



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

ANA TERESA GANTES PADRÃO

QUIMIOTERAPIA E NUTRIÇÃO

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE ONCOLOGIA MÉDICA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR JOSÉ MANUEL NASCIMENTO COSTA**

ABRIL 2014

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra



Dissertação de Mestrado em Medicina

Quimioterapia e Nutrição

Artigo de Revisão

Ana Teresa Gantes Padrão

Orientador: Professor Doutor José Manuel Nascimento Costa

Abril 2014

ÍNDICE

Resumo.....	1
Abstract	2
1. Introdução.....	4
2. Métodos.....	6
3. Desenvolvimento.....	7
3.1. Etiologia da desnutrição em pacientes oncológicos	7
3.1.1. Relacionados com o tumor	7
3.1.1.1. Distúrbios metabólicos	8
3.3.1.2. Mediadores inflamatórios e biológicos	11
3.1.2. Relacionados com o tratamento quimioterápico	13
3.1.2.1 Náuseas e Vômitos	13
3.1.2.2 Alterações no gosto e no olfato	15
3.1.2.3 Diarreia.....	17
3.1.2.4 Mucosite	18
3.2. Influência da má-nutrição na farmacocinética e farmacodinâmica do quimioterápico	20
3.3. Consequências do declínio nutricional no paciente oncológico	22
3.3.1. Impacto na qualidade de vida.....	22
3.3.2. Resposta ao tratamento quimioterápico e complicações.....	22
3.3.3. Morbilidade e mortalidade	23
3.3.4. Custos dos Cuidados de saúde	23
3.4. Influência dos suplementos no tratamento quimioterápico.....	24
3.5. Avaliação do estado nutricional no doente oncológico.....	25
3.5.1. Rastreio nutricional	26

3.5.2. Avaliação nutricional	27
3.5.2.1. História Clínica, Social e Dietética	28
3.5.2.2. Exame Físico	28
3.5.2.3. Antropometria	28
3.5.2.4. Bioquímica e Hemograma.....	29
3.5.3. Especificidades do rastreio e avaliação no doente oncológico	30
3.6. Planeamento do suporte nutricional	31
3.6.1. Vias de suporte nutricional.....	31
3.6.2. Suplementos orais durante quimioterapia	31
3.6.2.1. Suplementos orais enriquecidos com ácidos gordos n-3.....	33
3.6.2.2. Suplementos orais enriquecidos com aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA)	34
3.6.2.3. Antioxidantes	35
3.6.3. Nutrição enteral	36
3.6.4 Nutrição Parenteral.....	37
3.7. Tratamento farmacológico	38
4. Conclusão	39
Referências	41

Resumo

O objetivo deste artigo é uma revisão da literatura existente acerca do tema “Quimioterapia e Nutrição”, no que diz respeito à etiologia da desnutrição, consequências para o organismo, interações com o tratamento quimioterápico, avaliação do estado nutricional do doente e possíveis abordagens na resolução do problema.

Foi feita uma pesquisa bibliográfica em bases de dados da literatura médica abrangendo o período de 1995 a 2013. A bibliografia selecionada encontrava-se escrita em língua inglesa. As pesquisas foram realizadas recorrendo às bases de dados *Pubmed*, *Science Direct* (www.sciencedirect.com), ao *Repositório Institucional dos HUC* (www.rihuc.huc.min-saude.pt) e a bibliotecas on-line com o objetivo de encontrar estudos sobre quimioterapia e nutrição, tendo sido selecionadas 29 fontes bibliográficas.

A maioria dos doentes oncológicos (até cerca de 85%) apresenta má-nutrição, tendo consequências significativas ao nível da qualidade de vida, mortalidade e morbilidade. A desnutrição tem uma etiologia multifatorial, estando relacionada com o tumor, a resposta do hospedeiro ao tumor e com o tratamento. O tratamento quimioterápico apresenta efeitos adversos com impacto no estado nutricional do doente. Existem estratégias de rastreio e avaliação dos doentes em risco ou com défice no estado nutricional que permitem identificar os doentes que devem ser intervencionados. O tratamento consiste numa abordagem multifatorial, incluindo suporte nutricional adequado ao doente e tratamento farmacológico. O suporte nutricional pode ser via oral, enteral ou parenteral. O tratamento farmacológico tem como alvo os sintomas que podem ter impacto no estado nutricional do doente. O doente também pode recorrer a suplementos dietéticos a que o clínico deve estar atento, por possíveis interferências com o tratamento.

Palavras-chave: Quimioterapia, nutrição, etiologia, efeitos adversos, avaliação, tratamento, suplementos.

Abstract

The aim of this article is to review the existing literature on the topic "Chemotherapy and Nutrition", with regard to the etiology of malnutrition, consequences for the organism, interactions with chemotherapy, assessment of nutritional status of the patient and management.

A literature search was performed in databases of medical literature covering the period 1995-2013.

The selected bibliography was written in english. The researches were conducted in the *Pubmed* database and also in *Science Direct* ([www. Sciencedirect.com](http://www.Sciencedirect.com)), in the *Institutional Repository of the HUC* (rihuc.huc.min-saude.pt) and online libraries in order to find studies on chemotherapy and nutrition, having been selected 29 bibliographic sources.

Most cancer patients (up to about 85 %) have poor nutrition, with significant consequences in the quality of life, mortality and morbidity . Cancer-associated malnutrition occurs through a variety of mechanisms related to the tumour, the host response to the tumour and its treatment. Chemotherapy has side effects that can induce poor nutritional status. Nutritional screening and assessment aim to identify patients who are malnourished or at significant risk of malnutrition. The treatment consists in a multifactorial approach, including adequate nutritional support and medication. There are three ways of providing nutritional support: through oral supplementation, enteral or parenteral nutrition. Pharmacological

treatment can help mitigate the symptoms that may have an impact on the nutritional status of the patient . The patient can also be using dietary supplements that clinicians know due to possible interaction with treatment.

Keywords: Chemotherapy, nutrition, etiology, adverse effects, assessment, treatment, supplements.

1. Introdução

A má-nutrição é definida como um status nutricional em que há deficiência de energia, proteínas e outros nutrientes, provocando efeitos adversos e alterações na função do organismo e manifestações clínicas.¹ A maioria dos doentes com cancro, até cerca de 85%, apresentam má-nutrição.² A caquexia de origem tumoral é uma forma específica de má-nutrição associada ao cancro ocorrendo com frequência em doentes com forma avançada de cancro. Esta condição é caracterizada por perda de peso involuntária e progressiva, com perda de massa muscular. Constitui um síndrome multifatorial associado a alterações metabólicas, anorexia, saciedade precoce, diminuição da ingestão, edema, fadiga, compromisso da função imunitária, alterações do gosto e declínio nas capacidades mentais.¹

A quimioterapia, que constitui atualmente um dos principais pilares na terapêutica utilizada em doentes oncológicos, pode induzir ou piorar o estado nutricional do doente,³ apresentando efeitos adversos que têm um impacto negativo no status nutricional como anorexia, alterações no gosto e no olfato, aversão a comida, náuseas e vômitos, mucosite, xerostomia, diarreia, obstipação e saciedade precoce.

A má-nutrição em pacientes oncológicos representa uma causa importante de morbidade e mortalidade na doença avançada e está associada a maior toxicidade durante a realização de quimioterapia, maior taxa de internamentos hospitalares, mais custos, e diminuição da qualidade de vida.²

Tendo em conta as consequências, uma intervenção para uma nutrição adequada do doente é de extrema importância, podendo ajudar a aliviar os efeitos secundários, promover uma melhor e mais rápida recuperação, evitar atrasos no tratamento, prevenir perda de peso e adquirir um melhor estado geral. Esta intervenção consiste numa avaliação precoce do estado nutricional do doente, identificando risco ou desnutrição, possibilitando um tratamento

adequado. O tratamento pode passar pela introdução de suporte nutricional através de suplementos orais, nutrição enteral, parenteral, ou pela administração de fármacos.

Esta problemática justifica a realização deste trabalho de revisão bibliográfica, com objetivo de analisar e sumariar a informação publicada acerca do tema “Quimioterapia e Nutrição”.

2. Métodos

Como método de pesquisa para a realização deste artigo foi realizada uma pesquisa bibliográfica em bases de dados da literatura médica abrangendo o período de 1995 a 2013. A bibliografia selecionada encontrava-se escrita em língua inglesa. As pesquisas foram realizadas recorrendo às base de dados *Pubmed*, *Science Direct* (www.sciencedirect.com), ao *Repositório Institucional dos HUC* (www.rihuc.huc.min-saude.pt) e a bibliotecas on-line com o objetivo de encontrar estudos sobre quimioterapia e nutrição, tendo sido selecionadas 29 fontes bibliográficas. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave em diferentes combinações: quimioterapia (chemotherapy), nutrição (nutrition), oncologia (oncology), farmacologia (pharmacology), suplementos (supplements), tratamento (management), efeitos secundários (side effects), avaliação (assessment) e qualidade de vida (quality of life).

Os critérios de inclusão dos estudos foram a deteção pela estratégia de busca elaborada e idioma da publicação em português, inglês ou espanhol.

