

# QUAL A RELEVÂNCIA DA NUTRIÇÃO EM ONCOLOGIA?

Gustavo de CARVALHO, Maria Ermelinda CAMILO, Paula RAVASCO

## RESUMO

O cancro tem um impacto cada vez mais significativo na sociedade, sendo um factor altamente destabilizador na vida de qualquer doente. Esta doença e os tratamentos anti-neoplásicos podem alterar profundamente diversas funções biológicas, e de forma muito marcante o estado nutricional dos doentes. Por isso, a Nutrição é um factor central em oncologia, tendo influência no desenvolvimento da doença, na sintomatologia inerente ao tumor, na resposta à(s) terapêutica(s) e na recuperação após tratamento(s), tendo portanto uma influência determinante na Qualidade de Vida e prognóstico da doença. Neste sentido, a avaliação da Qualidade de Vida é um instrumento muito valioso pois tem em conta factores físicos, psicológicos e sociais, que se associam muitas vezes com a Nutrição.

O objectivo deste trabalho, que teve como base os estudos de investigação realizados até hoje, foi perceber até que ponto a intervenção nutricional individualizada melhora parâmetros nutricionais (estado e ingestão nutricionais), Qualidade de Vida, e em última instância, o prognóstico da doença. Assim, foi possível concluir que a intervenção nutricional individualizada e precoce, através do aconselhamento nutricional individualizado, permite a melhoria significativa de parâmetros nutricionais e da Qualidade de Vida. Verificou-se ainda que a intervenção nutricional adequada e individualizada, melhora a sintomatologia, reduz a morbilidade e pode ter o potencial para melhorar o prognóstico da doença.

Sendo assim, de acordo com estes dados, a intervenção nutricional deverá ter um papel central e adjuvante, e deve ser incluída na abordagem multidisciplinar obrigatória em oncologia, o qual permitirá obter resultados significativamente superiores no acompanhamento destes doentes. O acompanhamento multidisciplinar, com intervenção nutricional precoce, reveste-se de uma importância *major* em oncologia sendo um factor chave para o sucesso do tratamento e recuperação destes doentes.

G.C., M.E.C., P.R.: Laboratório de Nutrição/Unidade de Nutrição e Metabolismo. Instituto de Medicina Molecular. Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal

## SUMMARY

### WHAT IS THE RELEVANCE OF NUTRITION IN ONCOLOGY?

Cancer has an increasingly significant impact on society, being a highly destabilizing factor in the life of any patient. The disease as well as anti-neoplastic treatments can profoundly alter biological functions and, remarkably, the patients' nutritional status. Thus, Nutrition is a key factor in oncology, by influencing the development of the disease, cancer related symptoms, the response to, and recovery from treatment(s), and therefore determining the patients' Quality of Life and probably prognosis. Therefore, the assessment of Quality of Life in any clinical study is essential because it values physical, psychological and social factors, which often depend on or are related with Nutrition.

The aim of this review work, was to explore extent to which individualized nutrition intervention improves nutritional parameters (nutritional status and intake), Quality of Life, and ultimately the prognosis of the disease. Based on clinical research studies conducted until now, early nutritional intervention *via* individualized nutritional counseling, does significantly improve nutritional parameters and Quality of Life. It was also found that appropriate and individualized nutritional intervention, improves symptoms, reduces morbidity and may have the potential to improve the prognosis of the disease.

According to the reviewed data and guidelines, nutritional therapy should be central

and adjuvant to any treatment, and should be included in the multidisciplinary approach mandatory in oncology. This will allow for more adequate and efficient results these patients. Multidisciplinary follow-up, with early nutritional intervention, is of major importance in oncology, thus being a key factor for successful treatment and recovery of these patients.

## INTRODUÇÃO

Na sociedade actual, o cancro é uma das doenças com maior visibilidade, tanto pelo aumento progressivo da incidência nomeadamente nos países desenvolvidos, como pela marcada diminuição da Qualidade de Vida inerente à doença e seus tratamentos. Os doentes referem o diagnóstico de cancro como um dos eventos mais traumáticos e *life changing* e, independentemente do prognóstico, o diagnóstico desta doença leva a uma alteração da auto-imagem e do papel desempenhado em casa e no emprego<sup>1</sup>. Só no ano de 2004 em todo o Mundo, foram registados cerca de 11 milhões de novos casos de cancro e 7,4 milhões de mortes pelo mesmo, sendo o cancro do pulmão o mais incidente e mortal, seguido do cancro da mama. Apesar disso, com cada vez mais novas terapêuticas quase 2 em cada 3 doentes são curados<sup>1</sup>.

Em geral, a maioria das doenças ocorre quando uma célula especializada falha no desempenho da sua função; no entanto, as células neoplásicas apresentam ainda outras alterações. Estas células vão competir para sobreviver, usando para isso a mutabilidade natural e selecção natural, tentando obter desta forma, vantagem em relação às células “normais”. Este processo leva a um aumento da multiplicação a partir da célula doente, simulando uma repetição da evolução<sup>1</sup>. O próprio metabolismo celular vai estar alterado, a proteólise e a lipólise estão aceleradas, enquanto que a síntese de proteínas musculares encontra-se deprimida, ocorrendo também alterações a nível do metabolismo dos hidratos de carbono, i.e. diminuição da sensibilidade periférica à glicose<sup>2</sup>. Adicionalmente a estas alterações celulares, existem os efeitos adversos dos tratamentos antineoplásicos. Estes apresentam diversos efeitos tóxicos, variáveis de acordo com o tipo de neoplasia e do tratamento utilizado<sup>3</sup>. Estes dois factores em conjunto vão determinar alterações da composição corporal e muitas vezes alterações do peso corporal. Na maioria dos casos, apesar de se verificar hipermetabolismo, não se verifica uma adaptação da ingestão alimentar o que leva a um aumento do risco de desnutrição e deterioração nutricional<sup>2</sup>. Apesar de a desnutrição ser o padrão nutricional desde sempre associado à doença oncológica, e que ainda nos dias de hoje é foco de muita atenção, é cada vez com mais frequência que se observa um *novo padrão metabólico*: doentes oncológicos obesos<sup>4</sup> e com perda de massa magra, característico da obesidade sarcopénica<sup>5</sup>. Este novo padrão nutricional deve-se ao aumento da obesidade e excesso de peso, nas últimas décadas, a nível mundial, o qual está

descrito como factor de risco no aumento da incidência e recorrência de cancro<sup>6</sup>.

