutrição. Em muitos casos, os doentes não têm acompanhamento nutricional, sendo que muitos apresentam problemas nutricionais relacionados com a doença ou com o seu tratamento. O farmacêutico pode ter um papel ativo na deteção de doentes oncológicos em risco de malnutrição desde o diagnóstico do cancro até ao seguimento e tratamento (100). Com a deteção de doentes com problemas nutricionais, o farmacêutico pode alertar o doente e os seus cuidadores para a necessidade de acompanhamento nutricional, podendo também comunicar com o médico responsável pelo seguimento do doente (101). Mesmo antes do doente recorrer a profissionais especializados, o farmacêutico pode dar alguns conselhos relativamente ao tipo de alimentação que o doente oncológico deve ter. O farmacêutico pode ainda ter um papel muito importante no aconselhamento de suplementos alimentares, quer prescritos pelos médicos ou nutricionistas que acompanham o doente, quer por iniciativa própria do doente. A Farmácia Comunitária possuiu um leque alargado de alimentos enriquecidos adaptados à alimentação de doentes oncológicos. O farmacêutico deve, tendo em conta a prescrição do médico e a informação recolhida sobre as necessidades alimentares do doente, aconselhar alimentos enriquecidos que permitam complementar a sua alimentação e que sejam facilmente consumidos. Na área dos suplementos alimentares, muitas vezes procurados espontaneamente pelos doentes para combater a perda de peso, o farmacêutico deve recomendar suplementos que não interajam com a medicação do doente e o tratamento antineoplásico, dando indicações de como deve ser feita a toma para otimizar o seu potencial efeito, devendo para isso conhecer a medicação habitual do doente. É também

da sua competência alertar para as condições de armazenamento dos suplementos e alimentos enriquecidos, para que estes sejam consumidos em perfeitas condições (100). O estado clínico do doente deve ser conhecido, devendo ter informação sobre outras doenças de que o indivíduo padeça e de possíveis dificuldades na ingestão, deglutição e absorção intestinal. Outro fator importante na determinação dos suplementos alimentares adequados é capacidade financeira do doente, sendo muitas vezes um fator limitante para o cumprimento do aconselhamento nutricional (101). Outra importante componente da atuação do farmacêutico no apoio ao doente oncológico é a intervenção sobre a gestão dos sintomas gastrointestinais, muitas vezes causados pelo tratamento. Muitos doentes surgem na farmácia com queixas como diarreia, obstipação, náuseas, vômitos e sensação de enfartamento, que condicionam a sua alimentação. O farmacêutico pode aconselhar medicamentos não sujeitos a receita médica que possam aliviar estes sintomas, assim como podem recomendar medidas não farmacológicas. Nos medicamentos prescritos pelo médico para este fim, o farmacêutico deve alertar para possíveis efeitos secundários e deve informar o doente acerca da forma de tomar correta destes medicamentos (102).

O farmacêutico é um profissional de saúde com competências diferenciadoras na área do medicamento, da alimentação entérica e parentérica, que permitem uma atuação ativa no aconselhamento do doente, quer em ambiente hospitalar, quer em ambiente comunitário. Sendo dos profissionais com que o doente mais contacta antes e depois do diagnóstico, a vantagem da proximidade leva a que o doente recorra ao farmacêutico muitas vezes antes de recorrer a outros profissionais de saúde. Este contacto mais direto permite-nos poder encaminhar o doente para profissionais mais especializados, nunca antes de dar algumas recomendações básicas relativamente à alimentação que o doente deve seguir para melhorar o seu estado nutricional.

## 11. Conclusões

A doença oncológica é uma das principais causas de mortalidade e morbidade, sendo que muitos dos doentes são também afetados por malnutrição.

Este problema é causado pelo tumor, pela sua invasão do hospedeiro e pelo tratamento utilizado para o combater, induzindo alterações metabólicas e no consumo de alimentos que afetam o estado nutricional do indivíduo. Em casos mais severos de malnutrição, esta pode evoluir para um quadro de caquexia-anorexia, uma síndrome multifatorial que causa uma perda acentuada de peso e agrava grandemente a QdV e sobrevivência do doente.

Uma vez que a malnutrição pode debilitar o doente oncológico, é importante avaliar e acompanhar a sua condição nutricional. O acompanhamento nutricional por profissionais de saúde especializados, incluindo o farmacêutico, conduz a uma melhoria ou manutenção do estado nutricional do doente, adaptando a alimentação às necessidades de cada indivíduo com a introdução de suplementos, agentes farmacológicos, Nutrição Entérica e Nutrição Parentérica.