Após a pesquisa nas bases de dados recorrendo às palavras-chave, foi selecionada a bibliografia e lidos os seus títulos e resumos, de forma a selecionar aqueles que continham informação relevante sobre o tema “Quimioterapia e Nutrição” ou outros dados úteis para a sua compreensão. Por fim, procedeu-se à leitura dos estudos selecionados na etapa anterior, consultando a bibliografia dos mesmos em busca de mais estudos relevantes que pudessem ser incluídos.

3. Desenvolvimento

3.1. Etiologia da desnutrição em pacientes oncológicos

A etiologia da desnutrição em pacientes oncológicos é multifatorial. Resulta de um conjunto de mecanismos relacionados com o tumor, com a resposta do hospedeiro ao tumor e com o tratamento.¹ As várias modalidades de tratamento, cirurgia, radioterapia e quimioterapia podem induzir ou piorar o estado nutricional do doente, no entanto este trabalho incide nos doentes oncológicos que realizam tratamento de quimioterapia. Os fatores psicológicos, que afetam grande parte dos doentes oncológicos, como a ansiedade e a depressão, podem também ter um impacto negativo no apetite e na alimentação, contribuindo para piorar o quadro nutricional do doente.

3.1.1. Relacionados com o tumor

Os mecanismos relacionados com o tumor que mais frequentemente causam desnutrição são obstrução, distúrbios metabólicos e alterações funcionais.

Efeitos locais do tumor incluem disfagia, odinofagia, obstrução gastrointestinal, saciedade precoce, má absorção e dor. Tumores da cabeça e pescoço podem provocar disfagia ou odinofagia. Mais de 50% dos doentes com tumores avançados da cabeça e pescoço têm uma perda de peso significativa no momento do diagnóstico. Tumores do esófago podem provocar disfagia progressiva, odinofagia e regurgitação. Tumores primários do mediastino, ou metastáticos, podem provocar disfagia por invasão do esófago. Sintomas comuns de apresentação de tumores gástricos incluem saciedade precoce, perda de apetite e desconforto abdominal. Tumores intestinais podem provocar sintomas obstrutivos. Leucemias e linfomas ao disseminarem no intestino delgado podem causar mal-absorção por infiltração direta da

parede intestinal ou por infiltração da estruturas linfáticas. Os sintomas de apresentação dos tumores pancreáticos podem incluir dor, perda de apetite, esteatorreia e dispepsia.²

Além dos efeitos locais o tumor apresenta efeitos sistémicos que alteram a ingestão alimentar como anorexia, caquexia, vômitos, náuseas, dor, alterações do gosto/olfato e cansaço.¹ Alterações no sistema nervoso central que controlam a ingestão e a sensação de saciedade, assim como a percepção de sabor e cheiro juntamente com a produção de múltiplas citocinas por monócitos e células tumorais estão implicados no desenvolvimento de caquexia e anorexia.

3.1.1.1. Distúrbios metabólicos

Apesar da diminuição da ingestão alimentar contribuir de forma importante para a alteração do estado nutricional do doente oncológico, existem outros fatores como alterações metabólicas e no gasto energético em repouso (REE – Resting Energy Expenditure). Parece haver um aumento de REE na maioria dos doentes com cancro, apesar de achados inconsistentes. Um estudo realizado com 297 doentes com cancro concluiu que a perda de peso estava mais relacionada com o aumento do REE, do que com a diminuição da ingestão alimentar. No entanto, já foi sugerido que embora o REE esteja elevado em doentes com cancro avançado, o gasto total de energia mantém-se inalterado uma vez que existe diminuição da atividade física. A competição entre o tumor e o hospedeiro por nutrientes pode gerar um quadro de necessidades nutricionais promovendo os distúrbios metabólicos, aumentando o ritmo metabólico e o REE.

As alterações metabólicas afetam o metabolismo dos hidratos de carbono, das proteínas e das gorduras.⁽¹⁾

Dentro do metabolismo dos hidratos de carbono as alterações mais importantes são intolerância à glicose, resistência à insulina e aumento da neoglicogénese utilizando aminoácidos e lactato, uma vez que grande parte dos tumores sólidos produzem grandes quantidades de lactato. A neoglicogénese hepática a partir de aminoácidos e lactato está significativamente aumentada em doentes oncológicos e é insensível a inibidores fisiológicos como a administração de glicose. A neoglicogénese a partir do lactato usa adenosina trifosfato (ATP), o que pode ser considerado um dos principais determinantes do aumento do gasto de energia em pacientes com cancro.⁽²⁾ Contudo, devido à intolerância à glicose e à resistência à insulina, a glicose é pobremente usada pelos tecidos periféricos.¹

O metabolismo dos lípidos também está afetado. A alteração mais importante é o aumento da mobilização e oxidação dos lípidos. A hidrólise dos lípidos exógenos pela lipoproteína lipase está reduzida. A oxidação dos ácidos gordos não é interrompida pela administração de glicose, o que contribui para o aumento do REE.

O aumento da mobilização dos lípidos num doente oncológico com caquexia pode ser atribuído a um fator tumoral catabólico designado por fator mobilizador de lípidos (LMF-Lipid Mobilizing Factor) que atua diretamente no tecido adiposo com libertação de moléculas de ácidos gordos e glicerol através da elevação de AMP cíclico. O LMF foi isolado na urina de doentes oncológicos, existindo uma relação direta entre os níveis séricos e urinários de LMF e perda de peso.¹ Estudos realizados em modelos animais sugerem que a produção de LMF por tumores indutores de caquexia podem contribuir para a perda de gordura corporal e aumento no gasto energético, mas não para a anorexia.

O TNF-alfa pode também induzir depleção lipídica, quer através da inibição da lipoproteína lipase quer por estimulação da lipólise, apesar do seu papel no síndrome

anorexia-caquexia ser controverso. IL-1, IL-6, TNF-gama e IFN-gama, parecem inibir a expressão do mRNA da lipase lipoproteica; IL-1 e IFN-gama mostraram estimular a lipólise diretamente.

Alteração no metabolismo das gorduras leva a diminuição das reservas de gordura e caquexia severa em modelos animais e humanos, especialmente quando combinada com diminuição de ingestão alimentar.²

Ao nível do metabolismo das proteínas o perfil plasmático de aminoácidos também sofre alterações. Esta alteração resulta do distúrbio metabólico e também de alterações do turnover proteico no fígado e no músculo.

Durante a restrição alimentar, a glicose utilizada pelo cérebro é normalmente obtida por corpos cetônicos derivados da gordura, levando à diminuição de neoglicogênese a partir de aminoácidos pelo fígado e com conservação da massa muscular. Ao contrário, na caquexia com origem tumoral, os aminoácidos são utilizados e há diminuição de massa corporal. Esta característica parece ser a causa do tempo de vida reduzido dos pacientes com caquexia.

O turnover proteico está aumentado devido ao aumento da síntese hepática assim como o aumento da degradação do tecido muscular, estando a síntese proteica normal ou diminuída. Estudos realizados quer em ratos ou humanos com caquexia a perda de massa muscular correlaciona-se com a presença plasmática de um fator indutor da proteólise (PIF – Proteolysis-inducing factor), que induz degradação proteica e inibe a síntese de proteínas em células musculares esqueléticas. A PIF é excretada na urina de pacientes oncológicos com caquexia, mas não naqueles com o mesmo tipo tumoral mas sem caquexia. Parece que o PIF induz catabolismo no músculo esquelético estimulando a via da ubiquitina-proteassoma, como mostrado no gastrocnemius de ratos exposto ao PIF. TNF-alfa, IL-1, IL-6 têm um papel

crucial na ativação da via da ubiquitina-proteassoma, e assim no desenvolvimento da hipotrofia. A proteólise através desta via, é o mecanismo mais importante na perda proteica muscular na caquexia originada a partir de várias doenças, incluindo o cancro.⁽²⁾

3.3.1.2. Mediadores inflamatórios e biológicos

Diversos agentes produzidos ou pelo tumor ou como uma resposta sistêmica à presença do tumor, como citocinas proinflamatórias e hormonas estão implicados na patogénese da caquexia.

Citoquinas proinflamatórias como IL-1, IL6, TNF-alfa e IFN-gama foram associadas ao desenvolvimento de caquexia. Estas citocinas iniciam uma cascata de eventos, através de efeitos no metabolismo e na supressão de apetite, assim como efeitos indiretos na resposta das proteínas de fase aguda (APP-acute phase protein). A resposta de APP foi associada com aumento do ritmo metabólico em repouso e perda de massa magra corporal. Em estudos pré-clínicos realizados em animais saudáveis, a injeção exógena de IL-1 e TNF-alfa levou a um aumento de gasto energético, turnover proteico e perda de peso. Melhoria no apetite, níveis lipídicos, retenção de massa magra e diminuição de massa tumoral foram observados em animais portadores de tumores depois de uma injeção de anticorpos neutralizantes de TNF-alfa, IL-1, IL-6 e IFN-gama. Não se verificou nenhum efeito aditivo quando estes agentes foram administrados em simultâneo o que sugere que os diferentes mediadores atuam por um mecanismo comum.

Num estudo realizado em ratos com tumores da mama, o IL-1 derivado do tumor mostrou promover a caquexia através da indução da produção de leptina, sugerindo que a

modulação do metabolismo dos lípidos e a regulação da saciedade podem desempenhar um papel importante na indução da caquexia pelo IL-1.