Actualmente, mais de metade dos doentes oncológicos e aproximadamente 80% dos que apresentam cancro gastrointestinal e cancro do pulmão, apresentam alguma perda ponderal e algum grau de desnutrição, contribuindo assim para um aumento da morbilidade e mortalidade. Surge então com grande importância, o suporte nutricional destes doentes. O principal objectivo será a promoção e manutenção de um bom estado nutricional. Para além disso também é importante que o suporte nutricional auxilie na minimização dos efeitos secundários dos tratamentos antineoplásicos, com modulação sintomática, e no aumento e melhoria da Qualidade de Vida (QV) e prognóstico destes doentes<sup>7</sup>.

## DOENÇA ONCOLÓGICA

### *Epidemiologia*

A doença oncológica é uma das doenças mais importantes do final do século XX e provavelmente de todo o século XXI. Apesar de a evidência demonstrar que o *ratio* do número de mortes por cancro tem vindo a diminuir, o número absoluto de novos casos e de morte pelo mesmo continua a aumentar, sendo actualmente a primeira causa de morte a nível mundial. Em 2008, só na Europa foram detectadas perto de 2,5 milhões de novos casos de cancro e 1,3 milhões de mortes pela mesma doença (Quadro 1)<sup>8</sup>.

As projecções mais recentes indicam um aumento para cerca de 12 milhões de novos casos de cancro em todo o mundo, já em 2030<sup>1</sup>.

Em Portugal no ano de 2008, foram registados cerca de 42000 novos casos de cancro e 23000 mortes pelo mesmo. Os cancros mais frequentes em Portugal foram o cancro do cólon-recto, mama, próstata e pulmão, sendo também os que apresentam uma mortalidade mais elevada. No sexo masculino (Figura 1) o cancro mais frequente é o da próstata (23,7%), seguido do colorectal (18,6%) e do cancro do pulmão (12,1%). Já no sexo feminino (Figura 2), o cancro mais frequente foi o da mama (31,7%), seguido do colorectal (17,3%) e do cancro do estômago (6,4%)<sup>8</sup>.

### *Formação da célula cancerígena*

O cancro não é apenas uma doença, mas antes um conjunto de mais de 100 doenças que partilham algumas características, nomeadamente o crescimento celular descontrolado, culminando geralmente na formação de um

Quadro 1: Cancro: incidência e mortalidade em ambos os sexos (União Europeia-27) (2008)

Tipos de Cancro	Incidência	Mortalidade
Todos os locais (excepto da pele não melanoma)	2457610	1231220
Próstata	338732	70821
Cólon e recto	333330	148788
Mama	332771	89797
Pulmão	288118	252495
Bexiga	110529	38278
Estômago	82670	61494
Linfoma Não-Hodgkin	73713	31090
Rim	71623	31472
Pâncreas	68490	70236
Melanoma da pele	67431	14075
Cavidade oral e faringe	66553	27048
Leucemia	59749	40363
Corpo uterino	55941	12903
Fígado	46566	46483
Ovário	45299	28840
Cérebro/Sistema Nervoso Central	40170	31434
Esófago	33349	28819
Tiróide	32949	3591
Mieloma múltiplo	31941	20948
Colo do útero	31400	13618
Laringe	28887	12953
Testículo	15262	967
Linfoma <i>Hodgkin</i>	11636	2625

tumor. A doença surge a partir de apenas uma célula que sofre transformações por um processo multi-etápico que envolve a interacção entre factores genéticos e agentes externos (carcinogénicos físicos, químicos ou biológicos). Entre os agentes externos estão factores nutricionais; logo, a intervenção nutricional adequada poderá modular a proliferação celular. A célula originalmente normal, primeiramente sofre transformação histológica tornando-se maligna e mais tarde, eventualmente, metastática. Estas etapas distintas são controladas por um gene ou conjunto de genes diferentes. Numa visão mais antiga, pensava-se que uma das primeiras etapas desta transformação seria a disrupção do equilíbrio com as células vizinhas. Actualmente sabe-se que de facto existe uma competição entre as células potencialmente malignas e as células vizinhas ditas saudáveis, sendo que as primeiras estarão em vanta-

gem. Mas isto não acontece sem antes terem ocorrido uma série de alterações genéticas (mutações em oncogenes, protooncogenes, genes oncosuppressores e genes promotores de estabilidade genética), acumuladas ao longo da vida do indivíduo, que irão culminar na perda de autocontrolo celular, facto que pode explicar a maior incidência de neoplasias nos idosos <sup>9</sup>.

#### **Alterações metabólicas da célula cancerígena**

No início dos anos 20, Shields Warren colocou a hipótese de o cancro matar através da depleção dos nutrientes da célula tumoral. Em 1931 o bioquímico alemão Otto Warburg ganhou o Prémio Nobel por ter demonstrado que as células neoplásicas usam de forma mais eficiente e preferencial a glicose, preferindo usar açúcares simples em vez dos lípidos muito mais ricos em energia (facto conhe-

