



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**  
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

JOANA DANIELA DA SILVA FERNANDES DUARTE

***INFLUÊNCIA DA DIETA NO PROGNÓSTICO DE DOENTES  
COM CANCRO COLO-RETAL***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE NUTRIÇÃO CLÍNICA

Trabalho realizado sob a orientação de:  
PROFESSORA DOUTORA LÈLITA SANTOS  
DR. HÉLDER FILIPE DA CUNHA ESPERTO

MARÇO DE 2017

## Índice

<b>Lista de Siglas e Abreviaturas</b> .....	2
<b>Resumo</b> .....	5
<b>Abstract</b> .....	6
<b>1. Materiais e Métodos</b> .....	7
<b>2. Introdução</b> .....	8
<b>3. Resultados</b> .....	9
3.1 A dieta.....	11
3.2 A dieta mediterrânea.....	13
3.3 O rastreio nutricional.....	15
3.4 A intervenção nutricional.....	16
3.5 Malnutrição, anorexia e caquexia no cancro colo-retal.....	18
3.6 Os componentes da dieta.....	23
3.6.1 Frutas, legumes, leguminosas e fibras.....	23
3.6.2 Cereais integrais.....	27
3.6.3 Carne.....	28
3.6.4 Peixe e ovos.....	29
3.6.5 Leite e derivados.....	30
3.6.6 Gorduras.....	30
3.6.7 Café e chás.....	32
3.6.8 Bebidas alcoólicas.....	32
3.6.9 Cálcio, vitamina D e magnésio.....	32
3.7 Suplementação alimentar.....	34
3.8 Aporte energético total.....	35
3.9 Glicémia e insulinémia no cancro colo-retal.....	36
3.10 Reação aos tratamentos.....	37
3.11 Dieta após a cirurgia.....	39
3.12 Inflamação no cancro colo-retal.....	40
3.13 Agressão oxidativa e os antioxidantes.....	44
3.14 Apoptose e expressão de NF-kB.....	45
3.15 Qualidade de vida.....	46
<b>4. Discussão</b> .....	47
<b>5. Conclusão</b> .....	50
<b>6. Agradecimentos</b> .....	52
<b>7. Referências Bibliográficas</b> .....	54

## **Lista de Siglas e Abreviaturas**

AAH – aminas aromáticas heterocíclicas

ASPEN – *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*

ATP – trifosfato de adenosina

CEA – antígeno carcinoembrionário

CCR – cancro colo-retal

COX-1 – ciclo-oxigenase 1

COX-2 – ciclo-oxigenase 2

DHA – ácido docosahexanóico

DII – *Dietary Inflammatory Index*

EORTC – Organização Europeia para a Investigação e Tratamento do Cancro

EPA – ácido eicosapentanóico

EPIC – *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*

EPCRC – *European Palliative Care Research Collaborative*

ESPEN – *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*

EUA – Estados Unidos da América

GALT – tecido linfóide associado ao intestino

GPA – alfa-1-glicoproteína ácida

HAP – hidrocarbonetos aromáticos policíclicos

IGF-1 – fator de crescimento semelhante à insulina

IL-1 – interleucina 1

IL-6 – interleucina 6

IL-8 – interleucina 8

IL-10 – interleucina 10

ITF- $\gamma$  – interferão gama

iNOS – óxido nítrico sintetase induzida

KPS – *Karnofsky Performance Status*

LIF – fator inibidor de leucemia

Malat-1 – *Metastasis Associated Lung Adenocarcinoma Transcript 1*

MUST – *Malnutrition Universal Screening Tool*

NF-kB – fator nuclear k

NO – óxido nítrico

NOC – compostos nitrogenados

NRI – *Nutritional Risk Index*

NST – *Nottingham Screening Tool Score*

PCR – proteína C-reativa

PDGF – fator de crescimento derivado das plaquetas

PGE-2 – prostaglandina E2

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

PPAR – receptores ativados por proliferador de peroxissoma

PUFA – ácidos gordos poli-insaturados

QT – quimioterapia

ROS – espécies reativas de oxigénio

RT – radioterapia

SGA – Subjective Global Assessment

TC – tomografia computadorizada

TGO – transaminase glutâmica oxaloacética

TGP – transaminase glutâmica pirúvica

TNF-alfa – fator de necrose tumoral alfa

VEGF – fator de crescimento do endotélio vascular

## **Resumo**

O cancro colo-retal é o terceiro cancro mais comum nos homens e o segundo mais comum nas mulheres, sendo que a sua prevalência tem tendência a aumentar. As taxas de incidência e mortalidade por cancro colo-retal são inferiores em zonas mediterrânicas, sugerindo uma influência benéfica da dieta mediterrânica no prognóstico destes doentes. O papel da dieta na prevenção do cancro colo-retal é reconhecido e largamente discutido. Apesar disso, o papel da dieta na taxa de recorrência do cancro colo-retal, na sobrevivência e na qualidade de vida dos doentes mantém-se controverso, a informação existente é insuficiente, heterogénea e exige mais estudos que comprovem que o acompanhamento nutricional destes doentes desde o diagnóstico pode, efetivamente, alterar o curso da doença e melhorar o seu prognóstico. Evitar a malnutrição e caquexia tem um papel fundamental na diminuição da toxicidade dos tratamentos de quimioterapia e radioterapia e na redução da necessidade de interrupção dos mesmos, objetivo que é alcançado com um rastreio nutricional precoce dos doentes com cancro colo-retal. As necessidades energéticas dos doentes com cancro colo-retal são semelhantes às suas necessidades prévias à doença. Doentes com doença avançada e risco de malnutrição devem fazer suplementação com ácidos gordos de cadeia longa ómega-3 ou óleos de peixe. Apesar de estar documentado que a maioria destes doentes recorre à suplementação alimentar, esta não está indicada a menos que haja carência de algum micronutriente. A sua dieta deve ser rica em fibras, tendo sido demonstrado que as fibras dos legumes têm um efeito protetor maior que as fibras das frutas e dos cereais na recorrência da doença. A carne vermelha deve ser reduzida ou totalmente retirada da dieta de doentes com cancro colo-retal, assim como os ovos, já que o seu consumo se relaciona com menor sobrevivência destes doentes. O consumo de leite e derivados, bem como de café, mostrou estar inversamente relacionado com a mortalidade por cancro colo-retal, pelo que deve ser encorajado. As gorduras devem representar menos de 20% do aporte calórico total diário da dieta e no momento da sua escolha, deve dar-se privilégio ao azeite virgem. Doentes sujeitos a rastreio nutricional no momento do diagnóstico, com acompanhamento nutricional individualizado ao longo dos tratamentos aumentam a ingestão alimentar, mantêm ou aumentam o peso corporal, evitando as interrupções nos tratamentos devido a intolerância pela toxicidade dos mesmos.

**Palavras-chave:** Cancro colo-retal; dieta e cancro; estado nutricional no cancro colo-retal; tratamento; recorrência; dieta e prognóstico; sobrevivência.

## **Abstract**

Colorectal cancer is the third most common cancer in men and the second most common cancer in women, and its prevalence tends to increase. Incidence and mortality rates for colorectal cancer are lower in Mediterranean areas, suggesting a beneficial influence of the Mediterranean diet on the prognosis of these patients. The role of diet in the prevention of colorectal cancer is widely recognized and widely discussed. Despite this, the role of diet in the rate of recurrence of colorectal cancer, survival and quality of life remains controversial, existing information is insufficient, heterogeneous and requires further studies to prove that the nutritional monitoring of these patients since diagnosis can effectively alter the course of the disease and improve its prognosis. Preventing malnutrition and cachexia plays a key role in reducing the toxicity of chemo and radiotherapy treatments and reducing the need for discontinuation of the treatments, which is achieved with early nutritional screening of patients with colorectal cancer. The energetic needs of patients with colorectal cancer are similar to their pre-disease needs. Patients with advanced disease and risk of malnutrition should be supplemented with long-chain omega-3 fatty acids or fish oils. Although it is documented that most of these patients resort to dietary supplementation, this is not indicated unless there is a lack of a micronutrient. Their diet should be rich in fiber, and it has been shown that vegetable fibers have a greater protective effect than fruit and cereal fibers on recurrence of the disease. Red meat should be reduced or totally withdrawn from the diet of colorectal cancer patients, as well as eggs, since their consumption is related to lower survival of these patients. Consumption of milk and dairy products, as well as coffee, has been shown to inversely related to colorectal cancer mortality and should be encouraged. Fats should represent less than 20% of the total daily caloric intake of the diet and at the time of its choice, virgin olive oil should be given a premium. Patients subjected to nutritional screening at the time of diagnosis, with individualized nutritional monitoring throughout the treatments increase the food intake, maintain or increase the body weight, avoiding interruptions of the treatments forced by intolerance due to their toxicity.