O farmacêutico tem uma importante missão quer a nível hospitalar, quer a nível da Farmácia Comunitária.

O farmacêutico hospitalar, enquanto parte da equipa que acompanha o doente oncológico, tem conhecimento importante na preparação e conservação de formulações de Nutrição Entérica e Parentérica. Para além disso, o farmacêutico pode ainda informar acerca de possíveis agentes farmacológicos que possam atenuar a sintomatologia gastrointestinal que muitas vezes afeta os doentes oncológicos. A formação especializada de farmacêuticos na área do aconselhamento nutricional e a integração em Equipas de Suporte Nutricional já é uma realidade em alguns países, no entanto em Portugal existem ainda algumas limitações que não permitem a total implementação destas equipas, muitas vezes devido às limitações nos recursos humanos causadas por restrições financeiras. Existe, portanto, ainda um longo caminho a percorrer a nível hospitalar, no sentido de promover uma maior integração do farmacêutico hospitalar no acompanhamento nutricional do doente, colaborando de perto com outros profissionais de saúde de forma a promover o bem-estar do doente oncológico.

Na Farmácia Comunitária existe um acompanhamento dos doentes oncológicos em ambulatório, sendo que os doentes e os seus familiares muitas vezes recorrem à farmácia para os aconselharem quando o doente experiencia o surgimento de sintomas que diminuem a sua ingestão de alimentos. O farmacêutico comunitário deve estar preparado para aconselhar o doente, sendo necessária a formação acerca dos suplementos alimentares e fármacos disponíveis, encaminhando-o simultaneamente para um especialista. Pode ainda recomendar algumas alterações alimentares que melhorem eventual sintomatologia.

A nutrição em Oncologia, para além de ter um papel importante na melhoria da qualidade de vida do doente, pode ser também um fator preventivo do cancro e das suas recidivas. Existem diversos alimentos, sobretudo vegetais, com resultados promissores na prevenção da doença, sendo no entanto necessários mais estudos que possam confirmar o seu potencial efeito.

A nutrição e o estado nutricional do doente oncológico constituem fatores de prognóstico relevantes, que condicionam a eficácia do tratamento, a sua qualidade de vida e a sua sobrevivência, sendo também fatores protetores ou causadores de doença consoante a dieta seguida pelo indivíduo.

## Referências Bibliográficas

1. Stewart BW, Wild CP. World cancer report 2014. World Heal Organ [Internet]. 2014;1–2. Disponível em: <http://www.videnza.org/wp-content/uploads/World-Cancer-Report-2014.pdf>
2. Marín Caro MM, Laviano A, Pichard C. Nutritional intervention and quality of life in adult oncology patients. *Clin Nutr.* 2007;26(3):289–301.
3. Capra S, Ferguson M, Ried K. Cancer: Impact of Nutrition Intervention Outcome - Nutrition Issues for Patients. *Nutrition.* 2001;17(9):769–72.
4. Van Cutsem E, Arends J. The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs.* 2005;9(SUPPL. 2).
5. Nitenberg G, Raynard B. Nutritional support of the cancer patient: Issues and dilemmas. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2000;34(3):137–68.
6. Almeida CA, Barry SA. Cancer: Basic Science and Clinical Aspects [Internet]. Wiley; 2011. Disponível em: <https://books.google.pt/books?id=j0RV27loexoC>
7. Ruddon RW. Cancer Biology [Internet]. New York: Oxford University Press, USA; 2007. 3-12 p. Disponível em: <https://books.google.pt/books?id=PymZ1ORk0TcC>
8. WHO. Cancer [Internet]. WHO. 2017 [cited 2017 May 6]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>
9. Panno J. Cancer: The Role of Genes, Lifestyle, and Environment [Internet]. Facts On File, Incorporated; 2005. (Facts on File science library). Disponível em: <https://books.google.pt/books?id=Im1brI9098YC>
10. NIH. Types of Cancer Treatment [Internet]. 2017 [cited 2017 May 7]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types>
11. Price P, Sikora K, Illidge T. Treatment of Cancer Fifth Edition [Internet]. CRC Press; 2008. Disponível em: <https://books.google.pt/books?id=NSPSBQAAQBAJ>
12. ACS. How Surgery is Used in Cancer [Internet]. ACS. 2016 [cited 2017 May 20]. Disponível em: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/surgery/how-surgery-is-used-for-cancer.html>
13. ACS. Radiation Therapy Basics [Internet]. ACS. 2017 [cited 2017 May 20]. Disponível em: <https://www.cancer.org/content/cancer/en/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/radiation/basics.html>
14. ACS. Coping With Radiation Treatment [Internet]. ACS. 2017 [cited 2017 May 20]. Disponível em: <https://www.cancer.org/content/cancer/en/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/radiation/coping.html>