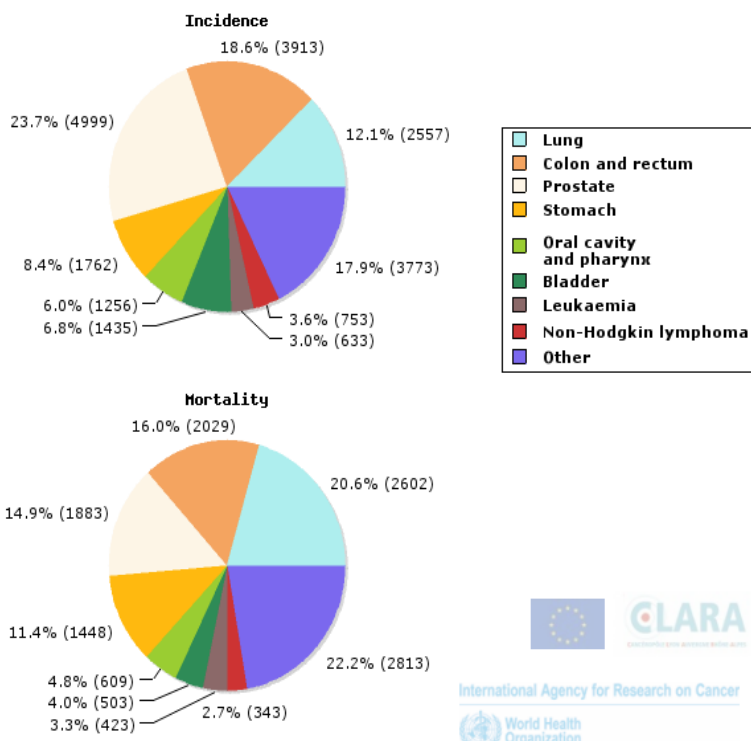


Fig. 1: Cancro: incidência e mortalidade no sexo masculino em Portugal, 2008

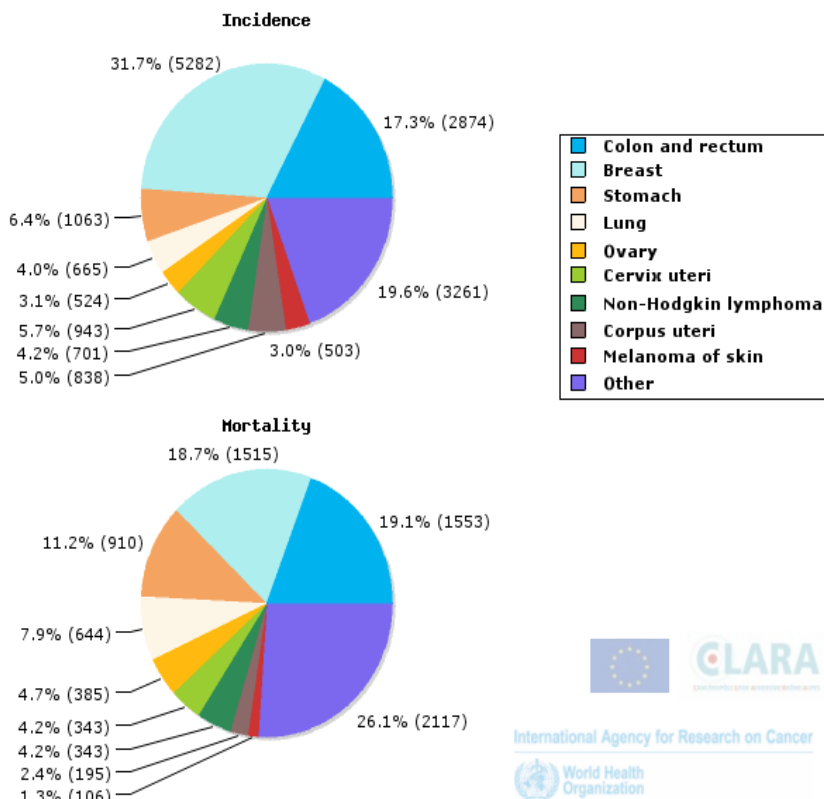


Fig.2: Cancro: incidência e mortalidade no sexo feminino em Portugal, 2008

cido como fenómeno de Warburg)<sup>9-11</sup>. Algumas décadas mais tarde surgiram outros estudos a confirmar a teoria de Warren, tendo sido detectadas anomalias na utilização dos hidratos de carbono (Terepka e Waterhouse, 1956) e depleção de proteínas (*nitrogen trap hypothesis*, Fenninger e Midler, 1954). Com a evolução tecnológica, passou a ser possível a utilização de isótopos radioactivos, permitindo também, detectar a existência de um aumento da produção de glicose, aumento da proteólise e da lipólise (Heber *et al.*, 1986)<sup>9</sup>. Já no início dos anos 90, investigação diversa demonstrou a importância das citocinas nas alterações metabólicas das células doentes, nomeadamente o *Tumour Necrosis Factor-a* (TNF-a). Estas descobertas comprovaram que estas alterações metabólicas fazem parte de uma resposta imune do organismo à presença de tumor (Lang *et al.*, 1992) e, para além disso, estas citocinas também apresentam efeitos a nível do sistema nervoso central que explicam em parte a anorexia associada em muitos doentes oncológicos e efeitos estimuladores do crescimento da massa tumoral<sup>9</sup>.

As células neoplásicas são *gastadoras*. Utilizam uma fracção desproporcionada de nutrientes uma vez que apenas metabolizam a glicose através da glicólise aeróbia, evitando a fosforilação oxidativa, mesmo em condições em que exista oxigénio disponível (Fenómeno de Warburg). Este processo gera apenas 2 moléculas de ATP, levando as células a aumentar a quantidade de glicose metabolizada e a acelerar a conversão de glicose em lactato, para que haja sempre ATP disponível e necessário à sobrevivência e proliferação activa verificada no cancro<sup>10-13</sup>. Concomitantemente, esta alteração é duplamente vantajosa para a célula cancerígena uma vez que uma das consequências desta metabolização da glicose é a acumulação de ácido láctico e carbónico, formando um microambiente com pH baixo e assim favorecendo a invasão tumoral e supressão dos efectores anti-cancerígenos do sistema imunitário<sup>14,7,10</sup>. Outra alteração metabólica observada nas células neoplásicas é o aumento da biossíntese de lípidos, essenciais para a formação de cadeias de fosfolípidos para as membranas celulares, e para a formação de intermediários de sinalização derivados como as prostaglandinas, não utilizando os lípidos para formação de energia<sup>13</sup>.

As alterações relativas ao metabolismo proteico são caracterizadas por uma redução da síntese de proteínas musculares e aumento da síntese proteica hepática<sup>15</sup>. O balanço de nitrogénio encontra-se assim alterado, verificando-se um aumento da degradação proteica e uma diminuição da síntese proteica total, pois ocorre um fluxo de nitrogénio de tecidos saudáveis para o tecido neoplásico, uma vez que os aminoácidos irão ser *desviados* para a formação de purinas e pirimidinas. Alguns estudos mostraram que existe de facto o aumento de enzimas lisossomais musculares, como o caso da catapsina D e da  $\beta$ -glucuronidase. Adicionalmente, verificou-se que existe um aumento dos

aminoácidos alanina e glutamina devido a esta degradação muscular, que irão ser usados pelo fígado para a gliconeogénese<sup>16</sup>. A carcinogénese revela-se então um processo bastante complexo, que envolve diversas moléculas em várias fases da regulação do metabolismo, tendo um efeito determinante nos metabolismos dos nutrientes essenciais.