**Keywords:** Colorectal cancer; nutritional status; treatment; local neoplasm recurrence; diet; diet therapy; prognosis; survival.

## **1. Materiais e Métodos**

Foi efetuada uma pesquisa nas bases de dados PubMed e B-On, disponibilizada pelos “Serviços de Documentação da Biblioteca Central dos Hospitais da Universidade de Coimbra”, entre 2004 e 12 de dezembro de 2016, de acordo com as palavras-chave. Foram incluídos apenas os escritos em língua portuguesa ou inglesa e as páginas disponíveis na internet de: Globocan, Cancer.net, SNS, DGS e *European Palliative Care Research Collaborative* (EPCRC).

Dos 133 artigos recolhidos, foram selecionados 48, de acordo com os objetivos do trabalho.



## 2. Introdução

O cancro está entre as principais causas de morbilidade e mortalidade em todo o mundo, e espera-se que o número de novos casos aumente significativamente nas próximas décadas. O cancro colo-retal (CCR), especificamente, é causa importante de morbilidade e mortalidade nos países desenvolvidos. Em Portugal, no ano de 2010, há registo de uma prevalência de 47,6 casos por 100 000 habitantes, e uma taxa de mortalidade de 2647 óbitos por 100 000 habitantes, segundo dados da Direção Geral da Saúde (DGS). (1) Apesar do extenso conhecimento adquirido nas áreas de carcinogénese, tratamento cirúrgico, quimioterapia (QT) e radioterapia (RT), a sobrevivência aos 5 anos de doentes diagnosticados com CCR não passa dos 15% já que, atualmente, cerca de 50% dos CCR são diagnosticados em estádios muito avançados, com invasão da parede intestinal e órgãos adjacentes, o que faz com que o prognóstico seja mau. (2)

Estes tratamentos, no entanto, são muitas vezes interrompidos pelo desenvolvimento frequente de malnutrição e distúrbios metabólicos em doentes com cancro, induzidos pelo tumor em si ou pelos efeitos secundários dos tratamentos. Assim, existe a necessidade de uma avaliação científica clara da terapia nutricional nesses doentes, que faça com que haja evidência dos benefícios que a mudança lhes pode trazer. É urgente que as equipas multidisciplinares que seguem estes doentes ponham em prática as evidências que já existem acerca do papel da dieta no prognóstico e na sobrevivência dos mesmos, identificando, prevenindo e tratando estados reversíveis de malnutrição. O objetivo principal desta revisão bibliográfica foi perceber melhor a influência que a alimentação e o estilo de vida podem ter no prognóstico dos doentes com CCR, nomeadamente no desenvolvimento, tratamento e recorrência da doença.

### 3. Resultados

Segundo dados da DGS do ano de 2010, o CCR foi o terceiro mais frequente no sexo masculino, a seguir ao cancro da próstata e o da traqueia/brônquios/pulmão. No sexo feminino, é o segundo mais frequente, a seguir ao cancro da mama. Quase 55% dos casos ocorrem em regiões mais desenvolvidas. Há uma grande variação geográfica na sua incidência e os padrões geográficos são muito semelhantes nos dois géneros: as taxas de incidência variam dez vezes em ambos os géneros em todo o mundo, sendo as maiores taxas estimadas na Austrália / Nova Zelândia (44,8 e 32,2 em cada 100.000, em homens e mulheres, respetivamente) e a menor na África Ocidental (4,5 e 3,8 em cada 100.000). A taxa de mortalidade é mais elevada na Europa Central e Oriental e a mais baixa verifica-se na África Ocidental. (3)

Em 2013, o número de potenciais anos de vida perdidos com causa de morte por CCR em Portugal foi de 11 655 (com base nos dados do INE 2015). É sabido que cerca de um terço das mortes por cancro é atribuído a hábitos alimentares errados e à inatividade física. Cerca de 75% dos cancros são causados por fatores associados ao estilo de vida. 30% dos cancros estão relacionados com a nutrição e 40% dos cancros podem ser evitados com mudanças no estilo de vida. Segundo dados da DGS, a mortalidade por CCR desceu ligeiramente em 2014. A variação é muito pequena e deve ser encarada cautelosamente. De qualquer forma estes valores permanecem superiores ao desejável, em particular no sexo masculino. (4)

Cerca de 20% dos doentes têm doença metastática no momento do diagnóstico. (5) Apesar de serem desenvolvidos cada vez mais esquemas de quimioterapia adjuvante e o progresso nas técnicas cirúrgicas de ressecção ser cada vez maior, a verdade é que 20 a 45% dos doentes submetidos a cirurgia de ressecção terá recorrência da doença. (6) O CCR é o resultado de alterações genéticas progressivas, que acontecem em múltiplos passos decorrentes de efeitos cumulativos, de formas esporádicas adquiridas sequencialmente ou de alterações genéticas herdadas. Sugere-se que este processo possa ser modulado por certos nutrientes constituintes da dieta, sendo sugeridas associações diretas entre certos nutrientes e mecanismos anti- ou pró-carcinogénicos. (7)

Para doentes com CCR não-metastizado no momento do diagnóstico, o maior risco é o surgimento de micrometástases à distância do local do tumor primário. (8) Estes doentes estão normalmente muito recetivos a alterações no estilo de vida, pelo que a equipa multidisciplinar que os segue deve ter noção da importância que alterações na dieta podem ter no prognóstico dos doentes e na recorrência da doença e aproveitar essa janela de oportunidade para

modificar alguns hábitos. O diagnóstico de cancro, por si só, faz com que os doentes fiquem mais recetivos a informação relacionada com estilos de vida saudáveis que possam ser aliados, em conjunto com os restantes tratamentos, no combate à doença e na prevenção da sua recorrência. (9) A dieta e a prática de atividade física são dois dos únicos fatores modificáveis no que aos fatores de risco para a doença dizem respeito, daí a importância de intervir nesse sentido neste grupo de doentes. Um estudo desenvolvido por M. J. Bours *et al.* mostrou que 53% dos doentes sobreviventes de CCR fazem alterações na dieta após o diagnóstico da doença. Esse mesmo estudo demonstrou que 83% dos doentes sobreviventes de CCR não tinham recebido qualquer aconselhamento nutricional, o que confirma que existem ainda falhas na interpretação do papel da dieta no tratamento e prevenção da recorrência da doença. O aconselhamento nutricional deve acontecer no momento do diagnóstico, já que se as alterações não surgirem desde o início, dificilmente surgirão posteriormente. (10)

Estima-se que sobreviventes de CCR correspondam a 10% de todos os sobreviventes de cancro e este número tem tendência a aumentar, pois embora muitos dos cancros não possam ser curados, podem torna-se doenças crónicas e é preciso que as equipas que seguem estes doentes lhes apresentem a dieta como uma terapêutica adjuvante no combate às recorrências e a uma melhor qualidade de vida. (8)