15. ACS. How Is Chemotherapy Used to Treat Cancer? [Internet]. ACS. 2016 [cited 2017 May 20]. Disponível em: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/chemotherapy/how-is-chemotherapy-used-to-treat-cancer.html>
16. ACS. How Chemotherapy Drugs Work [Internet]. ACS. 2016 [cited 2017 May 20]. Disponível em: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/chemotherapy/how-chemotherapy-drugs-work.html>
17. NIH. Chemotherapy [Internet]. NIH. 2015 [cited 2017 May 20]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/chemotherapy>
18. Argilés JM. Cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs*. 2005;9(SUPPL. 2).
19. Nicolini A, Ferrari P, Masoni MC, Fini M, Pagani S, Giampietro O, et al. Malnutrition, anorexia and cachexia in cancer patients: A mini-review on pathogenesis and treatment. *Biomed Pharmacother* [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2013;67(8):807–17. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2013.08.005>
20. Knox LS, Crosby LO, Feurer ID, Buzby GP, Miller CL, Mullen JL. Energy expenditure in malnourished cancer patients. *Ann Surg*. 1983;197(2):152–62.
21. Nguyen TYV, Batterham MJ, Edwards C. Comparison of Resting Energy Expenditure between Cancer Subjects and Healthy Controls: A Meta-Analysis. *Nutr Cancer*. 2016;68(3).
22. Argilés JM, Busquets S, García-Martínez C, López-Soriano FJ. Mediators involved in the cancer anorexia-cachexia syndrome: Past, present, and future. *Nutrition*. 2005;21(9):977–85.
23. Carvalho G De, Camilo ME, Ravasco P. Qual a relevância da nutrição em oncologia? *Acta Med Port*. 2011;24 (Suplem:1041–50).
24. DB R, Mor V. Nausea and vomiting in terminal cancer patients. *Arch Intern Med* [Internet]. 1986 Oct 1;146(10):2021–3. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1986.00360220187030>
25. Grosvenor M, Bulcavage R, Chlebowski M. Symptoms Potentially Influencing Weight loss in a cancer population. *Issue Cancer Cancer* [Internet]. 1989;63(2):330–4. Disponível em: [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142\(19890115\)63:2%3C330::AID-CNCR2820630221%3E3.0.CO;2-U/abstract](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142(19890115)63:2%3C330::AID-CNCR2820630221%3E3.0.CO;2-U/abstract)
26. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr* [Internet]. Elsevier Ltd; 2017;36(1):11–48. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.015>
27. Leuenberger M, Kurmann S, Stanga Z. Nutritional screening tools in daily clinical practice: The focus on cancer. *Support Care Cancer*. 2010;18(SUPPL. 2).
28. BAPEN. The Malnutrition Universal Screening Tool (MUST). 2003.

29. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr*. 2003;22(4):415–21.
30. Guigoz Y, Vellas B. The Mini Nutritional Assessment (MNA) for grading the nutritional state of elderly patients: presentation of the MNA, history and validation. *Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme*. 1999;1(2):3-11-12.
31. Detsky A, McLaughlin, Baker J, Johnston N, Whittaker S, Mendelson R, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *J Parenter Enter Nutr* [Internet]. 1987;11(1):8–13. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/014860718701100108>
32. Bauer J, Capra S, Ferguson M. Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2002;56(8):779–85. Disponível em: <http://www.nature.com/doi/10.1038/sj.ejcn.1601412>
33. Muliawati Y, Haroen H, Rotty LW a. Cancer anorexia - cachexia syndrome. *Acta Med Indones*. 2012;44(2):154–62.
34. Fearon K, Arends J, Baracos V. Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2012;10(2):90–9. Disponível em: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrclinonc.2012.209>
35. Oberholzer R, Hopkinson JB, Baumann K, Omlin A, Kaasa S, Fearon KC, et al. Psychosocial effects of cancer cachexia: a systematic literature search and qualitative analysis. *J Pain Symptom Manage*. United States; 2013 Jul;46(1):77–95.
36. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME. Cancer: disease and nutrition are key determinants of patients' quality of life. *Support care cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. Germany; 2004 Apr;12(4):246–52.
37. Fearon KC, Voss AC, Hustead DS. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr*. United States; 2006 Jun;83(6):1345–50.
38. Fabbro E Del, Fearon K, Strasser F. Cancer cachexia : mechanisms and progress in treatment. 2016. 25-36-58 p.
39. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med*. United States; 1980 Oct;69(4):491–7.
40. Kimura M, Naito T, Kenmotsu H, Taira T, Wakuda K, Oyakawa T, et al. Prognostic impact of cancer cachexia in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Support care cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. Germany; 2015 Jun;23(6):1699–708.
41. Wesseltoft-Rao N, Hjermsstad MJ, Ikdahl T, Dajani O, Ulven SM, Iversen PO, et al. Comparing Two Classifications of Cancer Cachexia and Their Association with Survival in Patients with Unresected Pancreatic Cancer. *Nutr Cancer*