O TNF-alfa também parece estar implicado na modulação do metabolismo dos lípidos através da supressão da atividade da lipase lipoproteica.

Níveis serológicos de IL-6 estão aumentados em doentes com cancro colo-retal mal-nutridos comparando com doentes com o mesmo tipo tumoral bem-nutridos. Níveis aumentados de IL-6 e outros mediadores inflamatórios estão associados a hipermetabolismo e perda de peso em doentes com cancro do pulmão. Níveis aumentados de IL-6 e proteína C reativa estão significativamente aumentados em doentes com cancro do pulmão de não-pequenas células com perda de peso comparado com os com peso estável. Tratamento com anticorpos monoclonais anti-IL-6 reduzem anorexia e caquexia em doentes com mieloma múltiplo e carcinoma renal e em doentes com linfoma uma terapia com IL-6 revertia a caquexia associada ao tumor. Num estudo realizado em doentes com tumores do pulmão de não-pequenas células inoperáveis (estádio 3 e 4), a maioria dos doentes teve uma resposta inflamatória sistémica, que se relaciona com aumento de perda de peso, fadiga, e mau prognóstico. Libertação de IL-6 resulta em degradação de miosina, uma das principais proteínas do músculo, levando a atrofia muscular.

Distúrbios de fatores neuro-endócrinos, como melanocortina, insulina, cortisol, e glucagina, podem também ser importantes no desenvolvimento da caquexia. Verificam-se alterações hormonais como aumento da relação cortisol-insulina. Enquanto o cortisol apresenta uma ação catabólica, a insulina tem efeitos anabólicos, gerando-se assim um estado catabólico, contribuindo para a caquexia.¹

3.1.2. Relacionados com o tratamento quimioterápico

A quimioterapia, ao contrário da radioterapia e da cirurgia, constituiu um tratamento sistêmico, apresentando mais efeitos secundários.

Muitos dos efeitos adversos relacionados com a quimioterapia têm um impacto negativo no status nutricional do doente.¹ O impacto vai depender do esquema do tratamento, das doses, e da resposta individual de cada doente.¹⁷ Esses efeitos adversos incluem anorexia, alterações no gosto e no olfato, náuseas, vômitos, mucosite, xerostomia, obstipação, diarreia, saciedade precoce e aversão a comida. A incidência de cada efeito secundário varia conforme o tipo de tratamento, sendo que certos agentes afetam mais o estado nutricional que outros.¹

3.1.2.1 Náuseas e Vômitos

Apesar da existência de antieméticos eficazes, as náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia constituem um dos efeitos adversos mais indesejados. Este efeito adverso pode ter um impacto muito negativo na qualidade de vida, afetando o doente em termos sociais e emocionais.⁴

Parece que a emese é mediada principalmente por vários neurotransmissores no trato gastrointestinal e no SNC, como a serotonina, a dopamina, protachykinin-1 e ácido gama-aminobutírico (GABA), que atuam direta e indiretamente no centro que controla a emese localizado na medula e na área postrema do quarto ventrículo.

Náuseas e vômitos associados à quimioterapia podem ser agudos, tardios e antecipatórios. A emese aguda divide-se em aguda, se ocorre nas primeiras 12 horas após a

administração do tratamento e subaguda se ocorre entre as 12 e as 24 horas. Vômitos e náuseas tardios ocorrem mais de 24 horas após o tratamento e podem persistir até uma semana. Emese antecipatória ocorre antes do doente realizar quimioterapia em doentes com emese mal controlada depois de já terem realizado um ciclo de quimioterapia previamente.

A severidade e o padrão da emese depende de vários fatores relacionados com o doente assim como o tipo de quimioterapia, a dose prescrita e o regime.

O agente mais ematogénico é a cisplatina que em doses a partir de 50 mg/m² induz náuseas e vômitos em mais de 90% de pacientes, aos quais não foi feita prescrição profilática de antieméticos.⁵ Outros agentes com elevado potencial emetogénico são a carboplatina, oxaliplatina, doxorrubicina, ciclofosfamida, metotrexato e clormetina.^(3,5) Nas tabelas 1 e 2 estão descritos os potenciais eméticos de alguns agentes quimioterápicos mais comuns.³

Risco emético	Agentes antineoplásicos intravenosos
Risco emético alto (>90%)	Carmustina > 250 mg/m ² , cisplatina ≥ 50 mg/m ² , ciclofosfamida > 1500 mg/m ² , dacarbazina, doxorrubicina > 60 mg/m ² , epirubicina > 90 mg/m ² , ifosfamida ≥ 10 g/m ² , mecloretamina, estreptozocina;
Risco emético moderado (30-90%)	Aldesleucina > 12-15 miu/m ² , amifostina > 300 mg/m ² , carmustina > 250 mg/m ² , busulfan, carboplatina, carmustina ≤ 250 mg/m ² , cisplatina < 50 mg/m ² , ciclofosfamida ≤ 1500 mg/m ² , daunorrubicina, doxorrubicina ≤ 60 mg/m ² , epirubicina ≤ 90 mg/m ² , idarrubicina, ifosfamida < 10 g/m ² , interferão-alfa ≥ 10 miu/m ² , irinotecano, melfalano, metotrexato ≥ 250 mg/m ² , oxaliplatina, temozolomide;
Risco emético baixo (10-30%)	Amifostina ≤ 300 mg/m ² , Aldesleucina ≤ 12-15 miu/m ² , cabazitaxel, docetaxel, doxorrubicina (lipossomal), eribulin, etoposide, 5-fluorouracil, gemcitabina, interferão-alfa > 5 < 10 miu/m ² , metotrexato >50 < 250 mg/m ² , mitomicina, mitoxantrona, paclitaxel, pemetrexed, pentostatine, topotecano;
Risco emético mínimo (<10%)	Bevacizumab, bleomicina, bortezomib, cetuximab, cladribine, fludarabina, interferão-alfa < 5 miu/m ² , metotrexato < 50mg/m ² , panitumumab, rituximab, temsirolimus, trastuzumab, vincristina, vinblastina, vinorelbina;

Tabela 1. Potencial emético de agentes antineoplásicos intravenosos³

Risco Emético	Agentes antineoplásicos orais
Risco moderado a alto	Busulfan ≥ 4 mg/dia, ciclofosfamida ≥ 100 mg/m ² /dia, estramustina, etoposide, lomustina 1 i.d., procarbazona, temozolomida (> 75 mg/m ² /dia)
Risco mínimo a baixo	Bexaroteno, busulfan < 4 mg/dia, capecitabina, cloranbucil, ciclofosfamida < 100 mg/m ² /dia, desatinib, erlotinib, everolimus, fludarabine, gefitinib, imatinib, lapatinib, lenalidomide, melfalano, mercaptopurina, metotrexato, pazopanib, sorafenib, sunitinib, temozolomida (≤ 75 mg/m ² /dia), talidomide, topotecano, tretinoína, vandetanib, virinostat;

Tabela 2. Potencial emético de agentes antineoplásicos orais³

Um estudo realizado confirma que as náuseas constituem um problema importante afetando gravemente a qualidade de vida do doente a realizar quimioterapia. O seu impacto no status nutricional é evidente poucos dias após a administração do tratamento. Intervenções nutricionais específicas e a combinação de terapêuticas farmacológicas e não-farmacológicas são medidas necessárias para o controlo deste sintoma extremamente limitativo.⁴

3.1.2.2 Alterações no gosto e no olfato

Alterações no gosto são comuns em doentes com cancro, podendo surgir ageusia (perda de gosto), disgeusia (alterações de gosto) ou hipergeusia (excessiva sensibilidade do paladar). O impacto destas alterações incluem redução do interesse em comida, o que leva a diminuição da ingestão, resultando em défice nutricional e perda de peso.⁶

Pesquisas sobre os efeitos secundários da quimioterapia indicam que 46-77% dos pacientes apresentam queixas de alterações do gosto e 35-87% dos pacientes têm queixas de alterações olfativas.⁷

Os mecanismos pelos quais a quimioterapia causa alterações no gosto e olfato não são inteiramente conhecidos. Alterações na atividade dos recetores assim como produção de

saliva e muco podem ser etiologias. Os agentes citostáticos podem ser secretados na saliva ou difundir-se do plasma para a cavidade oral,⁸ contactando diretamente com recetores do gosto.⁶ Uma etiologia importante parece ser o efeito inibitório dos agentes citostáticos na mitose das células dos recetores, uma vez que em muitos pacientes, as alterações no gosto resolvem-se pouco tempo após o final da quimioterapia, quando o turnover celular é restaurado. Existem outras sugestões para a etiologia das alterações do gosto e olfato, como o dano de nervos cranianos (desmielinização de fibras nervosas), necrose tecidual ou infeção, bloqueio da via aferente por passagem de citostáticos através da barreira hemato-encefálica, e outros efeitos neurotóxicos dos citostáticos, como neuropatia induzida por quimioterapia.⁷

Estudos sugerem que um vasto número de quimioterápicos como 6-mercaptopurina, metotrexato, vincristina, cisplatina, doxorubicina, carboplatina, ciclofosfamida, e 5-fluorouracil (5-FU) estão associados a alterações no gosto, no entanto estudos comparativos entre os diferentes agentes e o seu impacto nas alterações são escassos. Existe alguma evidência de que o grau de alteração varia conforme o paciente e o grupo de tratamento.⁸

Os pacientes podem experienciar um sabor metálico frequentemente associado a cisplatina e carboplatina.⁸ Este sabor surge quando a quimioterapia é administrada, o que é consistente com a secreção dos químicos na saliva. A disgeusia pode persistir depois da eliminação do fármaco por lesão das papilas gustativas.⁶

Enquanto alguns estudos mostram que as alterações no gosto podem-se iniciar logo após o início do tratamento outros mostram que se podem iniciar até após dez semanas. A duração pode ser desde horas a semanas. Após a finalização da quimioterapia a alteração pode durar até um ano. Alguns doentes podem experimentar alterações do gosto e do olfato de forma intermitente.⁸

Estudos revelaram que os pacientes que consideravam as suas alterações sensoriais como graves, tinham as ingestões calóricas mais baixas e pior qualidade de vida comparativamente com doentes que referiam alterações leves.