As alterações metabólicas são frequentes em doentes com cancro, o que leva a que existam alterações dos parâmetros bioquímicos e enzimáticos com conseqüente diminuição da sobrevivência. Verificam-se frequentemente alterações no metabolismo dos hidratos de carbono, das proteínas e dos lípidos. São achados frequentes neste grupo de doentes a intolerância à glicose, a resistência e a limitada secreção de insulina, o aumento na síntese de glicose e proteínas, o aumento do catabolismo, o aumento da lipólise, o aumento do glicerol e do turnover dos ácidos gordos e a dislipidémia são também achados frequentes neste grupo de doentes. (11) Sugere-se que seja o tumor em si o responsável por tais alterações metabólicas, que conseqüentemente terão repercussões no estado nutricional dos doentes. (11)

### 3.1. A Dieta

Comer há muito que deixou de ser apenas uma necessidade básica de sobrevivência, é uma fonte de prazer, satisfação, bem-estar, que faz parte do cotidiano e tem um papel importante na interação social. A dieta é fundamental para a saúde e o conhecimento do efeito que alterações nos hábitos alimentares podem ter sobre a qualidade de vida e sobre o curso de doenças como o CCR é essencial para haver adesão à mudança por parte dos doentes. (12)

Há evidência do papel da dieta na prevenção do CCR. O que ainda não é claro é o papel que a dieta pode ter no curso da doença, na resposta ao tratamento, na recorrência da doença, na qualidade de vida e, portanto, no prognóstico destes doentes. (13) Ao incluir elementos protetores na dieta, conseguimos inibir diretamente os danos no DNA, neutralizando substâncias carcinogênicas e a sua citotoxicidade e promovendo a apoptose e a angiogênese. (14) Vários estudos mostraram uma associação entre a adoção de uma dieta mediterrânica e a diminuição do risco de desenvolver CCR. (9) Um consumo aumentado de cereais refinados, ovos, queijo, carnes vermelhas e processadas, bebidas alcoólicas e a acumulação de gordura abdominal aumentam o risco de desenvolver CCR, (15) enquanto que a atividade física tem um efeito protetor na sua incidência. (15)

A influência destes hábitos no prognóstico dos doentes diagnosticados com CCR permanece pouco clara. (9) É importante esclarecer os doentes na primeira abordagem do aconselhamento nutricional, no momento do diagnóstico, evitando assim a recusa alimentar. (16) As últimas recomendações do *World Cancer Research Fund* vão no sentido de que doentes sobreviventes de CCR devem adotar a mesma dieta que é recomendada para a prevenção da doença. (9) Tem havido um interesse crescente no estudo dos fatores prognósticos que permitem uma estratificação mais precisa dos doentes, auxiliando na tomada de decisões terapêuticas. (6)

Doentes com CCR com consumo de carnes vermelhas e processadas, têm um risco superior de recorrência da doença e menor sobrevivência comparando com doentes com dietas pobres nesses alimentos. (17) Uma metanálise feita por van Meer *et al.* mostrou isso mesmo: uma dieta tipicamente ocidental está associada a taxas de recorrência da doença superiores e menor sobrevivência do que uma dieta rica em legumes, frutas, fibras, carnes de aves e peixe. (17)

Com os avanços nos tratamentos e no conhecimento crescente da doença, existem cada vez mais sobreviventes da doença e estes estão, em geral, motivados para alterar estilos de vida que possam ter influenciado o desenvolvimento da doença e assim prevenir uma

possível recorrência e melhorar a qualidade de vida.

Dietas tipicamente ocidentais, em que existe um consumo aumentado de carnes vermelhas e processadas, alimentos açucarados, fritos e cereais refinados estão associadas a um risco aumentado de recorrência de CCR. Um estudo desenvolvido por Meyerhardt *et al.* atribuiu um risco 2,9 vezes maior nestes doentes. Pelo contrário, uma dieta rica em frutas, legumes, leguminosas, peixe, carne de aves e cereais integrais não está associada à redução do risco de recorrência e mortalidade pela doença. (18) A dieta típica ocidental está associada a níveis séricos aumentados de insulina, peptídeo-C e leptina. A insulina e o IGF-1 estão associados à promoção do crescimento tumoral e à inibição da apoptose. Isto significa que doentes a fazer este tipo de dieta têm maior risco de desenvolvimento e proliferação de micrometástases. (18)

Um padrão de dieta caracterizado por um baixo consumo de produtos lácteos, peixe, legumes, leguminosas e frutas está associado a um aumento do risco de desenvolver CCR. (19) Doentes com dieta rica em carne, gorduras, grãos refinados e açúcares têm 3 vezes mais hipóteses de sofrer uma recorrência ou de morte pela doença.

O papel da dieta e estilo de vida durante e após o tratamento do CCR é menos claro. Apesar de ser um assunto cada vez mais explorado, os estudos que existem sobre os fatores que estão associados à recidiva e à sobrevivência de CCR são frequentemente prejudicados pelo fato de a avaliação nutricional ser retrospectiva, de os grupos de doentes serem pequenos e heterogêneos ou de outros fatores prognósticos não serem tomados em consideração.

Havendo cada vez mais sobreviventes da doença, é urgente a elaboração de recomendações com evidência científica que estes possam aplicar ao seu estilo de vida, em especial à sua dieta. Nos doentes com CCR em estádios avançados, em que as hipóteses de cura são muito reduzidas, as prioridades são o controlo local da doença, a manutenção da função dos esfíncteres, melhorar a qualidade de vida e prolongar a sobrevivência. (11)

Um estudo desenvolvido por van der Werf *et al.* provou que o aconselhamento nutricional individualizado de doentes com CCR metastizado, feito por um nutricionista, iniciado no primeiro ciclo de quimioterapia (QT) é eficaz a preservar a massa muscular desses doentes e, portanto, a melhorar o seu prognóstico. O aconselhamento nutricional baseou-se no encorajamento do consumo suficiente de proteínas e garantia da carga calórica total da dieta, seguindo as guidelines da ESPEN. Foi aconselhado que os doentes ingerissem pelo menos 1,2 g de proteína por kg de peso corporal diárias e que, para isso, cada refeição contivesse pelo menos 25 g de proteína. (5) Nos casos em que o doente não conseguiu cumprir o plano alimentar (quando atingiu menos de 75% dos objetivos em termos de quantidades de proteína

e carga calórica diária) ou perdeu mais de 1 kg durante um ciclo de tratamentos de QT, recorreu-se aos suplementos alimentares. Nos casos em que mesmo assim não se cumpriram os pontos supracitados, o doente passou para alimentação entérica por sonda nasogástrica. Adicionalmente, os doentes foram encorajados a praticar exercício físico de intensidade moderada, durante 30 minutos diários, pelo menos 5 dias por semana. Foram reavaliados no final do terceiro e no final do sexto ciclo de QT, tendo-se concluído que a preservação da massa muscular esquelética em doentes com CCR melhora o seu prognóstico e sobrevivência, já que reduz os efeitos secundários dos tratamentos, melhorando a qualidade de vida, a sua capacidade motora e funcional. (5)

### **3.2. A dieta mediterrânica**

Em 2010, a dieta mediterrânica foi reconhecida como Património Mundial e Imaterial da Humanidade pela Organização das Nações Unidas para a Educação, Ciência e Cultura (UNESCO), que para além dos seus benefícios na sobrevivência dos doentes com CCR, na prevenção das doenças cardiovasculares e neurodegenerativas, tem um papel importante na preservação de tradições locais e na biodiversidade.