- [Internet]. Routledge; 2015 Apr 3;67(3):472–80. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/01635581.2015.1004728>
42. van Bokhorst-de van der Schueren MA, van Leeuwen PA, Sauerwein HP, Kuik DJ, Snow GB, Quak JJ. Assessment of malnutrition parameters in head and neck cancer and their relation to postoperative complications. *Head Neck*. United States; 1997 Aug;19(5):419–25.
  43. Andreyev HJ, Norman AR, Oates J, Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J Cancer*. England; 1998 Mar;34(4):503–9.
  44. van Bokhorst-de van der Schueren MAE. Nutritional support strategies for malnourished cancer patients. *Eur J Oncol Nurs Off J Eur Oncol Nurs Soc*. Scotland; 2005;9 Suppl 2:S74-83.
  45. Pearson D, Grace C. Estimated Energy Requirement (EER). In: *Weight Management* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd.; 2012. p. 235–6. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/9781118702758.app10>
  46. Ravasco P. Nutrition in Cancer. In: *The Importance of Nutrition as an Integral Part of Disease Management 82nd Nestlé Nutrition Institute Workshop, Gurgaon, New Delhi*. 2015. p. 91–102.
  47. Isenring EA, Teleni L. Nutritional counseling and nutritional supplements: a cornerstone of multidisciplinary cancer care for cachectic patients. *Curr Opin Support Palliat Care*. United States; 2013 Dec;7(4):390–5.
  48. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Marques Vidal P, Camilo ME. Impact of nutrition on outcome: a prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Head Neck*. United States; 2005 Aug;27(8):659–68.
  49. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME. Dietary counseling improves patient outcomes: a prospective, randomized, controlled trial in colorectal cancer patients undergoing radiotherapy. *J Clin Oncol*. United States; 2005 Mar;23(7):1431–8.
  50. Nutricia. Oncologia [Internet]. [cited 2017 Jun 25]. Disponível em: <http://www.nutricia.pt/area-terapeutica/categoria/4/oncologia>
  51. Nestlé. Health Science [Internet]. [cited 2017 Jun 26]. Disponível em: <https://saboreiaavida.nestle.pt/produtos/health-science/>
  52. Baldwin C. Nutritional support for malnourished patients with cancer. *Curr Opin Support Palliat Care*. United States; 2011 Mar;5(1):29–36.
  53. Bozzetti F. Nutritional support of the oncology patient. *Crit Rev Oncol Hematol*. Netherlands; 2013 Aug;87(2):172–200.
  54. de Campos-Ferraz PL, Andrade I, das Neves W, Hangai I, Alves CRR, Lancha Jr AH. An overview of amines as nutritional supplements to counteract cancer cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* [Internet]. Berlin/Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014 Jun 28;5(2):105–10. Disponível em:



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4053561/>

55. WD D, TT K. Enteral and parenteral nutrition in the care of the cancer patient. *JAMA* [Internet]. 1981 Oct 9;246(15):1725–7. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1981.03320150065038>
56. Heber D, Li Z. Nutrition Intervention in Cancer. *Med Clin North Am. United States*; 2016 Nov;100(6):1329–40.
57. Valongo AS. O IMPACTO CLÍNICO E ECONÓMICO DO SUPORTE NUTRICIONAL NO DOENTE DESNUTRIDO. *Rev Port Farmacoter.* 2013;5(1):14–21.
58. Bozzetti F, Gavazzi C, Mariani L, Crippa F. Artificial nutrition in cancer patients: which route, what composition? *World J Surg. United States*; 1999 Jun;23(6):577–83.
59. Cotogni P. Enteral versus parenteral nutrition in cancer patients: evidences and controversies. *Ann Palliat Med. China*; 2016 Jan;5(1):42–9.
60. de Matos MSD. Cuidados de Enfermagem ao Doente com Necessidade de Nutrição Parenteral. 2004;
61. Chowdary KVR, Reddy PN. Parenteral nutrition: Revisited. *Indian J Anaesth* [Internet]. India: Medknow Publications; 2010;54(2):95–103. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2900762/>
62. Rivadeneira DE, Evoy D, Fahey TJ 3rd, Lieberman MD, Daly JM. Nutritional support of the cancer patient. *CA Cancer J Clin. United States*; 1998;48(2):69–80.
63. MARTINS CMB. Suporte nutricional no doente Oncológico. *Rev la OFIL.* 2003;13(3):13–25.
64. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin. United States*; 2002;52(2):72–91.
65. Suzuki H, Asakawa A, Amitani H, Nakamura N, Inui A. Cancer cachexia--pathophysiology and management. *J Gastroenterol. Japan*; 2013 May;48(5):574–94.
66. Gullett NP, Mazurak VC, Hebbard G, Ziegler TR. Nutritional interventions for cancer-induced cachexia. *Curr Probl Cancer. United States*; 2011;35(2):58–90.
67. Argiles JM, Lopez-Soriano FJ, Busquets S. Mechanisms and treatment of cancer cachexia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis. Netherlands*; 2013 Dec;23 Suppl 1:S19–24.
68. Currow DC, Skipworth RJ. The emerging role of anamorelin hydrochloride in the management of patients with cancer anorexia-cachexia. *Future Oncol. England*; 2017 Aug;13(20):1767–83.
69. Busquets S, Figueras MT, Fuster G, Almendro V, Moore-Carrasco R, Ametller E, et al. Anticachectic effects of formoterol: a drug for potential treatment of

- muscle wasting. *Cancer Res. United States*; 2004 Sep;64(18):6725–31.
70. Srinath R, Dobs A. Enobosarm (GTx-024, S-22): a potential treatment for cachexia. *Future Oncol. England*; 2014 Feb;10(2):187–94.
  71. Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, fruit, and cancer prevention: a review. *J Am Diet Assoc. United States*; 1996 Oct;96(10):1027–39.
  72. Stan SD, Kar S, Stoner GD, Singh S V. Bioactive food components and cancer risk reduction. *J Cell Biochem. United States*; 2008 May;104(1):339–56.
  73. Kushi LH, Doyle C, McCullough M, Rock CL, Demark-Wahnefried W, Bandera E V, et al. American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin. United States*; 2012;62(1):30–67.
  74. Gullett NP, Ruhul Amin ARM, Bayraktar S, Pezzuto JM, Shin DM, Khuri FR, et al. Cancer prevention with natural compounds. *Semin Oncol. United States*; 2010 Jun;37(3):258–81.
  75. Aggarwal BB, Shishodia S. Molecular targets of dietary agents for prevention and therapy of cancer. *Biochem Pharmacol. England*; 2006 May;71(10):1397–421.
  76. Lambert JD, Elias RJ. The antioxidant and pro-oxidant activities of green tea polyphenols: a role in cancer prevention. *Arch Biochem Biophys. United States*; 2010 Sep;501(1):65–72.
  77. Yang CS, Wang X. Green Tea and Cancer Prevention. *Nutr Cancer [Internet]. Routledge*; 2010 Sep 23;62(7):931–7. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/01635581.2010.509536>
  78. Seren S, Lieberman R, Bayraktar UD, Heath E, Sahin K, Andic F, et al. Lycopene in cancer prevention and treatment. *Am J Ther. United States*; 2008;15(1):66–81.
  79. Michaud DS, Feskanich D, Rimm EB, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC, et al. Intake of specific carotenoids and risk of lung cancer in 2 prospective US cohorts. *Am J Clin Nutr. United States*; 2000 Oct;72(4):990–7.
  80. Park W, Amin ARM, Chen ZG, Shin DM. New perspectives of curcumin in cancer prevention. *Cancer Prev Res (Phila). United States*; 2013 May;6(5):387–400.
  81. Cruz-Correa M, Shoskes DA, Sanchez P, Zhao R, Hyland LM, Wexner SD, et al. Combination treatment with curcumin and quercetin of adenomas in familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol. United States*; 2006 Aug;4(8):1035–8.
  82. Athar M, Back JH, Tang X, Kim KH, Kopelovich L, Bickers DR, et al. Resveratrol: a review of preclinical studies for human cancer prevention. *Toxicol Appl Pharmacol. United States*; 2007 Nov;224(3):274–83.
  83. Sarkar FH, Li Y. Soy isoflavones and cancer prevention. *Cancer Invest. England*;