## ABORDAGENS TERAPÊUTICAS EM ONCOLOGIA

Actualmente, o tratamento do cancro é multidisciplinar, integrando a coordenação entre cirurgiões, oncologistas, radiologistas, radioterapeutas, anatomo-patologistas e prestadores de cuidados de saúde primários. Com a evolução tecnológica, os tratamentos são cada vez mais eficazes e individualizados, obtendo-se melhores resultados tanto a curto como a longo prazos. Sendo assim, apesar do aumento do número novos casos de cancro a nível mundial, a mortalidade devido ao mesmo tem vindo a diminuir progressivamente, existindo obviamente variações de acordo com o tipo de cancro em causa. De forma generalista, os tratamentos existentes podem ser divididos em 4 grandes grupos: Cirurgia, Quimioterapia, Radioterapia e Outros (novas terapêuticas/técnicas), sendo que no geral poderão ter intenção curativa, adjuvante, neo-adjuvante ou paliativa (Figura 3).

A Quimioterapia envolve a administração de fármaco(s) com o objectivo de eliminar células neoplásicas, abrandar o seu crescimento e evitar a sua capacidade de invasão local e metastização à distância. Existem mais de 50 tipos de fármacos citotóxicos e/ou citostáticos, tóxicos para as células malignas mas também para as células normais que apresentam elevadas taxas de *turnover* (i.e. foliculos pilosos, medula óssea, mucosa oral e gastrointestinal). Dependendo do tipo de fármaco, via de administração, duração do tratamento, tipo de tumor e estado geral do doente, vão ocorrer diferentes tipos de resposta ao tratamento, assim como diferentes tipos de

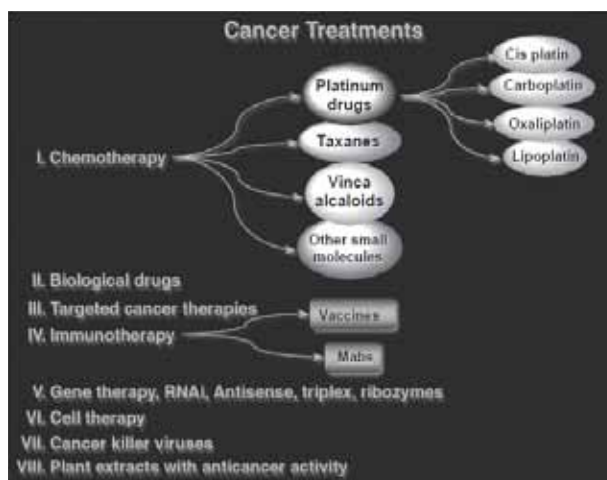


Fig. 3: Tratamentos antineoplásicos: actuais ou possíveis abordagens futuras

reações adversas. A lesão da mucosa gastrointestinal pode afectar negativamente a digestão e absorção dos nutrientes. Alguns agentes anti-neoplásicos como o 5-Fluorouracilo ou a Cisplatina podem afectar a ingestão de alimentos, a sua absorção, ou mesmo induzir sintomas graves como anorexia, náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, febre, estomatite ou mucosite<sup>17</sup>. As náuseas e os vômitos são dos efeitos adversos mais frequentes e mais difíceis de tolerar pelo doente, e que têm um significativo impacto nutricional, sendo frequentemente alvo de estudo no sentido de desenvolver formas de os minimizar<sup>17,18</sup>.

A Radioterapia tem um efeito físico e físico-químico sobre as células provocando destabilização e lesão na cadeia dupla do ADN nuclear, levando à perda irreversível da integridade reprodutiva da célula, com morte celular. Os efeitos secundários dependem do tumor, local de irradiação, duração do tratamento e dose de radiação e fraccionamento. Também neste tratamento existe lesão das células tumorais e das células normais mais susceptíveis (elevado *turnover*), mas apenas no local irradiado. A irradiação do tracto gastrointestinal e da cabeça e pescoço está associada a efeitos secundários com maior impacto nutricional<sup>17</sup>. Nestas situações, a radioterapia está associada a perda de peso em cerca de 90% dos doentes e a um aumento do risco de desnutrição<sup>17,3</sup>. A mucosa oral e orofaríngea são especialmente sensíveis à radiação, pelo que é muito frequente a ocorrência de estomatite, esofagite<sup>17</sup>, mucosite, xerostomia, odinofagia, disfagia, disgeusia<sup>17,3</sup> sendo que cerca de 40-60% dos doentes com tumores da cabeça e pescoço sujeitos a radioterapia irão ter disfagia e odinofagia<sup>17</sup>.

A Cirurgia é a forma *mais antiga* de tratamento do cancro. Esta pode ter o intuito diagnóstico, para estadiamento, curativo, paliativo ou de protecção durante outros tratamentos anti-neoplásicos. À cirurgia associa-se sempre uma resposta de *stress* e consequente hipermetabolismo, perda proteica e lesão tecidual. Em associação às alterações metabólicas já provocadas pela própria doença, poderá ocorrer a perda de peso e deterioração da capacidade funcional, que podem ser agravados se existir uma diminuição da ingestão nutricional no pós-operatório<sup>17</sup>. Mais uma vez, os doentes em maior risco de desnutrição são os que têm tumores da cabeça e pescoço e do tracto gastrointestinal. Por outro lado, se o tumor estiver localizado no tracto gastrointestinal inferior mas com ressecção de parte do intestino delgado, o doente poderá desenvolver défices de absorção de nutrientes no pós-operatório imediato e/ou tardio, que também poderão contribuir para a desnutrição. Se a cirurgia envolver o pâncreas ou o fígado, poderão existir alterações metabólicas significativas (i.e. esteatorreia, hiperglicémia), também com importantes implicações no estado nutricional do doente<sup>17</sup>.