Em 2016, a DGS editou a Roda da Alimentação Mediterrânica, tendo como objetivo, através do Programa Nacional para a Alimentação Saudável, promover a Roda da Alimentação Mediterrânica. Em forma de roda, que reflete o prato e o convívio mediterrânico à volta da mesa, e não de pirâmide, esta representação gráfica evidencia os alimentos mediterrânicos mais relacionados com o padrão português em cada um dos grupos. São eles os óleos e gorduras, os legumes, as frutas, os cereais e os tubérculos, a carne, o pescado e os ovos, os laticínios e as leguminosas. (20)

A estreita relação entre o estilo de vida e o risco de desenvolvimento de CCR tem sido amplamente debatido em muitos estudos de coorte e de estudos caso-controlo. Num deles, desenvolvido nos Estados Unidos da América (EUA) com 500 000 doentes durante 5 anos, foi demonstrado que a adoção de uma dieta próxima do padrão de dieta mediterrânica reduz em 28% o risco de desenvolver CCR. (21) Vários estudos epidemiológicos vieram provar que as taxas de incidência e mortalidade por CCR são muito inferiores em zonas Mediterrânicas, sugerindo uma influência benéfica da dieta e estilo de vida locais. Foi efetuado um estudo *in vitro* com quatro dos componentes mais abundantes da dieta mediterrânica – os polifenóis do azeite, a capsaicina da pimenta vermelha, o licopeno do tomate e o resveratrol das uvas

vermelhas. Ficou provado que estes elementos têm propriedades que afetam as vias metabólicas envolvidas na carcinogênese, na apoptose e na metastização de linhas celulares do CCR. Uma recente análise de coorte do EPIC da Grécia demonstrou que um consumo moderado de bebidas alcoólicas (sendo que na dieta mediterrânica o vinho bebido à refeição é a principal fonte de álcool), um consumo reduzido de carne e um consumo aumentado de legumes, frutas e nozes, leguminosas e azeite (como principal fonte de gorduras insaturadas) são os pilares para o efeito benéfico da dieta mediterrânica na sobrevivência. (22)

O estudo EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*) é um estudo multicêntrico prospetivo de coorte desenhado com o objetivo de perceber a relação entre o estado nutricional, o estilo de vida dos doentes e a incidência de cancro. As informações detalhadas sobre estilo de vida e a dieta dos participantes nos 12 meses anteriores ao estudo foram obtidas através de questionários desenvolvidos e validados por cada um dos 23 centros onde este se realizou e foram também recolhidas medidas antropométricas. Para perceber a maior ou menor proximidade ao padrão de dieta mediterrânica, foram recolhidas informações acerca do consumo de 9 grupos de alimentos pelos participantes: frutas e nozes, legumes, leguminosas, cereais, lípidos, peixe, produtos lácteos, carne e bebidas alcoólicas. Os primeiros resultados foram apresentados em Junho de 2001, no *European Conference on Nutrition and Cancer* (Conferência Europeia sobre Nutrição e Cancro). Ficou demonstrado que a dieta mediterrânica está associada a menor incidência de cancro, diminuindo o risco à medida que a dieta se aproxima do padrão da dieta mediterrânica. Há um efeito protetor no consumo de frutas e nozes, legumes, cereais e num rácio aumentado de consumo de gorduras saturadas em relação às insaturadas. Por outro lado, um consumo aumentado de carne, assim como de bebidas alcoólicas, está associado a um risco aumentado de vir a desenvolver cancro.

No final do estudo, conclui-se que 4,7% dos cancros detetados em homens e 2,4% dos cancros detetados em mulheres poderiam ter sido evitados se tivesse sido adotado um padrão de dieta próximo ao da dieta mediterrânica, o que nesta amostra aconteceu apenas em 50% da população envolvida no estudo. Este efeito não se atribui a nenhum componente específico da dieta, mas sim à combinação dos efeitos de um conjunto de nutrientes e outros elementos que uma dieta rica em antioxidantes, fibras, elementos fitoquímicos e um perfil lipídico favorável fornece. Este estudo veio apelar à importância dos países Mediterrânicos não se afastarem do padrão tradicional local da sua dieta, o que tem acontecido na atualidade, com o aumento do consumo de carne e gorduras de origem animal. (22)

### 3.3. O rastreio nutricional

O rastreio nutricional, para ser eficaz, deve ser breve, pouco dispendioso, ter elevada sensibilidade e especificidade e deve correlacionar-se com a resposta à terapia nutricional. Para isso, é fundamental que no momento do diagnóstico, se recolha informação acerca do IMC do doente, da perda de peso e do diário alimentar, diretamente ou com auxílio das ferramentas disponíveis como *Nutrition Risk Screening* (NRS-2002) ou *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST).

O *Índice Prognóstico Nutricional* (PNI) é calculado com base nos valores séricos de albumina e a contagem de linfócitos no sangue periférico. É útil porque nos dá informação acerca do prognóstico a curto e a longo prazo nos doentes com CCR que são submetidos a cirurgia de ressecção. Um estudo desenvolvido por Mohri *et al.* concluiu que existe uma relação entre um PNI baixo e o surgimento de complicações pós-cirúrgicas dos doentes, bem como com a sua gravidade. (6). Um valor baixo de PNI está relacionado com manifestações mais graves da doença. Os níveis séricos de albumina e a contagem de linfócitos no sangue periférico refletem a resposta inflamatória dos doentes, logo o PNI, não nos fornece apenas informação acerca do estado nutricional do doente, dá-nos também informação acerca do estado inflamatório sistémico, tornando-se assim uma ferramenta útil na avaliação do prognóstico do doente com CCR baseando-se nos dados laboratoriais pré-cirurgia de ressecção tumoral e devia, portanto, fazer parte da rotina de avaliação inicial deste grupo de doentes.(6)

A *Patient-Generated Subjective Global Assessment* (PG-SGA) é uma ferramenta de avaliação do estado nutricional desenvolvida e válida para doentes com cancro, tendo sido adotado pela *American Dietetic Association* como o método padrão para avaliação nutricional deste grupo de doentes. Trata-se de uma adaptação do *Subjective Global Assessment* (SGA) e incluiu a sintomatologia durante os tratamentos e o exame físico detalhado do doente. Vicente *et al.* concluíram que o PG-SGA deve ser a ferramenta utilizada no acompanhamento nutricional de doentes com CCR, por ter demonstrado ser a mais sensível. Sugere também que se utilize o PG-SGA em combinação com o MST para avaliação ainda mais exata deste grupo de doentes, tanto durante os tratamentos como no seu seguimento. (23)

O *Nutrition Risk Screening* (NRS-2002) classifica os doentes com base no estado nutricional e na gravidade da doença. Permite determinar se o efeito da intervenção nutricional sobre o prognóstico foi positivo ou ausente.

Outra das ferramentas utilizadas é a *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST: *Ferramenta Universal para Rastreio da Malnutrição*). Baseia-se na perda de peso e nas



alterações do apetite e é passível de ser utilizada em doentes com CCR durante os tratamentos de quimioterapia e radioterapia.

O Nutritional Risk Index (NRI) foi desenvolvido para prever complicações pós-cirúrgicas em doentes malnutridos. Tem em conta o peso corporal e os valores de albuminemia. Também são utilizados parâmetros bioquímicos como a albumina sérica para o diagnóstico de malnutrição nestes doentes, apesar de não haver consenso na validade da sua utilização. (23)

O estado nutricional dos doentes com CCR é avaliado com recurso ao IMC, dada a sua simplicidade, baixo custo e acessibilidade e boa correlação com a sobrevida. Um baixo IMC e a evidência de perda de peso são, por si só, preditores de mau prognóstico. (16) Os doentes obesos e os com baixo peso têm maiores taxas de mortalidade pela doença que os doentes com peso normal. Dignam *et al.* mostraram que doentes com CCR e IMC superior a 35 kg/m<sup>2</sup> veem o risco de recorrência da doença aumentado em 38% em relação aos doentes com peso normal e o seu risco de morte pela doença aumentado em 28%. (8) Independentemente do valor do IMC, a perda de massa muscular detetada por TC está associada a pior prognóstico e menor sobrevivência em doentes com CCR.

O sedentarismo aliado à dieta ocidental resulta num balanço energético positivo que leva a um estado de hiperinsulinémia, ao aumento dos níveis séricos de fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) e potencia resistência à insulina, que estimula o crescimento e inibe a apoptose de micrometástases, levando, portanto, à recorrência da doença e ao aumento da mortalidade. (9)

### **3.4. A intervenção nutricional**

Tendo como objetivo a identificação precoce dos doentes em risco nutricional, é importante criar rotinas nas equipas multidisciplinares que seguem os doentes desde o momento do diagnóstico, para que rastreiem estes doentes para a presença de desnutrição e iniciem imediatamente a intervenção nutricional, se houver essa necessidade. Com exceção dos doentes em fim de vida, devem ser efetuadas intervenções nutricionais de aconselhamento e encorajamento à mudança de hábitos alimentares menos saudáveis. No entanto, os benefícios e riscos das intervenções nutricionais têm de ser tidas em conta, com especial atenção em doentes com doença avançada.