Alterações no gosto e no olfato alteram a motivação para comer e o prazer retirado da comida, havendo um impacto severo na ingestão alimentar, contribuindo para um mau status nutricional.⁹

3.1.2.3 Diarreia

A diarreia pode resultar em má nutrição, depleção de eletrólitos e fluidos e alteração da função imunitária. Vários sintomas podem acompanhar a desidratação como astenia, anorexia, perda de peso e sonolência o que prejudica ainda mais a qualidade de vida do doente oncológico. A diarreia pode alterar a farmacocinética dos químicos utilizados no tratamento, os níveis plasmáticos de albumina, o fluxo sanguíneo renal e o equilíbrio ácido-base. Pode levar a hipocaliémia e acidose por perda massiva de potássio e bicarbonato.

Em termos práticos a diarreia pode ser definida como um aumento em um ou mais destes parâmetros: peso diário de fezes, conteúdo aquoso, ou frequência.¹⁰

A diarreia é um efeito adverso dose-limitante comum, especialmente no tratamento do cancro colo-retal, pelo uso de irinotecano, 5-fluorouracil, capecitabina, oxaliplatina, ou raltitrexed. Em ensaios randomizados de fase III estes agentes foram associados a diarreia em 50-80% dos pacientes, usados de forma isolada ou em combinação. A incidência de diarreia grau 3 ou 4 foi alta em 30% dos casos, especialmente com o uso de irinotecano.⁵ O irinotecano necessita de ativação pelas carboxilesterases para se tornar citotóxico, um potente inibidor da topoisomerase I. Eventualmente é metabolizado para uma forma inativa. No

entanto, esta forma é reativada no intestino por bactérias intestinais, provavelmente por hidrólise. Esta reação resulta em concentrações elevadas intraluminais o que provoca dano na mucosa gastrointestinal, resultando em diarreia.

As alterações observadas na mucosa pela quimioterapia são similares às alterações provocadas por agentes infecciosos.

3.1.2.4 Mucosite

A mucosite constitui um efeito secundário comum da quimioterapia, ocorrendo em 40% dos casos¹¹, podendo afetar todo o trato intestinal.¹² A manifestação mais severa da mucosite é a ulceração da mucosa.¹³

A mucosite resulta de uma série de alterações inflamatórias das células epiteliais e subepiteliais da mucosa do trato digestivo.¹⁴ A mucosite parece estar relacionada com alterações na secreção e expressão da mucina, a qual tem um papel de defesa do trato intestinal, através da redução do stress mecânico e químico, prevenindo a digestão da mucosa e o crescimento e penetração bacteriana. Alguns estudos mostraram que o sistema nervoso entérico também pode estar relacionado com o desenvolvimento da mucosite.¹²

A mucosite pode afetar o estado nutricional e de hidratação do doente, sendo necessário suporte nutricional com reposição de fluidos, dietas líquidas e nutrição parenteral.^{12,13}

Vários agentes quimioterápicos podem estar associados à mucosite como 5-fluorouracil, metotrexato, bleomicina, doxorrubicina, ciclofosfamida, ifosfamida, cisplatina, etoposide, citarabina em doses altas, vinblastina, mitoxantrona, e taxanos.¹³

Na tabela 2, estão descritos os agentes quimioterápicos mais relacionados com os efeitos adversos causadores de alterações no estado nutricional.¹

Efeito Adverso	Tratamento Quimioterápico	Efeito no estado nutricional
Náuseas/Vômitos	Maioria dos agentes quimioterápicos.	Pode reduzir significativamente a ingestão alimentar e causar desidratação.
Anorexia	Maioria dos agentes quimioterápicos.	Diminuição do apetite, levando a diminuição da ingestão alimentar.
Alterações do olfato/gosto	Carboplatina, cisplatina, ciclofosfamida, doxorubicina, 5-fluorouracil, metotrexato.	Alterações no gosto, como alimentos com sabor metálico, cartão ou lixa, sabor demasiado salgado, doce, amargo, azedo, ou ausência de gosto.
Diarreia	Irinotecano, 5-fluorouracil, hidroxureia, metotrexato, dactinomicina.	Má nutrição, depleção de eletrólitos e desidratação.
Mucosite	Antimetabolitos, antibióticos citotóxicos.	Inflamação da mucosa epitelial do trato gastrointestinal.
Estomatite	Bleomicina, dactinomicina, doxorubicina, 5-fluorouracil, metotrexato.	Afeta ingestão e pode causar aversão a comida.
Alterações Metabólicas	Cisplatina, metotrexato, mitomicina, tamoxifeno, tretinoína, vincristina.	Hipercalcemia/hipocalcemia Hipocaliemia Hiponatremia Hiperuricemia Hiperglicemia/hipoglicemia Hipertrigliceridemia

Tabela 2. Agentes quimioterápicos relacionados com efeitos adversos com efeitos no estado nutricional.¹

3.2. Influência da má-nutrição na farmacocinética e farmacodinâmica do quimioterápico

A má-nutrição está associada a alterações na farmacocinética, incluindo alterações na absorção, ligação a proteínas, metabolismo hepático e renal.

Em pacientes mal-nutridos, concentrações reduzidas de proteínas plasmáticas, pode aumentar significativamente a toxicidade de agentes quimioterápicos que se ligam a proteínas, como prednisolona, etoposide, teniposide, cisplatina, paclitaxel e, o metabolito do irinotecano, SN-38.

No fígado ocorrem os processos metabólicos de oxidação, redução e conjugação. A má-nutrição diminui o metabolismo oxidativo realizado pela família das isoenzimas do citocromo P-450 devido a uma depleção das reservas do NADPH. Outras vias metabólicas realizadas no fígado podem estar alteradas, diminuindo a clearance do fármaco, e prolongando a sua semivida. Isto pode levar a maior exposição ao fármaco, aumentando a sua toxicidade.

O efeito da má-nutrição na função renal é menos clara, no entanto, um estudo efetuado em crianças mal-nutridas, através da clearance da inulina mostrou uma taxa de filtração glomerular reduzida.¹⁵

Assim um mau estado nutricional pode afetar substancialmente a disponibilidade de fármacos antineoplásicos, que por sua vez, têm um estreito índice terapêutico. Pequenas alterações na farmacocinética podem ter um impacto profundo na resposta e na toxicidade do fármaco.

Um estudo teve como objetivo investigar o efeito da má-nutrição proteica na atividade das enzimas metabolizadoras da cisplatina, 5-fluorouracil e mitomicina C, nos estômagos de ratos e conseqüentemente na sua toxicidade gástrica numa tentativa de mimetizar as

condições dos pacientes aos quais os fármacos escolhidos são aplicados. O estudo concluiu que os animais que receberam uma dieta deficiente em proteínas, ainda que adequada em calorias, minerais e vitaminas, durante 4 semanas, apresentaram alterações significativas no metabolismo da cisplatina, 5-fluorouracil e mitomicina C, de forma a que houve aumento da sua toxicidade gástrica.

Comparando com os ratos que receberam uma dieta normal em proteínas e tratamento com cisplatina, os ratos que receberam uma dieta pobre em proteínas com o mesmo tratamento, apresentaram atividade aumentada das enzimas glutathione S-transferase, n-aminopeptidase e cisteína S-conjugase beta-liase (CCBL- cysteine S-conjugate beta-lyase) e baixa atividade da gama-glutamyltransferase. Os ratos, que nas mesmas condições dos anteriores mas, com tratamento com 5-fluorouracil apresentaram menor atividade da dihidropirimidina desidrogenase e do citocromo P450 1A1/2. Os ratos que receberam tratamento com Mitomicina C mostraram maior atividade da quinona redutase e menor atividade da xantina oxidase.

Os grupos tratados e com desnutrição proteica apresentaram maior toxicidade gástrica, havendo menores níveis de muco, aumento da permeabilidade e deterioração histopatológica. Houve aumento do stress oxidativo nos ratos tratados com cisplatina e produção exagerada de prostaglandina E₂ em ratos tratados com mitomicina C.

Os efeitos modulatórios da desnutrição proteica no metabolismo gástrico dos químicos usados envolve estímulo da via CCBL para ativação da cisplatina, diminuição do catabolismo e clearance do 5-fluorouracil, e ativação da redução de mitomicina C, potenciando a sua gastrotoxicidade.