## ESTADO NUTRICIONAL EM ONCOLOGIA

Quando existe um aumento dos gastos energéticos, ou seja hipermetabolismo, e uma diminuição da ingestão alimentar, ocorre perda ponderal. A percentagem de perda de peso é um factor essencial na determinação do risco de desnutrição. Do ponto de vista clínico, a perda de peso muito significativa está associada a várias alterações metabólicas e hormonais, podendo reflectir situações de caquexia neoplásica<sup>19</sup>. De facto, o cancro e a deterioração nutricional têm um impacto muito significativo nas funções orgânicas do doente. Diversos estudos provaram que a perda de peso associada ao cancro leva a pior Qualidade de Vida (QV), pior prognóstico e pior tolerância às terapêuticas anti-neoplásicas<sup>20-22</sup>, sendo no entanto um tema ainda pouco valorizado pelos clínicos<sup>7,22</sup>. As estimativas feitas são muito inconclusivas, já que existem estudos que indicam uma taxa de 8% de doentes oncológicos com desnutrição, enquanto outros referem ser de 84%<sup>22</sup>. Outros estudos sugerem que o tipo de cancro e principalmente a sua localização, têm uma grande influência no desenvolvimento de desnutrição, sendo os mais afectados os doentes com tumores sólidos, neoplasias gastrointestinais e da cabeça e pescoço<sup>22</sup>, idosos e os doentes com neoplasia avançada e disseminada<sup>23</sup>.

Diversos factores podem estar na origem ou contribuir para a desnutrição, tais como alterações do paladar e falta de apetite, aversões alimentares, depressão, alterações funcionais/mecânicas do tracto gastrointestinal, entre outras<sup>24</sup>. Estes factores podem ter como origem o tumor em si, ou os tratamentos administrados. Assim, os doentes apresentam muitas vezes anorexia selectiva, que se manifesta pela diminuição da ingestão de alimentos específicos, nomeadamente carne e peixe, resultando na redução da ingestão proteica. Esta situação em conjunto com o aumento da degradação proteica característica do doente oncológico, pode condicionar um aumento do *turnover* proteico, com perda de proteínas musculares e consequente atrofia muscular<sup>25</sup>. Isto pode ser verificado através da sintomatologia frequentemente referida, tal como astenia, cansaço, falta de força muscular, fraqueza generalizada e fadiga física e mental<sup>26</sup>, que contribuem por sua vez para uma menor QV global.

Os mecanismos responsáveis por estas alterações são vários e complexos, envolvendo factores moleculares de dois tipos de resposta: humoral (citocinas) e derivada de tumor (Figura 4).

Diversos modelos experimentais foram capazes de provar que as citocinas são capazes de induzir a perda de peso<sup>26,27</sup>. Uma das mais importantes e cujo efeito já foi cientificamente comprovado, é o TNF- $\alpha$ . Estudos realizados em animais de experiência com tumores secretores de TNF- $\alpha$ , mostraram que estes desenvolviam anorexia progressiva, perda de peso, depleção de massa gorda e morte prematura, por comparação com animais sem lesões

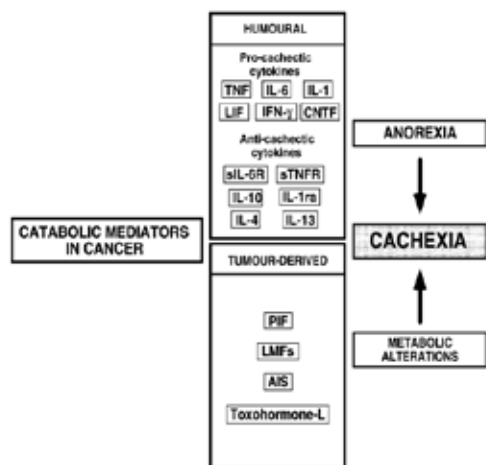


Fig. 4: Mediadores catabólicos no cancro

produtoras de TNF- $\alpha$  <sup>7</sup>. Apesar disto, foi demonstrado que a administração episódica de TNF- $\alpha$  é ineficaz na indução da caquexia, em animais experimentais. Quando se administra TNF- $\alpha$  em doses repetidas, há uma indução inicial de efeito caquético, mas que não é mantido pois ocorre o desenvolvimento de tolerância a esta citocina. Pelo contrário, alguns estudos demonstraram que, se o TNF- $\alpha$  fosse administrado de forma contínua e com doses crescentes era possível a indução e manutenção deste efeito caquético, criando um ambiente semelhante ao organismo do doente oncológico <sup>27,26</sup>. Outros estudos demonstraram que existem mais citocinas com um importante efeito pró-caquético predominantemente pró-inflamatório, tais como a Interleucina-6 (IL-6) <sup>28</sup>, o Interferão- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) <sup>29</sup> e a Interleucina-1 (IL-1). Contudo, também existem certas citocinas que apresentam um papel anti-caquético, predominantemente anti-inflamatório (IL-4, IL-10, IL-13), contrariando o efeito das anteriormente faladas, sendo que o resultado final irá traduzir um balanço entre ambas <sup>26</sup>.

Para além das citocinas, alguns grupos de investigadores conseguiram identificar substâncias produzidas pelo tumor que funcionam como mediadores da caquexia oncológica <sup>28</sup>. Uma destas moléculas é o *Proteolysis Inducing Factor* (PIF), que foi identificado em modelos animais e detectado na urina de doentes com caquexia neoplásica, tendo um efeito directo na estimulação da proteólise *in vivo* <sup>30</sup>.

A alteração do estado nutricional mais comum nos doentes oncológicos é a desnutrição. No entanto, actualmente tem-se verificado o aparecimento de um sub-grupo cada vez mais significativo de doentes oncológicos com obesidade mas que apresentam sarcopénia (perda de massa magra independente da massa gorda). Esta situação é geralmente mais grave, já que associado a factores de desnutrição inerentes à doença, têm factores de risco associados à obesidade, que em conjunto vão determinar

um risco de morte bastante superior <sup>5</sup>.

## INTERVENÇÃO NUTRICIONAL

Diversos estudos foram realizados no sentido de perceber se a intervenção nutricional seria eficaz na melhoria dos *outcomes* destes doentes, nomeadamente na melhoria do estado e ingestão nutricionais, melhor QV, menor morbilidade associada à doença e aos tratamentos e eventualmente melhoria do prognóstico. De facto estes estudos mostram que a intervenção nutricional é essencial para prevenir, ou mesmo reverter a desnutrição. Apesar de a intervenção nutricional não fazer parte do tratamento primário do cancro, é muito importante que ocorra a todos os níveis da doença, sendo mandatária a sua integração na estratégia terapêutica. Diversos estudos comprovam que um bom acompanhamento nutricional permite a modulação sintomática, a diminuição das infeções e complicações pós-operatórias, menor tempo de hospitalização, melhor resposta à(s) terapêutica(s) e modulação da resposta imunitária do doente <sup>2</sup>. Para ser eficaz, o suporte nutricional deverá ser sempre individualizado e ter em consideração o estado nutricional, sintomas, os tratamentos, a função gastrointestinal, capacidade de se alimentar, preferências e hábitos pessoais, prognóstico e objectivo terapêutico <sup>21</sup>.