O estado nutricional dos doentes com CCR no momento do diagnóstico é influenciado por fatores como a disfagia, ingestão alimentar inadequada e níveis séricos elevados de citocinas pró-inflamatórias, que medeiam os desequilíbrios metabólicos relacionados com a caquexia associada à malnutrição e aumento do metabolismo, típicos dos doentes oncológicos. Estudos provaram que existe uma relação estreita entre o estado nutricional dos doentes e os níveis de citocinas pró-inflamatórias. (24)

Um estudo pretendeu perceber de que forma o suporte nutricional pode influenciar o estado nutricional dos doentes com CCR, assim como a prevalência dos sintomas associados à QT. Os participantes do estudo foram divididos em dois grupos, e só um deles recebeu aconselhamento nutricional, sendo que 37% destes tinham doença localmente avançada (TNM – T3 ou T4) e/ou metastizada (TNM – M1) no momento do diagnóstico e do início da QT. (25) Uma semana antes de iniciarem os tratamentos, os doentes foram avaliados quanto ao seu estado nutricional. Foi calculado o seu IMC e foram preenchidos três questionários – *Nottingham Screening Tool Score* (NST score, 0-7), *Appetite Loss Scale* (0-10) e *Karnofsky Performance Status* (KPS, 0-100%). Os doentes com IMC inferior a 20, perda de peso superior a 2 kg / mês e NST score superior ou igual a 5 foram sinalizados por risco nutricional. A alguns doentes do grupo que recebeu aconselhamento nutricional foi também prescrito megestrol (400 mg/dia), um agonista dos recetores da progesterona usado como estimulador do apetite. O aconselhamento nutricional consistiu numa consulta médica, onde também foram dadas indicações para a preparação dos alimentos durante a QT e os doentes foram encorajados a fazer um maior número de refeições por dia e a alterar os maus hábitos alimentares. Os doentes foram acompanhados e o seu estado nutricional foi reavaliado em 12 consultas agendadas de acordo com as sessões de QT. Os resultados deste estudo não deixam dúvidas: 65% dos doentes do grupo que recebeu aconselhamento nutricional e megestrol aumentou o seu peso corporal 1,5 kg, em média, o que contrasta com os doentes do grupo sem aconselhamento, em que houve perda de peso superior a 2 kg por mês, em 39% dos doentes. O apetite dos doentes aumentou no grupo a receber aconselhamento, de tal forma que pela escala *Appetite Loss Scale* houve uma melhoria franca de 3,1 para 4,7.

É comum considerar-se a terapia nutricional como menos importante que a terapêutica farmacológica, mas a verdade é que neste estudo ficou claro que uma intervenção nutricional precoce e um aconselhamento nutricional correto pode diminuir ou até reverter a perda de peso numa fase inicial da doença. Dos doentes acompanhados, 65% aumentaram o peso corporal e 9% mantiveram o seu peso durante os tratamentos de QT. Estudos que analisaram agonistas da progesterona, como o megestrol, causaram aumento do apetite e do peso corporal

em doentes com CCR avançado, com o inconveniente provocar aumento do risco trombótico. Outro dos efeitos secundários da suplementação com megestrol foi o edema, mas apesar disso, a melhoria no apetite, na vida social e na qualidade de vida em geral que provocou nos doentes fez que estes considerassem estes benefícios mais importantes que o desconforto causado pelo edema. Neste estudo não foram notórias diferenças no *Karnofsky Performance Status* comparando os doentes dos dois grupos.

Há evidência de que a intervenção nutricional individualizada e o aconselhamento alimentar, com ou sem recurso a suplementação, dependendo do estado nutricional do doente em questão, aumenta a ingestão alimentar e previne a perda de peso consequente aos tratamentos e as possíveis interrupções nos tratamentos devido a intolerância aos mesmos. (26)

### **3.5. Malnutrição, anorexia e caquexia no cancro colo-retal**

O estado nutricional deteriorado, típico dos doentes com CCR, é justificado não só pelas alterações anatómicas devidas ao crescimento da massa tumoral, mas também pelas alterações metabólicas como a diminuição da resistência à insulina, que altera o metabolismo dos hidratos de carbono. O gasto energético vai aumentando à medida que a ingestão alimentar diminui, o que faz com que os doentes percam peso, perda essa que é agravada ainda pelo *stress*, pelo estado inflamatório sistémico e pelas intervenções cirúrgicas a que são submetidos. (27)

Doentes com cancro estão em risco de malnutrição. A avaliação nutricional faz sentido acontecer no momento do diagnóstico, a fim de identificar os doentes com maior risco à partida – já que esse risco é preditor de maior número de complicações, maior morbilidade e mortalidade pós-cirúrgica. Ao identificar os doentes com maior risco de malnutrição no momento do diagnóstico, minimiza-se a hipótese de um balanço proteico negativo, evitando a sensação de fome, promovendo a manutenção de massa magra, a integridade do sistema imunitário e as funções cognitivas, promovendo assim uma recuperação mais rápida e isenta de complicações, como recomendam as *guidelines* da ESPEN. (28)

A malnutrição e a perda de peso têm valor prognóstico nos doentes com cancro, influenciando a sua sobrevivência, afetando a duração dos internamentos e a qualidade de vida dos doentes. (29) O hipermetabolismo associado à malnutrição é comum em doentes com cancro e está claramente associado à produção de citocinas e à resposta inflamatória

sistêmica. A identificação de doentes em risco de malnutrição no momento do diagnóstico poderia melhorar muito o prognóstico dos doentes, já que seria possível uma intervenção nutricional precoce, que evitaria a evolução para malnutrição.

O crescimento tumoral está associado a alterações metabólicas e químicas que podem despoletar a síndrome anorexia-caquexia. O balanço energético negativo e a perda de massa muscular esquelética resultam do déficit na ingestão alimentar, mas também de alterações metabólicas como o aumento do metabolismo basal, a resistência à insulina, a lipólise e a proteólise que agrava a perda de peso e é provocada pelo estado inflamatório sistêmico em que estes doentes se encontram. Dizemos que um doente tem um déficit de ingestão alimentar sempre que este relata não ser capaz de comer durante pelo menos uma semana ou a sua ingestão corresponde a menos de 60% das suas necessidades durante 1 a 2 semanas. Estudos indicam que 39% dos doentes com CCR metastizado têm perda de massa muscular documentada. (16)

O interesse crescente no estudo da caquexia relacionada com o cancro levou ao desenvolvimento de novas ferramentas de avaliação do estado nutricional destes doentes. Conclui-se já que a fisiopatologia da caquexia se baseia tanto no déficit alimentar como nas alterações do metabolismo que levam à degradação de massa muscular. (30) O *Cancer Cachexia Study Group* definiu três critérios para diagnóstico de caquexia em doentes com cancro. São eles a perda de peso superior ou igual a 10%, ingestão calórica diária igual ou inferior a 1500 Kcal e um nível sérico de PCR igual ou superior a 10 mg/L, resultado do estado pró-inflamatório sistêmico em que estes doentes se encontram. Recentemente a EPCRC (*European Palliative Care Research Collaborative*) acrescentou que uma perda de peso superior ou igual a 5% nos últimos 6 meses ou uma perda de peso entre 2 e 5% combinada com um IMC <20 ou uma perda de peso entre 2 e 5% associada à presença de sarcopenia também faz o diagnóstico de caquexia.