O estudo recomenda uma avaliação nutricional precoce, para permitir a identificação de pacientes em maior risco de toxicidade quimioterápica. Sugere também que a dose deve ser individualizada com base no status nutricional do doente, em vez de ser baseado apenas no

peso e na área de superfície corporal, para maximizar eficácia e segurança. Além disso refere que o papel de intervenções específicas como a monitorização da farmacocinética e a correção do status nutricional através de suplementos proteicos, deveria ser avaliada.¹⁶

3.3. Consequências do declínio nutricional no paciente oncológico

3.3.1. Impacto na qualidade de vida

Os doentes oncológicos referem uma influência significativa do status nutricional na qualidade de vida.¹⁷ A má nutrição piora o estado geral de saúde, reduz a capacidade funcional e social, reduz a função muscular contribuindo para uma pior qualidade de vida.¹

3.3.2. Resposta ao tratamento quimioterápico e complicações

A má-nutrição está associada a uma resposta reduzida à quimioterapia e a maior risco de toxicidade induzida pelo tratamento. Resulta também em fadiga, deficiente cicatrização de feridas e comprometimento da função imunitária, da resposta inflamatória e da atividade das células T.¹

A estimulação do sistema imunitário pode ser potencialmente benéfico para muitos doentes, podendo melhorar a neutropenia induzida pela quimioterapia. Existem suplementos dietéticos que demonstraram melhorar a função imunológica *in vitro* e em modelos animais. A informação a apoiar o uso de imunoestimulantes em humanos é limitada.¹⁵

3.3.3. Morbilidade e mortalidade

O impacto que a má-nutrição tem na resposta ao tratamento, o comprometimento na função imunitária, o aumento da incidência de complicações resultam numa menor sobrevida. Um estudo retrospectivo realizado com o objetivo de investigar se a perda de peso pode influenciar os resultados de doentes a realizarem quimioterapia por carcinomas gastrointestinais estudou 1555 pacientes tratados durante seis anos e concluiu que os pacientes com perda de peso apresentaram piores resultados. Os investigadores sugeriram que estes resultados poderiam ser uma consequência do facto destes pacientes receberem menos quimioterapia (em média menos um mês). No entanto, também apresentaram efeitos secundários relacionados com a quimioterapia com mais frequência e severidade que os doentes sem perda de peso. A perda de peso foi maior nos homens em relação às mulheres, estando associada a menor sobrevida, menor resposta ao tratamento, menor qualidade de vida e debilitação do status funcional. Também se observou, nos doentes que perderam peso, que as toxicidades podiam estar relacionadas em parte com défices nutricionais específicos (a eritrodisestesia palmo-plantar pode ser tratada com suplemento oral de vitamina B₆, e a mucosite pode-se dever a défice de glutamina). Os resultados deste estudo apoia uma intervenção nutricional precoce e a prevenção de perda de peso.¹

3.3.4. Custos dos Cuidados de saúde

Um status nutricional pobre resulta em aumento dos custos dos cuidados de saúde, havendo maior duração da terapia, maior tempo de internamento, aumento do número de consultas, e aumento da necessidade de intervenção terapêutica na resolução de toxicidades relacionadas com a quimioterapia.

Análises farmacoeconómicas são necessárias para determinar a extensão dos benefícios do suporte nutricional quer em termos de qualidade de vida, quer em termos económicos para o sistema de saúde.¹

3.4. Influência dos suplementos no tratamento quimioterápico

Em 2000 mais de 80% dos sobreviventes de cancro nos Estado Unidos referem ter recorrido a medicina complementar e alternativa.¹⁸ Tendo em conta os números relativos à quantidade de doentes oncológicos que recorrem ao uso deste tipo de suplementos, esta temática deve ser vista com atenção pela entidade médica.

É importante os clínicos identificarem as características do suplemento que o doente está a utilizar; se é um anticoagulante, procoagulante, se tem função imunossupressiva, imunomoduladora ou se tem propriedades hormonais, questões relacionadas com segurança e conhecidas interações com outras drogas.

Um grande número de suplementos tem propriedades antioxidantes. É certo que os antioxidantes podem proteger contra efeitos adversos da quimioterapia, no entanto alguns agentes utilizam a propriedade oxidante, produção ou interação com espécies reativas de oxigénio, para a sua atividade antineoplásica. Agentes que usam esta propriedade fortemente são agentes alquilantes e mitomicina C.

O uso de suplementos com propriedades anticoagulantes ou que o seu uso concomitante com medicação anticoagulante ou antiplaquetária potencie a função, por efeito aditivo ou sinérgico, pode aumentar o risco de hemorragia. São exemplos agentes com cumarina na sua constituição, como raiz de angélica, ou com função antiplaquetária como ginseng, ou com ácido salicílico como ginkgo biloba, ou alho.

Suplementos com atividade procoagulante devem ser evitados em pacientes a receberem tratamento hormonal como tamoxifeno, fatores de crescimento eritropoiéticos, estramustina, ou talidomida uma vez que os eventos trombóticos podem aumentar.¹⁵

Outra categoria de suplementos, que pode comportar riscos para o paciente, é a dos agentes com propriedades hormonais. Os fito-estrogénios constituem o maior grupo de suplementos hormonais naturais utilizados atualmente. Alguns estudos realizados em linhas celulares ou modelos animais, acerca do seu efeito no tecido mamário tumoral, gerou resultados contraditórios, aumentando preocupação em relação ao seu uso em mulheres com história de cancro da mama.¹⁹

É importante que o oncologista tenha uma noção das possíveis interações e complicações que os suplementos nutricionais possam ter com os agentes quimioterápicos.

3.5. Avaliação do estado nutricional no doente oncológico

O doente pode apresentar má-nutrição ou estar em risco de desenvolvê-la durante a evolução da doença. Existem duas formas principais de avaliar e identificar o doente mal-nutrido ou em risco de desenvolver má-nutrição: rastreio nutricional e avaliação nutricional.

O rastreio deve ser efetuado por uma enfermeira, de uma forma rápida e simples, para identificar pacientes com ou em risco de desenvolver desnutrição. Estes doentes devem ser depois referenciados a um nutricionista ou especialista para uma avaliação mais detalhada do estado nutricional.²

3.5.1. Rastreio nutricional

O rastreio nutricional deve ser efetuado em todos os pacientes admitidos no hospital e em intervalos regulares após a admissão para detetar algum declínio no peso, devido à terapêutica ou à progressão da doença, o mais precocemente possível. Os pacientes que não estão internados mas que visitam o hospital de forma regular também devem ser rastreados, o que pode ser realizado durante as visitas hospitalares. Os doentes ao encargo dos cuidados primários também devem ser rastreados nas respetivas unidades.

O rastreio deve usar ferramentas fáceis e rápidas de usar pelo pessoal de enfermagem, sensíveis e confiáveis, cujos resultados guiem de forma eficaz profissionais de saúde fora da área nutricional, a referenciar a especialistas. As ferramentas de rastreio nutricional usam normalmente um questionário para examinar fatores que podem estar associados ou levar a desnutrição. Essas ferramentas focam-se geralmente no peso, perda de peso e apetite. É sugerido que os pacientes sejam rotineiramente questionados se perderam peso recentemente, se têm comido menos que o habitual, o peso normal e a altura. Este questionário constitui os pilares do rastreio nutricional. Observações adicionais que o doente possa ter notado como roupa mais larga, são dados importantes particularmente se o doente não pode ser pesado.²

A ferramenta de rastreio mais comumente utilizada é a MUST (Malnutritional Universal Screening Tool),²⁰ no entanto o seu valor ainda não foi bem estabelecido para pacientes com cancro. Esta ferramenta adapta-se a situações específicas, dando indicações caso a altura ou peso do doente não sejam fáceis de obter. Existem outras ferramentas como o The Nutrition Risk Index e o Burton Score. Conhecendo o peso e a altura do doente obtém-se o Índice de Massa Corporal (IMC), que serve para identificar os doentes em risco de má-nutrição ($IMC = \text{peso (Kg)} / \text{altura}^2 (\text{m}^2)$). Obtendo-se o IMC do doente, compara-se com pontos de corte e classifica-se o indivíduo como muito abaixo do peso normal, abaixo do peso normal, peso ideal, acima do peso, obeso e obeso mórbido. Apesar de muito usado, o IMC apresenta várias

limitações. Os pontos de corte são arbitrários e baseados em adultos jovens e saudáveis, não sendo apropriados para doentes com cancro devido a efeitos da doença. Além disso, o estado de hidratação pode influenciar fortemente o peso do doente, e alguns doentes oncológicos podem experienciar edema, alterações nos fluidos corporais e nos níveis de proteínas, quer por ação da doença ou do tratamento. Em casos de tumores sólidos com grande volume, a massa tumoral pode contribuir para o peso do doente até 10% em crianças e até 4-5% no adulto, o que pode mascarar perda de peso e a massa magra. Existem outros métodos de rastreio, embora também apresentem limitações.²

Medições do peso ao longo do tempo pode ser um indicador mais fiável do declínio nutricional. No entanto deve-se ter em atenção o tempo decorrido para surgirem as alterações uma vez que a medição pode estar afetada por flutuações, como alterações nos fluidos.²¹

3.5.2. Avaliação nutricional

A avaliação nutricional é mais profunda e complexa que o rastreio e envolve várias parâmetros para determinar o status nutricional. O objetivo é confirmar a presença, extensão, severidade e tipo de malnutrição, as necessidades nutricionais, adquirir informação para planeamento do tratamento e monitorizar o progresso dos doentes com suporte nutricional.