### Aconselhamento nutricional e Suplementação nutricional oral

Vários estudos foram realizados para avaliar as indicações possíveis do suporte nutricional do doente oncológico. No entanto a maioria tem considerado o suporte nutricional apenas como nutrição parentérica <sup>31</sup>, o que é muito redutor tendo em conta que o suporte nutricional pode ser realizado a diversos níveis: alimentação oral, entérica ou parentérica, e no caso da alimentação oral pode estar associada ou não a suplementação.

O aconselhamento nutricional individualizado envolve a prescrição de dietas terapêuticas recorrendo ao uso de alimentos correntes, conjugados ou manipulados no sentido de compensar lacunas dietéticas e veicular as quantidades necessárias para suprir as necessidades individuais de cada doente. Para isso é importante que ocorra uma avaliação do estado nutricional do doente oncológico incluindo identificação de sintomas associados à doença com impacto nutricional, alterações do padrão alimentar individual, avaliação de parâmetros antropométricos (altura, peso, índice de massa corporal, perda de peso), história dietética <sup>21</sup>, devendo utilizar-se questionários específicos e validados para oncologia como o PG-SGA (*Patient-Generated Subjective Global Assessment*) <sup>32</sup>. Foi já demonstrado que o aconselhamento nutricional individualizado é efectivamente capaz de melhorar a ingestão nutricional e a QV, e de reduzir a morbilidade <sup>33,22</sup> dos doentes oncológicos.

A suplementação nutricional oral é uma forma relativamente simples e não invasiva de suprir as necessidades,

umentando a ingestão nutricional dos doentes, como forma de corrigir carências existentes. Estes suplementos são administrados como complemento à dieta normal e não como substitutos de refeições. Estudos têm demonstrado que o défice nutricional mais marcado nestes doentes é o défice proteico, tendo, por isso maior benefício na administração de compostos hiperproteicos e com elevado valor energético<sup>21</sup>. Têm surgido também outras formulações que incluem nutrientes imuno-moduladores, com o intuito de melhorar a função imunitária, função intestinal e diminuir a resposta inflamatória<sup>2</sup>, estando actualmente ainda em estudo. Alguns estudos demonstraram que a forma de suplementação oral mais eficaz e que apresenta melhores resultados a nível do estado nutricional após tratamento é através do uso de suplementos orais hiperproteicos e hipercalóricos com sabores, associados à dieta normal<sup>34</sup>. Foi também feita a comparação entre o aconselhamento nutricional individualizado baseado em alimentos correntes e a suplementação nutricional oral. Os resultados mostraram que o aconselhamento individualizado apresenta benefícios iguais ou superiores aos da suplementação oral<sup>20,21,2,22</sup>. Com o aconselhamento nutricional adequado e individualizado é possível obter maior ingestão calórica e proteica, melhor estado nutricional e menor morbilidade associada ao tratamento. Para além disso, o aconselhamento nutricional é o único método que consegue manter a médio prazo (mais de três meses após o final dos tratamentos) um impacto significativo nos *outcomes* obtidos<sup>20,21</sup> (Figura 5).

### Nutrição e Qualidade de Vida

A Organização Mundial de Saúde definiu o conceito de *Saúde* não só como ausência de doença, mas sim como um completo bem-estar físico, mental e social<sup>35</sup>. Esta definição está intimamente relacionada com o conceito de QV relacionada com a saúde. Trata-se de um conceito multidimensional que quantifica os efeitos físicos, psicológicos e sociais da doença e dos tratamentos associados<sup>36,37</sup>. Para realizar esta avaliação foram desenvolvidos diversos questionários, genéricos de doença oncológica ou específicos de cada tumor, tendo sido extensivamente validados: EORTC QLQ-C30<sup>38</sup>, FACT-G<sup>39</sup>, SF-36<sup>40</sup>. A QV é então um conceito muito importante para que se per-

ceba a influência da doença, dos tratamentos e do suporte nutricional, no bem-estar geral do doente oncológico. É necessário que ocorra uma ponderação entre o tratamento a usar e os resultados esperados com essa intervenção<sup>7</sup>.

A avaliação da QV é uma forma bastante eficaz de determinar as percepções que o doente tem da sua própria doença e do seu estado de saúde, expectativas e satisfações pessoais e da influência que o suporte nutricional pode ter. É esta a razão que suporta a recomendação de que a QV deve ser encarada como o *gold standard* para determinar a eficácia de qualquer intervenção médica<sup>36,37</sup>. Contudo, a forte relação entre a nutrição e a QV continua ainda hoje a ser bastante subestimada. Todas as alterações orgânicas, psicológicas e sociais irão apresentar um grande impacto na QV e, conseqüentemente na morbilidade, mortalidade e prognóstico (Figura 6).

Estudos foram desenvolvidos para investigar até que ponto a intervenção nutricional tem a capacidade de melhorar a QV através da diminuição dos sintomas relacionados com a doença e/ou tratamentos e prevenir/diminuir o impacto nutricional da doença. Nestes estudos identificou-se o estadio e a localização do cancro como os principais determinantes para a QV do doente, seguidos da ingestão nutricional deficitária<sup>33,22</sup>. Num outro estudo em 111 doentes com cancro colorectal submetidos a Radioterapia, os suplementos nutricionais orais e principalmente o aconselhamento nutricional individualizado melhoraram significativamente a QV em todas as funções avaliadas, mantendo-se estes resultados 3 meses após o final do tratamento. A intervenção nutricional foi responsável pela melhoria da função psicológica e dos resultados clínicos gerais e diminuição da morbilidade<sup>21</sup>. Outro estudo em 125 doentes com neoplasias hematológicas e em tratamento de quimioterapia e radioterapia, todos apresentavam défices nutricionais e necessitavam de intervenção nutricional. Este estudo mostrou que todos os doentes perderam peso durante o internamento e apresentaram ingestão calórica inferior às suas necessidades, mas o grupo que recebeu suplementos orais com sabor não apresentou alterações negativas significativas no estado nutricional, vs o grupo controlo e o grupo que recebeu suplementos nutricionais sem sabor<sup>34</sup>. Foi também possível demonstrar que em 75