A anorexia é definida como a perda de apetite, enquanto a caquexia resulta da perda progressiva de músculo esquelético e de tecido adiposo, que ocorre antes da perda de peso ser notória. (31) A síndrome anorexia-caquexia ocorre muito frequentemente em doentes com cancro e tem um enorme impacto na qualidade de vida, aumentando a morbilidade e mortalidade. (15) Segundo alguns estudos, a caquexia não é passível de ser revertida com o aumento da carga calórica diária. A patofisiologia da caquexia é bem mais complexa, e envolve mais do que o simples déficit calórico. O processo parece ser mediado por fatores catabólicos secretados pela massa tumoral e derivados do hospedeiro, tais como TNF-alfa, IL-6, IL-8, INF-gama e LIF. A anorexia pode ocorrer devido a ulcerações na mucosa oral,

xerostomia, dentição insuficiente, oclusão intestinal, síndrome de malabsorção, obstipação, diarreia, náuseas, vômitos, ileus paralítico, dor ou pode ser efeito secundário da terapêutica farmacológica. (16)

Estudos da composição corporal de doentes com cancro mostraram que é a perda de massa muscular esquelética, acompanhada ou não de perda de massa gorda, a principal consequência da malnutrição associada à doença.(16) A malnutrição é documentada em 40 a 80% dos doentes com cancro e constitui uma causa importante de morbidade e mortalidade neste grupo de doentes. 32% dos doentes já perdeu mais de 10% do seu peso no momento do diagnóstico. (5) A malnutrição é definida como um estado nutricional com evidente défice calórico, proteico e de outros nutrientes que causam efeitos adversos notórios a nível dos tecidos e do desempenho funcional e clínico do doente. (32) Está relacionada com menor taxa de sucesso dos tratamentos de QT, assim como a resseção cirúrgica, nos casos em que esta está indicada. Doentes malnutridos respondem menos aos tratamentos de quimioterapia e toleram-nos pior, relatando mais frequentes e mais graves efeitos secundários dos mesmos. As consequências da malnutrição incluem as falhas no sistema imunitário, na força muscular, no estado geral dos doentes e na qualidade de vida. A resposta aos tratamentos, nomeadamente de QT, fica diminuída e a toxicidade induzida pelos tratamentos e as complicações a eles inerentes tornam-se mais frequentes e mais graves. Consequentemente, a sobrevivência dos doentes malnutridos diminui. O défice de massa muscular reflete uma atividade metabólica aumentada e, portanto, um tumor mais agressivo biologicamente, o que faz com que estes doentes tenham pior prognóstico. É por isto que o acompanhamento nutricional direcionado às necessidades particulares dos doentes com cancro é tão importante – um estado nutricional adequado melhora o prognóstico, melhorando a resposta aos tratamentos, reduzindo as complicações dos mesmos e a deterioração do estado geral destes doentes. Um estudo com doentes com CCR metastizado mostrou que a sobrevivência média para doentes malnutridos é de 14 meses, enquanto que em doentes bem nutridos sobe para cerca de 36 meses. (5)

A sarcopenia foi recentemente introduzida pela *European Palliative Care Research Collaborative* (EPCRC) nos critérios de diagnóstico de caquexia, juntando-se assim à perda de peso e aos valores de IMC. Um estudo desenvolvido por L. Thoresen *et al.*, envolvendo 77 doentes com CCR em estágio IV, pretendeu mostrar a relação existentes entre o risco nutricional, a malnutrição, a perda de peso, a caquexia e a sarcopenia e a sobrevivência destes doentes. Um grupo de doentes foi seguido por uma equipa de nutricionistas e o grupo controlo não recebeu qualquer aconselhamento nutricional. A área transversal da massa

muscular esquelética (cm<sup>2</sup>) foi calculada com imagens de TC. Foi calculado para cada doente o índice de massa muscular, a razão entre a área de massa muscular (em cm<sup>2</sup>) e o quadrado da altura (em metros). Considerou-se que um doente tinha sarcopenia sempre que o índice de massa muscular fosse inferior ou igual a 38,5 cm<sup>2</sup> / m<sup>2</sup> para as mulheres e inferior ou igual a 52,5 cm<sup>2</sup> / m<sup>2</sup> para os homens. O estado nutricional dos doentes foi conseguido com auxílio do NRS-2002 (score 1, dada a gravidade da doença), a ferramenta recomendada pelas *guidelines* da ESPEN, cujos critérios apresento na tabela I.

**Tabela I.** Classificação do risco nutricional segundo o *Nutritional risk screening 2002*. (30)

Pontuação NRS-2002	Estado nutricional
0	Normal
1	Perda de peso > 5% nos últimos 3 meses.
2	Perda de peso > 5% nos últimos 2 meses <b>ou</b> um IMC entre 18,5 e 20,5 kg/m <sup>2</sup> , associada a uma ingestão alimentar de 25 a 50% das suas necessidades.
3	Perda de peso > 5% no último mês <b>ou</b> IMC < 18,5 kg/m <sup>2</sup> , associada a uma ingestão alimentar de apenas 0 a 25% das suas necessidades.

Dos 77 doentes envolvidos no estudo de L. Thoresen *et al.*, 65 tinham sido submetidos a cirurgia de ressecção. Tendo em conta o IMC, apenas 7 dos 77 doentes apresentavam baixo peso. Segundo as medições com auxílio da TC, 28 dos 77 doentes apresentavam sarcopenia. Segundo o NRS-2002, 32 dos 77 doentes apresentavam risco nutricional. 41 dos 77 doentes apresentavam caquexia, segundo a definição da EPCRC. Surpreendentemente, dos 23 doentes com IMC superior a 25 kg/m<sup>2</sup>, 2 apresentavam sarcopenia. Apenas 9 dos 77 doentes apresentavam bom estado nutricional. Neste estudo, 60% dos doentes apresentavam caquexia. A caquexia aumenta o risco de morte 2,43 vezes, tendo sido de todos os parâmetros avaliados neste estudo, o que mais significativamente alterou o prognóstico destes doentes.

A sobrevivência média dos doentes com sarcopenia foi de 15,3 meses, enquanto que dos doentes sem sarcopenia foi de 17,3 meses. Foi detetada sarcopenia em 8 doentes que não apresentavam nem caquexia nem malnutrição. Esta informação vem reforçar a importância do recurso à TC no *follow-up* dos doentes com cancro para deteção precoce de sarcopenia, já que esta tem um papel importante no prognóstico dos doentes, diminuindo a sua sobrevivência média. A sua etiologia é multifatorial, sendo o resultado tanto da imobilização, ou pelo menos de uma atividade física diminuída, como das alterações metabólicas, frequentes neste tipo de doentes.

Os doentes que segundo o NRS-2002 estavam em risco nutricional (42%) tiveram uma sobrevida média de 15,8 meses enquanto que nos doentes sem risco foi de 19,1 meses. Os resultados deste estudo permitem concluir que a prevalência de sarcopenia, malnutrição e caquexia nos doentes com CCR avançado é muito elevada e está relacionada com um pior prognóstico. As doses dos fármacos usados nos tratamentos de QT em doentes com perda de peso detetada no momento do diagnóstico são menores, os doentes desenvolvem maior toxicidade secundária aos tratamentos e a necessidade de interrupção dos mesmos é mais provável nestes casos, o que afeta negativamente o seu prognóstico. (30)

Outra ferramenta desenvolvida para ter acesso ao estado nutricional dos doentes com cancro é o *Scored Patient-Generated Subjective Global Assessment* (PG-SGA), considerado o *gold-standard*, inclui informações acerca da história clínica do doente, variações do peso corporal nos últimos 6 meses, sintomas relacionados com os tratamentos, ingestão alimentar e exame físico. Os doentes são classificados em três categorias distintas – A (bem nutrido), B (suspeita de malnutrição) e C (malnutrido). É lhes também atribuído uma pontuação, que no caso de ser superior a 9, indica necessidade de intervenção com acompanhamento nutricional, enquanto que doentes com pontuações PG-SGA inferiores podem apenas necessitar de reeducação alimentar e alterações na dieta em função dos sintomas que forem surgindo e que estão relacionados com os tratamentos. Um estudo provou que doentes com score PG-SGA mais elevado têm menor sobrevivência. Entre 51 doentes com CCR estágio IV, 56% estavam malnutridos segundo o PG-SGA. 69% dos doentes tinham valores séricos de PCR aumentados (>10 g mg/L). Foi notória uma relação entre PG-SGA e os níveis séricos de PCR. Reverter este estado pró-inflamatório seria, portanto, melhorar a tolerância aos tratamentos e aumentar a qualidade de vida dos doentes. Uma das estratégias a adotar para o conseguir será a intervenção nutricional nestes doentes, que já provou afetar positivamente a sobrevivência e a qualidade de vida num ensaio clínico randomizado envolvendo doentes com valores séricos de PCR aumentados e em RT. (24)