A avaliação deve combinar um conjunto de parâmetros objetivos e subjetivos incluindo, dados clínicos, físicos, psicológicos, informação dietética, antropométrica, bioquímica e hematológica.²

3.5.2.1. História Clínica, Social e Dietética

Deve ser explorada a história clínica do doente de forma a detetar doenças ou condições que possam ter impacto no status nutricional. A história dietética é fundamental e deve incluir avaliação da ingestão corrente de bebida e comida, ingestão prévia, e alterações recentes, obtendo-se informação acerca dos macro e micronutrientes que o doente ingere. Caso se detete algum défice, pode-se considerar a suplementação. A avaliação deve ainda detetar aversões a tipos de comida, intolerâncias ou outros problemas com alimentação como alterações do gosto.²² A exploração da história social pretende encontrar inabilidades para obtenção ou preparação de comida. É importante também identificar possíveis problemas psicológicos em relação com a doença, que possam afetar a ingestão alimentar. Em situações em que isto se verifique deve-se referenciar a especialista.

3.5.2.2. Exame Físico

Massa muscular esquelética e força reduzida são bons indicadores da má-nutrição. Uma forma de avaliar a função muscular é através da força de prensão muscular. Pode-se avaliar a tolerância ao exercício, aferida através da opinião do doente em relação à concretização das tarefas do dia a dia, ou de forma objetiva, através da duração de tempo necessário para realizar tarefas atribuídas ao doente pelo médico.²

3.5.2.3. Antropometria

A avaliação antropométrica (ex. IMC, perímetro braquial, prega braquial) inclui uma apreciação do peso, altura e composição do corpo do doente na qual se inclui massa magra, reservas de gordura e água.²³ Variações de peso, quando registadas com regularidade e

precisão, são indicadores válidos de risco nutricional e mais informativos que uma só medição do IMC. Apesar do peso e da altura constituírem dos meios mais simples e menos invasivos de medição, há situações em que são pouco úteis, como quando há desequilíbrio de fluidos ou quando os doentes têm dificuldades de mobilização.

Medições diretas e repetidas da gordura corporal e da massa magra possibilitam detetar alterações, podendo ser muito importante em doentes oncológicos, uma vez que os tumores podem contribuir significativamente para o peso corporal.²

3.5.2.4. Bioquímica e Hemograma

Pode-se avaliar o status nutricional através de parâmetros sanguíneos como a albumina, pré-albumina e ferro. Os parâmetros bioquímicos e hematológicos podem estar alterados por uma doença ou pelo tratamento, podendo levar a interpretações erradas acerca do status nutricional. Em doentes oncológicos a albumina serológica muitas vezes reflete efeitos agudos da doença e do tratamento, não sendo de forma isolada um bom indicador do estado nutricional do doente. A avaliação bioquímica pode ser cara, não sendo realizada com frequência especialmente se a interpretação pode ser duvidosa.²

A função imunológica está comprometida em doentes mal-nutridos podendo ser usada para indiretamente avaliar o status nutricional, embora raramente. Contagem de linfócitos inferior a $2.0 \times 10^9/L$ e inferior a $0.9 \times 10^9/L$ são indicadores de má-nutrição moderada e severa respetivamente. No entanto algumas doenças malignas hematológicas, fármacos imunossupressivos e infeções afetam a contagem dos linfócitos, limitando a utilidade desta técnica.²

3.5.3. Especificidades do rastreio e avaliação no doente oncológico

Os doentes com caquexia derivada do cancro, necessitam de métodos específicos de rastreio e avaliação devido ao impacto, não só do tumor, mas também do tratamento no status nutricional. Várias ferramentas foram desenvolvidas especificamente para doentes com cancro como a Oncology Screening Tool (OST), que pode ser utilizada em vários contextos clínicos (ex. Hospital, Centro de Saúde, ou casa). A OST rastreia perda de peso, diminuição da ingestão alimentar, náuseas, vômitos, diarreia, mucosite, ou dificuldades na mastigação e na deglutição. Os doentes são classificados com risco baixo ou médio-alto, sendo que os doentes do último grupo recebem uma avaliação nutricional realizada por um especialista nas 24 horas seguintes. Pacientes classificados com risco baixo são novamente avaliados passados 6 dias e novamente caso necessário.² A PG-SGA (Patient Generated Subjective Global Assessment) pode também estar incluída na avaliação nutricional completa. O doente preenche a primeira parte da avaliação, com informação relativa ao seu peso (corrente, no último mês e nos últimos seis meses), altura, modificações na ingestão alimentar, sintomas que afetem hábitos alimentares e atividade física realizada. O clínico que está a avaliar o doente pontua as áreas preenchidas pelo doente e preenche o resto da avaliação com informação acerca da perda de peso, doença e comorbilidades, necessidades metabólicas e exame físico. A classificação final pode ter um de três níveis (A, B ou C), e estabelece-se a intervenção nutricional apropriada.²⁴ É importante conhecer a capacidade funcional do doente, de forma que a intervenção seja apropriada às capacidades e características do doente. A escala de resultados ou desempenho de Karnofsky pode ser utilizada para medir a capacidade física do doente, classificando-os de acordo com o grau de inaptidão ou deficiência funcional. A avaliação da qualidade de vida do doente, dá informação relativa à perceção do doente em relação à doença e ao impacto do status nutricional. O EORCT QLQ-30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire) é

utilizado para medir a qualidade de vida em doentes com cancro. Esta ferramenta engloba cinco escalas funcionais, sendo elas física, funcional, emocional, cognitiva e social, três escalas de sintomas (fadiga, dor e emese), e uma escala global. Foram também desenvolvidos questionários acerca da qualidade de vida específicos para determinados tipos de cancro.²

3.6. Planeamento do suporte nutricional

3.6.1. Vias de suporte nutricional

O suporte nutricional pode ser efetuado a partir de três principais formas: aconselhamento dietético e suplementos orais, via enteral e via parentérica. As vias escolhidas para cada paciente vão ter em conta a sua condição clínica e especificidades individuais.²⁵

3.6.2. Suplementos orais durante quimioterapia

A administração de suplementos orais nutricionais constitui uma estratégia simples e não invasiva de aumentar a ingestão nutricional do doente.^{17,26}

Os suplementos orais constituem a via de suporte mais indicada nos pacientes em que a perda de peso se deve a anorexia. Estão também indicados em situações em que os doentes estão mal-nutridos ou com bom estado nutricional mas irão realizar quimioterapia com elevada probabilidade de causar náuseas, vómitos e mucosite. É necessário que o doente possa deglutir e que os intestinos funcionem normalmente, pelo menos durante os intervalos entre os ciclos de quimioterapia.²⁵

Os suplementos orais mostraram melhorar a função imunológica e aumentar a ingestão proteica e energética. Devem prover uma quantidade adequada de vários nutrientes, incluindo proteínas, energia, vitaminas e minerais. Adicionalmente, fibras podem ser

utilizadas, uma vez que também têm benefícios positivos como influenciar a absorção dos nutrientes, o tempo de trânsito intestinal, características das fezes e função imunológica.

A aceitabilidade e palatabilidade dos suplementos são fatores chave na eficácia dos mesmos; sabor, textura e volume são particularmente importantes.²⁶

A literatura que existe sobre o uso de suplementos orais standard, na globalidade dos pacientes oncológicos foi recentemente analisada e concluem-se quatro ideias principais: (1) aconselhamento dietético não é suficiente para melhorar a qualidade de vida dos doentes, (2) pacientes oncológicos mal-nutridos a receberem aconselhamento dietético e suplementos orais, quando necessários, ganharam mais peso que os doentes a receberem apenas aconselhamento dietético, (3) alguns aspetos relacionados com a qualidade de vida como estabilidade emocional, dispneia, perda de apetite e qualidade de vida global estão aumentados, (4) a intervenção nutricional não teve impacto na mortalidade. O mesmo artigo refere que ensaios randomizados e controlados realizados em pacientes a tomarem suplementos orais standard e a receberem quimioterapia são escassos uma vez que a toxicidade gástrica devido à quimioterapia pode ser um problema em pacientes que são candidatos a esses mesmos suplementos. Menciona também um ensaio randomizado e controlado que investigou os efeitos do aconselhamento dietético e/ou suplementos orais em doentes mal-nutridos a receberem quimioterapia que concluiu que não se verificaram diferenças na sobrevivência, peso ou qualidade de vida entre os grupos. Assim, conclui-se que não existe evidência que suplementos nutricionais orais tenham eficácia juntamente com a quimioterapia.²⁵