- 2003;21(5):744–57.
84. Higdon J V, Delage B, Williams DE, Dashwood RH. Cruciferous vegetables and human cancer risk: epidemiologic evidence and mechanistic basis. *Pharmacol Res. Netherlands*; 2007 Mar;55(3):224–36.
  85. Irwin ML, Mayne ST. Impact of nutrition and exercise on cancer survival. *Cancer J. United States*; 2008;14(6):435–41.
  86. Brown J, Byers T, Thompson K, Eldridge B, Doyle C, Williams AM. Nutrition during and after cancer treatment: a guide for informed choices by cancer survivors. *CA Cancer J Clin. United States*; 2001;51(3):153–92.
  87. Dieli-Conwright CM, Lee K, Kiwata JL. Reducing the Risk of Breast Cancer Recurrence: an Evaluation of the Effects and Mechanisms of Diet and Exercise. *Curr Breast Cancer Rep [Internet]. New York: Springer US*; 2016 Jun 27;8(3):139–50. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5112289/>
  88. Chlebowski RT, Blackburn GL, Thomson CA, Nixon DW, Shapiro A, Hoy MK, et al. Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women’s Intervention Nutrition Study. *J Natl Cancer Inst. United States*; 2006 Dec;98(24):1767–76.
  89. Pierce JP, Natarajan L, Caan BJ, Parker BA, Greenberg ER, Flatt SW, et al. Influence of a diet very high in vegetables, fruit, and fiber and low in fat on prognosis following treatment for breast cancer: the Women’s Healthy Eating and Living (WHEL) randomized trial. *JAMA. United States*; 2007 Jul;298(3):289–98.
  90. Nechuta SJ, Caan BJ, Chen WY, Lu W, Chen Z, Kwan ML, et al. Soy food intake after diagnosis of breast cancer and survival: an in-depth analysis of combined evidence from cohort studies of US and Chinese women. *Am J Clin Nutr. United States*; 2012 Jul;96(1):123–32.
  91. Ravasco P, Monteiro Grillo I, Camilo M. Cancer wasting and quality of life react to early individualized nutritional counselling! *Clin Nutr. England*; 2007 Feb;26(1):7–15.
  92. Bozzetti F, Migliavacca S, Scotti A, Bonalumi MG, Scarpa D, Baticci F, et al. Impact of cancer, type, site, stage and treatment on the nutritional status of patients. *Ann Surg [Internet]. 1982 Aug*;196(2):170–9. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1352472/>
  93. Laky B, Janda M, Bauer J, Vavra C, Cleghorn G, Obermair A. Malnutrition among gynaecological cancer patients. *Eur J Clin Nutr. England*; 2007 May;61(5):642–6.
  94. Zorlini R, Akemi Abe Cairo A, Salette Costa Gurgel M. Nutritional status of patients with gynecologic and breast cancer. *Nutr Hosp. Spain*; 2008;23(6):577–83.
  95. Smit JM, Mulder NH, Sleijfer DT, Bouman JG, Veeger W, Schraffordt Koops H. The effect of continuous enteral tube feeding on various nutritional parameters in

- patients with disseminated malignant melanoma during intensive chemotherapy. *Clin Nutr. England*; 1983 Mar;1(4):335–41.
96. Harvie MN, Howell A, Thatcher N, Baildam A, Campbell I. Energy balance in patients with advanced NSCLC, metastatic melanoma and metastatic breast cancer receiving chemotherapy – a longitudinal study. *Br J Cancer* [Internet]. Nature Publishing Group; 2005 Feb 28;92(4):673–80. Disponible em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2361878/>
  97. Wie G-A, Cho Y-A, Kim S-Y, Kim S-M, Bae J-M, Joung H. Prevalence and risk factors of malnutrition among cancer patients according to tumor location and stage in the National Cancer Center in Korea. *Nutrition. United States*; 2010 Mar;26(3):263–8.
  98. ASPEN. What Is a Nutrition Support Professional [Internet]. ASPEN. 2017 [cited 2017 Aug 8]. Disponible em: <http://www.nutritioncare.org/what-is-a-NSP/>
  99. Strausburg KM. Role of the Pharmacist on the Nutrition Support Team. *Nutr Clin Pract* [Internet]. SAGE Publications Inc; 1995 Apr 1;10(2\_suppl):46s–47s. Disponible em: <http://dx.doi.org/10.1177/0884533695010002S10>
  100. Martin A, Pontes Y, Mateos A, Beas A PP. Guía de actuación nutricional en pacientes oncológicos en la farmacia comunitaria. *Farm Comunitarios*. 2016;8(Suplemento 1).
  101. Calemine L. 8 Things a Pharmacist Should Know to Counsel Patients with Cancer [Internet]. *Pharmacy Times*. 2017 [cited 2017 Aug 8]. Disponible em: <http://www.pharmacytimes.com/contributor/larry-calemine-rph-bs-pharm/2017/07/8-things-a-pharmacist-should-know-to-counsel-patients-with-cancer-->
  102. Fabbro ED. *Nutrition and the Cancer Patient* [Internet]. Oxford University Press; 2010. Disponible em: <https://books.google.pt/books?id=EFnvPS4rvPUC>