Uma história pessoal de malnutrição, hipoalbuminemia e perda de peso acentuada relaciona-se diretamente com uma sobrevivência menor, assim como níveis elevados do marcador tumoral antigénio carcinoembrionário (CEA). Sinha *et al.* mostraram que entre os doentes com CCR, a localização do tumor retosigmoideia predispõe a maior perda de peso, sendo que esta ocorre em 70% destes. (33)

Cerca de 20% dos doentes oncológicos morre pela malnutrição ou por complicações a ela inerentes e não propriamente pela doença em si. (28) O objetivo do acompanhamento nutricional dos doentes com CCR é, portanto, permitir a manutenção e até o ganho de massa muscular, a fim de melhorar seu o prognóstico. (16)

### **3.6. Os componentes da dieta**

#### **3.6.1. Frutas, legumes, leguminosas e fibras**

Vários estudos mostraram que a variação na incidência do CCR no mundo está relacionada com os hábitos alimentares locais, nomeadamente o consumo de fibras, frutas, legumes e gorduras. Recentemente, tem-se investigado cada vez mais a possibilidade da dieta poder ter um papel ativo na recorrência dos adenomas do cólon. Um deles foi o estudo desenvolvido por Sansbury *et al.*, em que doentes com mais de 35 anos de idade, que tinham tido pelo menos um adenoma colo-retal histologicamente diagnosticado. Foram submetidos a colonoscopias de controlo no início do estudo, 1 e 4 anos depois. Adenomas detetados entre a segunda e a terceira colonoscopia foram considerados como constituindo recorrência do CCR. Os objetivos do plano alimentar para estes doentes passaram por garantir que as gorduras representavam menos de 20% do seu aporte calórico total diário e que consumiam pelo menos 18 g de fibra e 3,5 doses de legumes ou frutas por cada 1000 Kcal. Foi realizado um questionário de frequência alimentar a cada doente no início do estudo e foi a partir daí que a intervenção nutricional se realizou. Estimou-se que nos doentes que aderiram às recomendações nutricionais tenha havido uma diminuição em 50% da recorrência dos adenomas durante os 4 anos de estudo, em relação ao grupo de controlo. (34)

Mudanças no comportamento alimentar dos doentes sobreviventes da doença, tais como aumento do consumo de frutas e legumes mostram-se protetoras em relação à sua recorrência e mortalidade. (35) Há evidência de que as fibras provenientes dos legumes têm um efeito protetor maior do que as fibras das frutas ou dos cereais. As propriedades físicas e



químicas das fibras alimentares variam muito, o que faz com que sejam classificadas segundo a sua solubilidade, que afeta o seu mecanismo de ação e pode ser relevante quando falamos em risco de desenvolver CCR. A fibra de farelo é insolúvel, enquanto que a fibra das frutas e legumes tende a ser mais solúvel. Um estudo desenvolvido na Suécia concluiu que indivíduos com uma dieta rica em frutas veem o risco de desenvolver CCR reduzido em 32%, enquanto que o consumo aumentado de fibras provenientes de cereais não diminui esse mesmo risco. (15) Um estudo desenvolvido em Espanha concluiu que um maior consumo de fibra alimentar (mais especificamente de *Plantago ovata*) está associado a uma diminuição da mortalidade por CCR. (17)

Constituintes da parede celular de algumas plantas, como a suberina e a lignina, adsorvem as amins heterocíclicas provenientes da carne e têm, portanto, um efeito protetor quando falamos de CCR. As cascas da batata e a casca de melão são ricas em suberina, enquanto que o farelo de trigo, a cenoura, os brócolos e algumas sementes são ricas em lignina. (15)

Um estudo provou existir uma relação entre o consumo de leguminosas e uma diminuição na mortalidade por CCR, apesar disso, essa relação foi apenas verificada em doentes do género masculino. (17)

Zamora-Ros *et al.* concluíram que o consumo de alimentos ricos em flavonóides e polifenóis presentes nas frutas, vinho e leguminosas não se relaciona de forma alguma com o prognóstico dos doentes com CCR. O consumo de ligninas presentes nas frutas, nos legumes e nos cereais também não se relacionou com o curso da doença. (36) O kaempferol, um flavonóide existente na maçã, na cebola, na couve brócolo e nos citrinos, sensibiliza as células neoplásicas para os componentes e vias anti-tumorais, tendo assim benefícios no prognóstico destes doentes, quando incluídas na sua dieta. (14)

O extrato de mirtilo, *Vaccinium myrtillus*, inibe o crescimento celular e estimula a apoptose, devendo ser por isso incluído na dieta dos doentes com CCR. (14) Os betacarotenos, existentes nas frutas e legumes de coloração amarela ou laranja, combatem a inflamação reduzindo as ROS. (14)

O resveratrol é uma molécula polifenólica aromática pertencente à classe dos estilbenos. A existência de três átomos de hidrogénio por molécula de resveratrol, conferem-lhe atividade antioxidante, já que estes estão disponíveis para transportar espécies reativas de oxigénio e assim interromper a cadeia oxidativa. A sua atividade anticancerígena resulta da modulação das vias de transdução de sinal que controlam a divisão celular e o crescimento celular e, por outro lado, da estimulação da apoptose via CD95, Bcl2 e Bax. Incluir

resveratrol na dieta é, portanto, sinónimo de quimioprevenção natural do CCR. Mesmo nos casos em que a doença foi já diagnosticada, o resveratrol deve continuar a fazer parte da dieta dos doentes, já que estudos comprovaram que este inibe a proliferação, a invasão celular e a metastização de linhagens de células de CCR em modelos celulares como LoVo e HCT116, através da infra-regulação do Malat-1 (*Metastasis Associated Lung Adenocarcinoma Transcript 1*). Foi também demonstrado que o resveratrol diminui os níveis de VEGF, ativa as caspases 3 e 8 e reduz a resposta celular intestinal à inflamação induzida por lipopolissacarídeos interferindo com a ativação da expressão de NF-kB. No entanto, a sua baixa biodisponibilidade e a clearance sérica rápida fazem com que o seu papel na prevenção da iniciação e progressão neoplásica seja ainda controversa. (21)