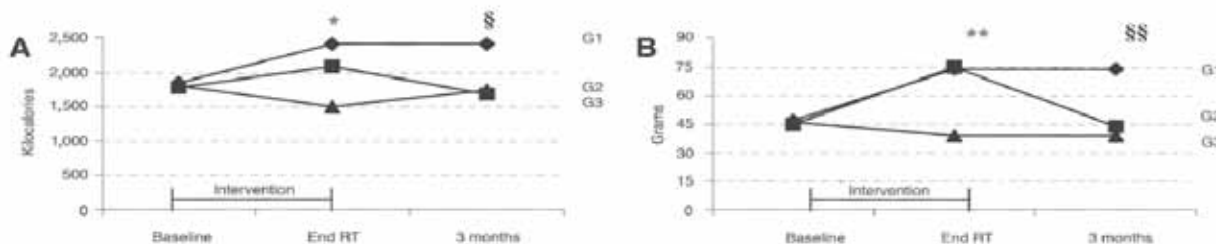


Fig. 5: Padrões de ingestão proteica e calórica durante a intervenção nutricional em 3 grupos: G1, aconselhamento nutricional baseado em alimentos correntes; G2, suplementos orais; G3, standard of care.



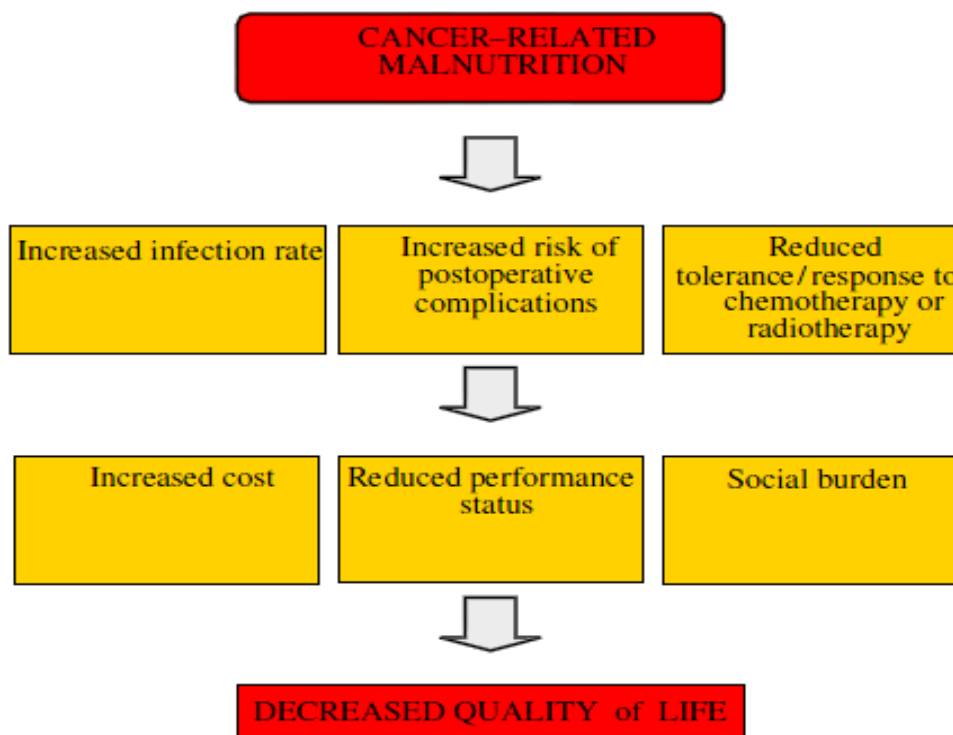


Fig. 6: O impacto da malnutrição associada ao cancro na Qualidade de Vida

doentes com neoplasias da cabeça e do pescoço submetidos a radioterapia, o aconselhamento nutricional foi a melhor forma de melhorar a QV em todas as suas funções, sendo proporcional à melhoria da ingestão e do estado nutricional dos doentes<sup>20</sup>. Também em 200 doentes com cancro pancreático avançado que não estavam a realizar qualquer tratamento, foram administrados suplementos nutricionais orais enriquecidos com ácidos gordos n-3, tendo-se verificado uma melhoria geral nos parâmetros da QV e aumentos da massa magra e peso dos doentes<sup>41</sup>.

Dados recentes em impressão do *follow-up* a longo prazo do ensaio clínico acima mencionado<sup>21</sup>, com uma mediana de 6,3 anos, mostram que a QV, os parâmetros nutricionais e a morbilidade foram positiva e significativamente influenciados pelo aconselhamento nutricional individualizado. Adicionalmente constatou-se que os doentes que haviam recebido esta intervenção tiveram uma sobrevida mais longa por comparação com os outros dois grupos do estudo<sup>41</sup>.

## CONCLUSÃO

O Cancro tem um comprovado impacto negativo no estado nutricional do doente oncológico. A Nutrição revela-se um factor central em oncologia, tendo influência no desenvolvimento da doença, na sintomatologia inerente

ao tumor e tratamento(s), na resposta à(s) terapêutica(s) e na recuperação após o tratamento, tendo portanto um forte impacto na Qualidade de Vida e prognóstico da doença.

Assim sendo, a nutrição tem de ser uma intervenção obrigatória e adjuvante, com o potencial de melhorar o prognóstico da própria doença. A intervenção nutricional adequada e individualizada, melhora a sintomatologia, reduz a morbilidade e mortalidade, apresentando um prognóstico final mais favorável.

O acompanhamento multidisciplinar, com intervenção nutricional precoce, reveste-se de uma importância *major* em oncologia sendo um factor chave para o sucesso do tratamento e recuperação destes doentes.

### Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

### Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

## REFERÊNCIAS

1. FAUCI A: Harrison's: Principles of Internal Medicine. New York: McGraw-Hill 2008.
2. MARIN CARO MM, LAVIANO A, PICHARD C: Nutritional intervention and quality of life in adult oncology patients. Clin Nutr 2007;26(3):289-301.