## Anexos

### Anexo A

#### Equação A1:

Equação de Harris Benedict:

Gasto Energético (kcal/dia nos homens) =  $5A + 13,7P + 66 - 6,8I$

Gasto Energético (kcal/dia nas mulheres) =  $1,7A + 9,6P + 667 - 4,7I$

A - Altura (cm)

P - Peso (Kg)

I - Idade

### Anexo B





Tabela B1: Equações de Schofield adaptadas à idade e sexo do indivíduo. O valor é multiplicado pelo Nível de Atividade Física.

Idade	Homem	Mulher
18– 29 anos	$15.1 \times \text{peso (kg)} + 692$	$14.8 \times \text{peso (kg)} + 487$
30–59 anos	$11.5 \times \text{peso (kg)} + 873$	$8.3 \times \text{peso (kg)} + 846$
60+ anos	$11.9 \times \text{peso (kg)} + 700$	$9.2 \times \text{peso (kg)} + 687$

Cada valor é ainda multiplicado pelo Nível de Atividade Física para cada um dos sexos:

Nível de atividade	Descrição	Homem	Mulher
<b>Inativo</b>	Sentado a maioria do dia, com menos de 2 horas de pé.	1.4	1.4
<b>Baixo</b>	Algum exercício físico – no emprego ou tarefas em casa ou no jardim – com mais de 2 horas em pé.	1.5	1.5
<b>Moderado</b>	6 horas de pé ou exercício regular.	1.78	1.64
<b>Alto</b>	Trabalhos fisicamente exigentes ou atletas profissionais.	2.1	1.82

Tabela B2: Suplementos alimentares Nutricia® adaptados a doentes oncológicos.(50)

Suplemento	Características
<b>Fortimel Compact Protein 125 mL</b> 	Suplemento oral hiperproteico (18g por garrafa) e hipercalórico (300 kcal por garrafa), isento de lactose, fibra e glúten. Contém 11,75 g de lípidos.  Sabores a banana, baunilha, morango, manga e café.
<b>Forticare 125 mL</b> 	Suplemento oral hiperproteico (11g por garrafa) e hipercalórico (204 kcal por garrafa), isento de lactose e glúten. Contém 2,6 g de fibra e 6,63g de lípidos por garrafa.  Sabores a cappuccino, pêsego/gengibre e laranja/limão.
<b>Nutilis Clear</b> 	Espessante em pó à base de goma xantana e goma guar, resistente à amilase salivar.  É adicionado aos líquidos, não alterando o seu aspeto, cor, cheiro e sabor.  Indicado para doentes com disfagia.  Contém hidratos de carbono (57,6 g/100g) e fibra (28/100g).
<b>Nutilis Powder</b> 	Espessante em pó, à base de gomas e amido de milho modificado, resistente à amilase salivar.  Indicado para modificar a consistência de sopas, acompanhamentos e sobremesas.  Para doentes com disfagia.  Contém hidratos de carbono (87,5 g/100g), fibra (5,8/100g), proteína (0,3g/100g) e lípidos (0,1g/100g).

### **Nutlis Fruit 150g**



Suplemento nutricional oral hiperproteico (10 g por embalagem) e hipercalórico (206 kcal por embalagem), com fibra (4 g por embalagem). Contém 6g de lípidos por embalagem.

Para doentes com disfagia.

Com sabor a morango e maçã.

### **Nutlis Aqua 125g**







Água gelificada, resistente à amilase salivar.

Para hidratação dos doentes com disfagia.

Com hidratos de carbono (1 g/100 g) e fibra (0,7 g/100 g).