3.6.2.1. Suplementos orais enriquecidos com ácidos gordos n-3

Em comparação com os ácidos gordos n-6, os ácidos gordos n-3 favorecem a produção de prostaglandinas de série 3 (PGE3) e leucotrienos de série 5 (que estão associados com melhoria da imunocompetência e diminuição da resposta inflamatória), e reduzem prostaglandinas de série 2 (PGE2) e leucotrienos de série 4 (imunossupressivos e proinflamatórios). Além dos efeitos na síntese de prostaglandinas e inibição de COX-2, os ácidos gordos n-3 parecem ser eficazes em reduzir as citocinas proinflamatórias envolvidas na caquexia de origem tumoral. Foi demonstrado que dietas ricas em ácidos gordos n-3 aumentam a incorporação de ácido eicosapentaenoico (EPA) e ácido docosahexaenóico (DHA), não apenas no fígado e na mucosa intestinal mas também em tecido tumoral em pacientes com tumores gastrointestinais sólidos.²⁵

O ácido eicosapentaenoico (EPA), o ácido gordo n-3 mais testado na caquexia de origem tumoral, tem também propriedades imunomoduladoras reduzindo a síntese e produção de citocinas proinflamatórias e mediadores inflamatórios, incluindo prostaglandinas e leucotrienos. Estes efeitos podem explicar os efeitos inibitórios do EPA na via da ubiquitina-proteassoma, a principal via catabólica envolvida na caquexia tumoral.¹⁷ O efeito do fator mobilizador de lípidos, parece ser atenuado em ratos a receberem suplementos com EPA. O EPA parece também reduzir os níveis urinários de fator indutor de proteólise, mostrado num estudo realizado em ratos a receberem 2g/dia durante três semanas.

O uso deste tipo de suplementos mostrou melhoria da função imunitária, resposta inflamatória reduzida, melhoria da função intestinal, do metabolismo do oxigénio e boa relação custo-eficácia.¹⁷

O papel dos ácidos gordos n-3 foi avaliado num estudo piloto em doentes com cancro do pulmão não de células pequenas e com tumores do pâncreas a receberem quimioterapia.

Os pacientes receberam aconselhamento e suplementos orais enriquecidos com ácidos gordos n-3 e verificou-se uma melhoria da qualidade de vida.

A limitação da utilização dos ácidos gordos n-3 como suplementos orais é a necessidade de serem usados durante três semanas para conseguirem concentrações suficientes para influenciarem a bioquímica molecular intracelular e estabilizar o peso.¹⁷

Os efeitos anti-inflamatórios, anticaquexia, imunomoduladores e antitumorais do EPA mostraram provocar melhorias clínicas. Em alguns estudos randomizados, o EPA foi associada com aumento da sobrevivência, melhoria no performance status e uma redução nas complicações. Verificou-se uma diminuição das complicações gastro-intestinais e infeções e melhorias na função renal e hepática.²⁶

No entanto os resultados não são consistentes para todas as populações com cancro, devendo ser realizados mais estudos para confirmar os achados em diferentes grupos.²⁶

3.6.2.2. Suplementos orais enriquecidos com aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA)

O uso de BCAA foi proposto há alguns anos baseado na razão de que atividade serotoninérgica hipotalâmica aumentada podia ajudar a desenvolver a anorexia. Os BCAA podem lentificar a entrada do precursor da serotonina, o triptofano, no cérebro, uma vez que competem pelo mesmo transportador na barreira hemato-encefálica.

Um estudo randomizado em pacientes a realizarem quimio-embolização por carcinoma hepatocelular a receberem suplementação com BCAA, 1g por dia, durante um ano, registou menor morbilidade, aumento da albumina sérica, e melhor qualidade de vida no grupo a receber suplementação em comparação com o grupo controlo. Um ensaio duplamente

cego realizado para avaliar o efeito da suplementação com uma combinação de beta-hidroxi-metil-butirato (3g/dia), arginina (14g/dia) e glutamina (14g/dia) durante seis meses concluiu que o grupo a receber a suplementação teve um ganho de peso significativo enquanto que o grupo controlo perdeu peso.

No entanto um ensaio randomizado e controlado com uma amostra maior de 472 doentes não conseguiu testar adequadamente a habilidade da mesma combinação como suplemento na prevenção da perda de massa magra. Um fator que pode ter contribuído para não se verificar eficácia do suplemento foi a incapacidade de alguns doentes não conseguirem completar as oito semanas de tratamento.²⁵

3.6.2.3. Antioxidantes

A administração de drogas citotóxicas pode gerar stress oxidativo, o que pode interferir com o efeito citotóxico e contribuir para os efeitos adversos. Os antioxidantes podem aumentar o efeito anticancerígeno da quimioterapia ajudando na remoção de espécies reativas de oxigénio.

A vitamina-E mostrou ser eficaz na prevenção e tratamento da mucosite induzida pela quimioterapia, enquanto que a vitamina C parece reduzir os danos induzidos nos cromossomas dos linfócitos pela bleomicina.²⁶

O papel destes nutrientes continua a ser explorado, sendo que relatórios preliminares sugerem que uma abordagem multimodal à caquexia de origem tumoral é suscetível de produzir melhorias quer no status nutricional quer na qualidade de vida dos doentes.¹⁷

3.6.3. Nutrição enteral

A nutrição enteral (NE) através de tubo está indicada em pacientes que não conseguem atender as suas necessidades nutricionais através da ingestão oral. Isto pode dever-se a incapacidade ou habilidade limitada para comer, resultando de disfagia, obstrução gastrointestinal, ou patologia no sistema nervoso central. A nutrição enteral também está indicada quando há aumento das perdas nutricionais devido a comprometimento da digestão e absorção. Pode-se optar por nutrição enteral parcial, como complemento à ingestão insuficiente, ou completa, em casos em que a ingestão oral é impossível.

A nutrição enteral em pacientes com cancro mostrou aumentar o apetite e aumentar a ingestão proteica e energética, melhorando o status nutricional. Além disso, demonstrou reduzir a toxicidade gastrointestinal da quimioterapia, melhorar a resposta ao tratamento, a função imunitária, o bem-estar e a qualidade de vida do doente. Os estudos em que a nutrição enteral foi usada apresentaram menos custos.²⁶

A nutrição enteral deve-se iniciar caso o paciente apresente má-nutrição, caso se antecipe que o paciente não tenha capacidade para comer nos próximos 7 dias ou caso se preveja uma ingestão inadequada de comida (<60% do gasto de energia) nos 10 dias seguintes.

A nutrição enteral de forma rotineira não está indicada no paciente a realizar quimioterapia uma vez que não se observam efeitos na resposta do tumor à quimioterapia ou melhorias nos efeitos secundários. Foram realizados ensaios para investigar os efeitos da nutrição enteral e da quimioterapia em pacientes com status nutricional normal ou ligeiramente alterado e nenhuma vantagem foi observada tendo em conta a sobrevivência, resposta ao tratamento ou toxicidade do mesmo.

A NE está indicada em doentes com doença avançada e incurável, desde que o paciente consinta e a fase terminal não se tenha iniciado.²⁷

3.6.4 Nutrição Parenteral

A nutrição parenteral deve-se iniciar caso o paciente apresente má-nutrição, caso se antecipe que o paciente não tenha capacidade para comer nos próximos 7 dias ou caso se preveja uma ingestão inadequada de comida (<60% do gasto de energia) nos 10 dias seguintes mas a nutrição enteral não possa ser realizada. A NE não está indicada quando não é possível o acesso ao trato gastrointestinal, quando há mal-absorções severas, fístulas de alto-débito, alterações da motilidade, e dor abdominal.¹⁷

O uso de nutrição parenteral de forma rotineira no paciente a receber quimioterapia não é recomendado, se o doente não se encontrar na situação em cima descrita. Numa revisão dos estudos publicados acerca da nutrição parenteral concluiu que não existe benefício e até pode ser prejudicial administrar nutrição parenteral em doentes a fazer quimioterapia que não estejam mal-nutridos ou com hipofagia. No entanto, em pacientes mal-nutridos, com hipofagia, ou afetados com severas complicações iatrogénicas gastro-intestinais, o uso de nutrição parenteral é bem sucedido. Em pacientes que desenvolvem toxicidade gastrointestinal devido à quimioterapia, a nutrição parenteral a curto prazo é geralmente melhor tolerada e eficiente que a nutrição enteral, na restauração da função intestinal e na prevenção da deteriorização nutricional.²⁸

Em alguns estudos em doentes mal-nutridos, registaram-se benefícios no ganho de peso, nos níveis de pré-albumina e de albumina. Num estudo realizado em doentes com tumores esofágicos a receberem tratamento quimioterápico neoadjuvante, que não toleravam dieta oral foi feita nutrição parenteral. Verificou-se que estes mesmo doentes toleraram uma dose maior de quimioterapia e tiveram resultados cirúrgicos similares aos doentes que mantiveram a dieta oral. A nutrição parenteral melhora a qualidade de vida e nalguns casos permite a administração de tratamento sem interrupções.²⁵

3.7. Tratamento farmacológico

A patogênese da caquexia é multifatorial e inclui anorexia, inflamação, distúrbios metabólicos e proteólise muscular, representando cada um destes fatores um alvo terapêutico.³

Diagnosticar e corrigir sintomas que possam ter impacto no estado nutricional do doente, contribuindo para a perda de peso, deve ser o primeiro passo, na abordagem do doente com anorexia e caquexia. Se os sintomas identificados (ex. náuseas, vômitos, mucosite), não podem ser controlados com recomendações nutricionais, agentes farmacológicos devem ser considerados.²⁹