3. RAVASCO P, MONTEIRO-GRILLO I, CAMILO ME: Does nutrition influence quality of life in cancer patients undergoing radiotherapy? *Radiother Oncol* 2003;67(2):213-220.
4. CHAVES MR, BOLÉO-TOMÉ C, MONTEIRO-GRILLO I, CAMILO M, RAVASCO P: The diversity of nutritional status in cancer: new insights. *Oncologist* 2010;15(5):523-530.
5. PRADO CM, LIEFFERS JR, MCCARGAR LJ, et al.: Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol* 2008;9(7):629-635.
6. American Institute For Cancer Research, World Cancer Research Fund: Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective: a project of World Cancer Research Fund International. Washington, D.C.: American Institute for Cancer Research 2007.
7. HEBER D: Nutritional oncology. Amsterdam ; Boston: Elsevier-Academic Press 2006.
8. FERLAY J, PARKIN DM, STELIAROVA-FOUCHER E: Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010;46(4):765-781.
9. BRONCHUD MH: Principles of molecular oncology. Totowa NJ: Humana Press 2008.
10. KROEMER G, POUYSSEUR J: Tumor cell metabolism: cancer's Achilles' heel. *Cancer Cell* 2008;13(6):472-482.
11. VANDER HEIDEN MG, CANTLEY LC, THOMPSON CB: Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science* 2009;324(5930):1029-1033.
12. BRAHIMI-HORN MC, CHICHE J, POUYSSEUR J: Hypoxia signalling controls metabolic demand. *Curr Opin Cell Biol* 2007;19(2):223-229.
13. KAELIN WG JR, THOMPSON CB: Q&A: Cancer: clues from cell metabolism. *Nature* 2010;465(7298):562-564.
14. GATENBY RA, GAWLINSKI ET, GMITRO AF, KAYLOR B, GILLIES RJ: Acid-mediated tumor invasion: a multidisciplinary study. *Cancer Res* 2006;66(10):5216-5223.
15. VAN CUTSEM E, ARENDS J: The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs* 2005;9 Suppl 2:S51-63.
16. ARGILES JM, AZCÓN-BIETO J: The metabolic environment of cancer. *Mol Cell Biochem* 1988;81(1):3-17.
17. CAPRA S, FERGUSON M, RIED K: Cancer: impact of nutrition intervention outcome-nutrition issues for patients. *Nutrition* 2001;17(9):769-772.
18. PIKO B, BASSAM A: Treatment of tumor therapy-induced nausea and vomiting. *Magy Onkol* 2009;53(1):39-45.
19. WARREN S: The immediate cause of death in cancer. *Am J Med Sci* 1932;610-613.
20. 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* 2005;27(8):659-668.
21. RAVASCO P, MONTEIRO-GRILLO I, MARQUES VIDAL P, CAMILO ME: Dietary counseling improves patient outcomes: a prospective, randomized, controlled trial in colorectal cancer patients undergoing radiotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23(7):1431-1438.
22. RAVASCO P, MONTEIRO-GRILLO I, CAMILO ME: Cancer wasting and quality of life react to early individualized nutritional counselling! *Clin Nutr* 2007;26(1):7-15.
23. CORLI O, COZZOLINO A, BATTAIOTTO L, BERNONI M, GAL-LINA A: A new method of food intake quantification: application to the care of cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1992;7(1):12-17.
24. SHILS ME, SHIKE M: Nutrition support of the patient with cancer. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B and Cousins RJ, eds. *Modern nutrition in health and disease*. Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia 2006: 2069
25. ARGILES JM, ALVAREZ B, LÓPEZ-SORIANO FJ: The metabolic basis of cancer cachexia. *Med Res Rev* 1997;17(5):477-498.
26. ARGILES JM, MOORE-CARRASCO R, FUSTER G, BUSQUETS S, LOPEZ-SORIANO FJ: Cancer cachexia: the molecular mechanisms. *Int J Biochem Cell Biol* 2003;35(4):405-409.
27. OLIFF A, DEFEO-JONES D, BOYER M, et al.: Tumors secreting human TNF/cachectin induce cachexia in mice. *Cell* 1987;50(4):555-563.
28. STRASSMANN G, FONG M, FRETET CE, WINDSOR S, D'ALESSANDRO F, NORDAN RP: Suramin interferes with interleukin-6 receptor binding in vitro and inhibits colon-26-mediated experimental cancer cachexia in vivo. *J Clin Invest* 1993;92(5):2152-2159.
29. MATTHYS P, HEREMANS H, OPDENAKKER G, BILLIAU A: Anti-interferon-gamma antibody treatment, growth of Lewis lung tumours in mice and tumour-associated cachexia. *Eur J Cancer* 1991;27(2):182-187.
30. LORITE MJ, CARIUK P, TISDALE MJ: Induction of muscle protein degradation by a tumour factor. *Br J Cancer* 1997;76(8):1035-1040.
31. PELTZ G: Nutrition support in cancer patients: a brief review and suggestion for standard indications criteria. *Nutr J* 2002;1:1.
32. FERGUSON M: Patient-generated subjective global assessment. *Oncology (Williston Park)* 2003;17(2 Suppl 2):13-14; discussion 14-16.
33. RAVASCO P, MONTEIRO-GRILLO I, MARQUES VIDAL P, CAMILO ME: Cancer: disease and nutrition are key determinants of patients' quality of life. *Support Care Cancer* 2004;12(4):246-252.
34. PENALVAA, SAN MARTINA, ROSSELLO J, et al.: Oral nutritional supplementation in hematologic patients. *Nutr Hosp* 2009;24(1):10-16.
35. GRAD FP: The Preamble of the Constitution of the World Health Organization. *Bull World Health Organ* 2002;80(12):981-984.
36. WASSERMAN TH, MCDONALD A: Quality of life: the patient's endpoint. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33(4):965-966.
37. TESTA MA, SIMONSON DC: Assessment of quality-of-life outcomes. *N Engl J Med* 1996;334(13):835-840.
38. AARONSON NK, AHMEDZAI S, BERGMAN B, et al.: The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(5):365-376.
39. CELLA DF, TULSKY DS, GRAY G, et al.: The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* 1993;11(3):570-579.
40. WARE JE JR, SHERBOURNE CD: The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30(6):473-483.
41. FEARON KC, VON MEYENFELDT MF, MOSES AG, et al.: Effect of a protein and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. *Gut* 2003;52(10):1479-1486.