Tabela B3: Suplementos alimentares da Nestlé® adaptados a doentes oncológicos (51)

Suplemento	Características
<p data-bbox="405 315 568 344"><b>Resource 2.0</b></p> 	<p data-bbox="844 315 1401 344">Suplemento completo hipercalórico (400 kcal).</p> <p data-bbox="868 378 1378 407">Indicado em casos de anorexia e oncologia.</p> <p data-bbox="815 441 1433 515">Contém hidratos de carbono (42,8g/200 mL), lípidos (17,4g/200 mL) e proteínas (18g/200 mL).</p>
<p data-bbox="384 696 588 725"><b>Resource Diabet</b></p> 	<p data-bbox="778 696 1465 801">Suplemento completo hiperproteico (14g/200 mL) e isocalórico (200 kcal) para doentes diabéticos ou situações de hiperglicemia.</p> <p data-bbox="820 846 1426 920">Contém fibra (4g/200 mL), lípidos (5,6g/200 mL) e hidratos de carbono (21,6g/200 mL).</p>
<p data-bbox="379 1106 593 1135"><b>Resource Energy</b></p> 	<p data-bbox="903 1106 1342 1135">Suplemento hipercalórico (303 kcal).</p> <p data-bbox="783 1169 1465 1243">Indicado para situações de anorexia, ingestão insuficiente de alimentos e perda de peso involuntária.</p> <p data-bbox="820 1288 1426 1361">Contém hidratos de carbono (42 g/200 mL), lípidos (10g/200 mL) e proteínas (11,2g/200 mL).</p>
<p data-bbox="379 1525 593 1554"><b>Resource HP/HC</b></p> 	<p data-bbox="815 1525 1433 1599">Suplemento hipercalórico (320 kcal) e hiperproteico (20g/200 mL).</p> <p data-bbox="836 1632 1417 1706">Indicado em situações de anorexia, perda de peso involuntária, desnutrição e oncologia.</p> <p data-bbox="820 1751 1426 1825">Contém hidratos de carbono (32g/200 mL) e lípidos (12,4g/200 mL).</p>



### Resource Protein



Suplemento hiperproteico (18,8g/200 mL).

Indicado para anorexia e perda de peso involuntária.

Contém hidratos de carbono (28g/200 mL) e lípidos (7g/200 mL).

### Resource Água Gelificada



Bebida aromatizada com textura de gel para facilitar a hidratação.

Indicado para doentes com dificuldade na deglutição e disfagia.

Contém fibra (1,25 g/125 g).

### Resource Cereal Instant



Creme de cereais (204 kcal) enriquecido com vitaminas e minerais.

Indicado em situações de disfagia, anorexia e desnutrição.

Contém hidratos de carbono (34g/ 30g+200 mL de leite), lípidos (3,3g/ 30g+200 mL de leite), proteínas (9,4g/ 30g+200 mL de leite) e fibra (0,9g/ 30g+200 mL de leite).

### Resource Cereal Instant Lacteado



Creme de cereais lacteado (295 kcal), enriquecido com vitaminas e minerais.

Indicado em casos de anorexia, disfagia, desnutrição leve ou moderada.

Contém hidratos de carbono (48g/ 70g+250 mL de água), lípidos (7,2g/ 70g+250 mL de água), proteínas (9,1g/ 70g+250 mL de água) e fibra (2g/ 70g+250 mL de água).

### Resource Compota de Frutas Instant



Puré de frutas (127 kcal) instantâneo enriquecido com vitaminas e minerais.

Indicado para casos de disfagia ou dificuldade em mastigar.

Contém hidratos de carbono (30,2g/ 35g+140 mL de água), e fibra (1,8g/ 35g+140 mL de água).

### Resource Crema



Suplemento hipercalórico (212kcal por 125g) e hiperproteico (12g/125g) com textura modificada.

Indicado em situações de necessidades aumentadas de proteína e energia, anorexia, perda de peso involuntária e em doentes com disfagia.

Contém hidratos de carbono (20g/125g), proteínas (12g/125g), lípidos (9,2g/125g) e fibra (0,25g/125g).

### Resource Espessante



Espessante para alimentos líquidos e semisólidos. Não altera o sabor das bebidas e alimentos.

Indicado para prevenção e tratamento da desidratação em doentes com disfagia para líquidos ou semisólidos.

Contém hidratos de carbono (4g/4,5g)

### Resource Espessante Clear



Espessante instantâneo em pó. Tem aspeto transparente, não alterando o sabor das bebidas e alimentos.

Indicado para prevenção e tratamento da desidratação em doentes com disfagia para líquidos ou semissólidos.

Contém hidratos de carbono (1,5g/2,4g) e fibra (0,65g/2,4g).