De seguida deve-se tentar neutralizar alterações metabólicas, como alterações nos hidratos de carbono, mobilização de lípidos, metabolismo proteico hepático e alterações na utilização de proteínas do músculo esquelético. Alguns fármacos foram propostos e utilizados em ensaios clínicos enquanto outros estão em investigação em modelos animais.³

Alguns agentes farmacológicos usados no tratamento da anorexia e caquexia são derivados de progesterona, canabinóides e ciproheptadina.^{3,29} Moduladores metabólicos como esteroides e progestina podem ser usados para aumentar o apetite, modular o metabolismo e melhorar a qualidade de vida. Alguns ensaios mostraram que os esteroides podem melhorar o apetite, náusea, intensidade da dor e qualidade de vida e que a progestina melhora o apetite, status nutricional e peso do paciente. Uma diminuição dos níveis de citocinas parece estar relacionado com o mecanismo antianorético das progestinas. No entanto num ensaio realizado com uma amostra de 38 pacientes, não se observou efeito das progestinas.²⁷

Conclui-se que a melhor forma de tratamento para a caquexia é uma abordagem multifatorial. A combinação de suporte nutricional com o uso de agentes farmacológicos específicos podem levar a ótimos resultados.³

4. Conclusão

Em pacientes oncológicos mal-nutridos, a anorexia e caquexia aumentam a morbidade e mortalidade. A patogênese da má-nutrição envolve vários mecanismos originados pelo tumor primário ou tratamento específico. A patogênese da caquexia está sob investigação,³ sendo que vários agentes produzidos diretamente pelo tumor ou de forma sistêmica em resposta ao tumor como citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, TNF-alfa e IFN-gama) e hormonas (melanocortina, insulina, cortisol e glucagon) foram implicados. Fatores tumorais como o PIF e o LMF também estão envolvidos.¹

A quimioterapia também está implicada na etiologia da desnutrição, devido aos efeitos secundários como náuseas, vômitos, anorexia, mucosite e diarreia.¹⁵

A má-nutrição e a perda de peso têm impacto na sobrevida do doente, afetam a resposta ao tratamento quimioterápico, aumentam o risco de complicações e reduzem a qualidade de vida.¹ O estado de má-nutrição provoca alterações que afetam a farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos usados no tratamento. Desta forma, a dosagem deveria ser obtida a partir do status nutricional do paciente em vez de ser só baseado no peso e na área corporal, maximizando a eficácia e a segurança.¹⁶

Por vezes o doente oncológico, pode recorrer a suplementos dietéticos que podem ter efeito na quimioterapia, ou na medicação do doente. O clínico deve identificar os suplementos que o doente insere na sua dieta e conhecer as suas propriedades a fim de evitar interferências desaconselhadas.

Uma avaliação cuidada através de rastreio e avaliação nutricional é essencial para identificar pacientes mal nutridos ou em risco de desnutrição. Assim, possibilita-se a realização de uma intervenção precoce, melhorando a resposta ao tratamento, status funcional, qualidade de vida, e reduz-se a morbidade e mortalidade de doentes oncológicos.²

O tratamento inclui intervenção nutricional e farmacêutica.³ O suporte nutricional constitui uma parte essencial nos cuidados prestados ao doente oncológico. Deve ser adequados às especificidades do doente, seguindo as recomendações atuais. Existem várias estratégias, que são usadas dependendo do estágio de desnutrição do doente, incluem aconselhamento dietético, suporte nutricional oral, enteral ou parenteral.²⁶ Existem opções farmacológicas que podem ajudar a controlar sintomas que têm impacto no estado nutricional (ex. anorexia, vômitos, náuseas). O melhor tratamento consiste numa abordagem multifatorial.

Tendo em conta os efeitos no doente e na doença, considero que a componente nutricional do doente oncológico deveria ser alvo de mais atenção por parte dos clínicos.

Referências

1. Van Cutsem E, Arends J. The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. *European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society*. 2005;9 Suppl 2:S51-63.
2. Davies M. Nutritional screening and assessment in cancer-associated malnutrition. *European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society*. 2005;9 Suppl 2:S64-73.
3. 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. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 2013;67(8):807-17.
4. Farrell C, Brearley SG, Pilling M, Molassiotis A. The impact of chemotherapy-related nausea on patients' nutritional status, psychological distress and quality of life. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2013;21(1):59-66.
5. Sharma R, Tobin P, Clarke SJ. Management of chemotherapy-induced nausea, vomiting, oral mucositis, and diarrhoea. *The lancet oncology*. 2005;6(2):93-102.
6. Epstein JB, Barasch A. Taste disorders in cancer patients: pathogenesis, and approach to assessment and management. *Oral oncology*. 2010;46(2):77-81.

7. Bernhardson BM, Tishelman C, Rutqvist LE. Chemosensory changes experienced by patients undergoing cancer chemotherapy: a qualitative interview study. *Journal of pain and symptom management*. 2007;34(4):403-12.
8. Gamper EM, Zabernigg A, Wintner LM, Giesinger JM, Oberguggenberger A, Kemmler G, et al. Coming to your senses: detecting taste and smell alterations in chemotherapy patients. A systematic review. *Journal of pain and symptom management*. 2012;44(6):880-95.
9. Brisbois TD, de Kock IH, Watanabe SM, Baracos VE, Wismer WV. Characterization of chemosensory alterations in advanced cancer reveals specific chemosensory phenotypes impacting dietary intake and quality of life. *Journal of pain and symptom management*. 2011;41(4):673-83.
10. Mercadante S. Diarrhea in terminally ill patients: pathophysiology and treatment. *Journal of pain and symptom management*. 1995;10(4):298-309.
11. Sonis ST, Costello KA. A database for mucositis induced by cancer chemotherapy. *European journal of cancer Part B, Oral oncology*. 1995;31B(4):258-60.
12. Thorpe D, Stringer A, Butler R. Chemotherapy-induced mucositis: the role of mucin secretion and regulation, and the enteric nervous system. *Neurotoxicology*. 2013;38:101-5
13. Awidi A, Homsy U, Kakail RI, Mubarak A, Hassan A, Kelta M, et al. Double-blind, placebo-controlled cross-over study of oral pilocarpine for the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in adult patients with cancer. *European journal of cancer*.

2001;37(16):2010-4.

14. Rodriguez-Caballero A, Torres-Lagares D, Robles-Garcia M, Pachon-Ibanez J, Gonzalez-Padilla D, Gutierrez-Perez JL. Cancer treatment-induced oral mucositis: a critical review. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2012;41(2):225-38.

15. Vandebroek AJ, Schrijvers D. Nutritional issues in anti-cancer treatment. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2008;19 Suppl 5:v52-5.

16. Motawi TK, Abd-Elgawad HM, Shahin NN. Effect of protein malnutrition on the metabolism and toxicity of cisplatin, 5-fluorouracil and mitomycin C in rat stomach. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*. 2013;56:467-82.

17. Marin Caro MM, Laviano A, Pichard C. Nutritional intervention and quality of life in adult oncology patients. *Clinical nutrition*. 2007;26(3):289-301.

18. Vandebroek AJV. Nutritional status in relation to treatment modalities. 2008.

19. Michaud LB, Karpinski JP, Jones KL, Esperito J. Dietary supplements in patients with cancer: risks and key concepts, part 2. *Am J Health-syst Pharm* 2007; 64: 467–480

20. Stratton, R.J., Hackston, A., Longmore, D., Dixon, R., Price, S., Stroud, M., King, C., Elia, M., 2004. Malnutrition in hospital outpatients and inpatients: prevalence, concurrent validity

and ease of use of the ‘malnutrition universal screening tool’ (‘MUST’) for adults. *British Journal of Nutrition* 92 (5), 799–808.

21. Nitenberg, G., Raynard, B., 2000. Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 34, 137–168.

22. Baker, F., Denniston, M., Zabora, J., Polland, A., Dudley, W.N., 2002. A POMS short form for cancer patients: psychometric and structural evaluation. *Psycho-oncology* 11 (4), 273–281.

23. Sarhill, N., Mahmoud, F.A., Christie, R., Tahir, A., 2003. Assessment of nutritional status and fluid deficits in advanced cancer. *The American Journal of Hospice and Palliative Care* 20, 465–473.

24. Ottery, F., 1996. Definition of standardised nutritional assessment and interventional pathways in oncology. *Nutrition* 12, S15–S19.

25. Bozzetti F. Nutritional support of the oncology patient. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2013;87(2):172-200.

26. Van Bokhorst-de van der Schueren MA. Nutritional support strategies for malnourished cancer patients. *European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society*. 2005;9 Suppl 2:S74-83.

27. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, Fearon K, Muscaritoli M, Selga G, et al. ESPEN

Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clinical nutrition*. 2006;25(2):245-59.

28. Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, Micklewright A, Zurcher G, Muscaritoli M, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: non-surgical oncology. *Clinical nutrition*. 2009;28(4):445-54.

29. Elliott L, Molseed LL, McCallum PD, American Dietetic Association. *Oncology Nutrition Dietetic Practice G. The Clinical Guide to Oncology Nutrition: American Dietetic Association*; 2006.