Há evidência da presença de substâncias bioativas com propriedades metabólicas como glucanos, proteoglicanos, ergosterol, lecitinas e arginina nos cogumelos da família *Agaricaceae*. Estas substâncias bioativas, principalmente os beta-glucanos, são capazes de modular o processo de carcinogénese, na sua iniciação e proliferação, pelo que trazem benefício adicional aos doentes com CCR em tratamento, devendo ser incluídas na sua dieta. Os beta-glucanos são fibras alimentares capazes de inibir a absorção dos hidratos de carbono, evitando picos glicémicos e melhorando a tolerância à glicose. São também capazes de atrasar o esvaziamento gástrico, já que estimula a secreção de peptídeo inibidor gástrico, colecitoquinina e glucagon, que em conjunto com estimulação do sistema nervoso parassimpático promove o atraso do esvaziamento gástrico, o aumento da motilidade intestinal e a libertação de insulina pelo pâncreas. Num estudo levado a cabo por C. Fortes *et al.*, doentes com CCR sujeitos a cirurgia de receção tumoral, foram encorajados a incluir na sua dieta suplementação alimentar diária com 30 mg/kg/dia de *Agaricus sylvaticus*, um cogumelo pertencente à família *Agaricaceae*. No final do estudo, verificou-se diminuição dos níveis séricos de colesterol total e triglicéridos nos doentes pertencentes ao grupo a fazer suplementação, alteração que não se verificou no grupo de controlo. (11) Verificou-se também uma diminuição dos níveis séricos de creatinina no grupo de doentes a fazer suplementação, ao contrário do que aconteceu no grupo de controlo, o que revela a capacidade de *Agaricus sylvaticus* atenuar o estado catabólico em que os doentes com CCR vulgarmente se encontram. O aumento do catabolismo das proteínas e a oxidação dos aminoácidos leva ao aumento dos níveis de amónia e consequentemente de ureia. Nos doentes pertencentes ao grupo de controlo verificou-se um aumento dos níveis séricos de ureia, ao contrário do que se verificou nos doentes a fazer suplementação, o que nos leva a crer no efeito de atenuação do estado hipercatabólico levado a cabo por esta suplementação. (11) Ao

longo do estudo, os níveis séricos de albumina, transaminase glutâmica oxaloacética (TGO) e transaminase glutâmica pirúvica (TGP) mantiveram-se dentro dos intervalos considerados normais, o que demonstra ausência de toxicidade da suplementação com *Agaricus sylvaticus*. Existe evidência de que os beta-glucanos atuam no sistema imunitário, estimulando os linfócitos *natural killer* (NK), linfócitos T, linfócitos B e o complemento, levando a aumento do número de macrófagos e monócitos com consequente proliferação e produção de anticorpos e citocinas como IL-2, IL-6, TNF-alfa e interferão- $\gamma$  (ITF- $\gamma$ ), prevenindo a recidiva e a metastização do CCR. (11)

O tomate é um dos pilares fundamentais na dieta mediterrânica, com efeitos benéficos relatados especialmente em doenças cardiovasculares, osteoporose, diabetes tipo 2 e cancro. Um estudo comprovou que a inclusão diária de legumes na dieta, incluindo tomate e cenoura, reduz o risco de desenvolver CCR em mais de 20%. A explicação para esta redução do risco assenta na concentração de carotenóides, beta-caroteno e licopeno desses legumes. O licopeno confere a cor vermelha ao tomate, é sintetizado fitoquimicamente pelas plantas, mas não pelos animais. Provou-se que existe uma relação inversa entre a quantidade de alimentos contendo licopeno ingeridos ou os níveis séricos de licopeno e a incidência de cancro, doenças cardiovasculares e degenerescência da mácula. Um estudo mostrou que os níveis séricos de licopeno atingem valores mais elevados após a ingestão de tomate cozido do que de tomate em cru (33-68 mg/100 g e 0.9-4,2 mg/100 g, respetivamente). O licopeno tem-se mostrado um potente eliminador de ROS, tendo assim um papel fulcral na prevenção dos efeitos da agressão oxidativa. Além da capacidade de eliminar os ROS, o licopeno é capaz de maximizar a ação das enzimas envolvidas na proteção das células contra a agressão oxidativa, como a superóxido-dismutase, glutathione S-transferase e a quinona redutase. Além disto, foi demonstrada a capacidade de o licopeno inibir o crescimento das células neoplásicas. Numa investigação feita num modelo patofisiológico, com o objetivo de perceber o efeito anti-carcinogénico do tomate, conclui-se que havia inibição do crescimento celular, bloqueio na progressão do ciclo celular em G0/G1 e estimulação da apoptose, induzindo as caspases-3 e infra-regulando a expressão da ciclina D1, do Bcl-2 e do Bcl-XL. Ficou também claro que a inibição do crescimento celular e a estimulação da apoptose pelo licopeno é dose-dependente em linhagens de células de CCR.(21). Existe evidência de que o consumo frequente de tomate reduz em 50 e 60% o risco de desenvolver cancro do cólon e do reto, respetivamente. (15)

A capsaicina está presente nos pimentos vermelhos, frutos das plantas do género *Capsicum*. Foi sugerido que a capsaicina apresenta benefícios nas doenças inflamatórias crónicas, devido à sua capacidade de bloquear a via de ativação da transcrição do fator

nuclear kB (nF-kB). A ativação do nF-kB induz a expressão de genes envolvidos na iniciação e progressão das neoplasias, incluindo a ciclina D1, as proteínas supressoras da apoptose Bcl-2 e Bcl-XL e genes envolvidos no processo de metastização e angiogénese, nomeadamente moléculas de adesão como as metaloproteinases da matriz e o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF). Estudos recentes provaram que a capsaicina estimula a produção de IL-6, IL-8 e TNF-alfa (fator de necrose tumoral alfa), induzindo a apoptose das células. A supressão do crescimento das células neoplásicas está então relacionada com a atividade antioxidante e anti-inflamatória da capsaicina. Um estudo mostrou que a combinação de capsaicina com resveratrol foi mais eficaz na indução de apoptose do que a capsaicina isoladamente, diminuindo os níveis de proteína Bcl-2 e citocromo C e ativando as caspases 9 e 3, aumentando também a produção de óxido nítrico. São necessários mais estudos que comprovem esta estabilização induzida pela capsaicina, bem como a ativação do p53 na proliferação de linhagens de células no CCR. (21)

A curcumina, um componente ativo do açafrão-da-Índia (*Curcuma longa*) tem um papel importante no tratamento do CCR, já que inibe a atividade das COX, das ROS, e a produção de diversas citocinas pró-inflamatórias como IL-8, MMP-1 e TNF-alfa, pelo que deve ser incluído na dieta dos doentes em tratamento. O ginseng, raiz da planta *Panax ginseng* da família *araliaceae*, tem a capacidade de suprimir a ação do TNF-alfa e NF-kB, tendo assim ação anti-inflamatória e devendo também ser incluído na dieta destes doentes. (14)

### 3.6.2. Cereais integrais

Foi sugerido que a maior incidência de CCR nos países industrializados era justificada pela dieta local pobre em fibras. Os cereais integrais contêm substâncias benéficas para além da fibra. Entre eles, são de salientar as vitaminas, os minerais, as ligninas, os betaglucanos, a inulina, os fitoesteróis, a fitina e os esfingolípido. Estudos recentes provaram existir uma relação entre um elevado consumo de fibras e diminuição do risco de desenvolver CCR. (37) Kono *et al.* mostraram a existência de uma relação direta entre o consumo de cereais integrais, legumes e tofu e um aumento na sobrevivência dos doentes com CCR. (17) Apesar disso, Skeie *et al.* não conseguiram encontrar uma relação entre o aporte de cereais integrais na dieta prévia ao diagnóstico de CCR e o prognóstico desses doentes. Esta informação vem reforçar a ideia de que as alterações dos hábitos alimentares com início no momento do diagnóstico vão a tempo de mudar o curso da doença, melhorando o seu prognóstico.

### 3.6.3. Carne

Em 2011, o *World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research* concluiu que o consumo de carnes vermelhas e processadas constituía fator de risco para o desenvolvimento de CCR. Um aumento de 100 g no consumo diário de carnes vermelhas ou processadas representa um aumento de 12 a 17% no risco de desenvolver CCR. (15) Apesar disso, o papel desse consumo após o diagnóstico na sobrevivência dos doentes não é tão claro assim. Conclui-se, inclusivamente, que o consumo de carnes vermelhas e processadas previamente ao diagnóstico de CCR não altera o prognóstico dos doentes. (38) Um estudo desenvolvido por Van Blarigan *et al.* mostrou que doentes com consumo de carnes vermelhas e processadas acima da média, tanto antes como após o diagnóstico de CCR, apresenta 79% mais probabilidade de morte pela doença, mantendo-se controverso o papel do consumo de carne previamente ao diagnóstico no curso da doença. (39)

Quando falamos em carne vermelha referimo-nos ao tecido muscular de mamíferos como carne de vaca, porco, carneiro, cordeiro, cabra, entre outros. A carne processada é carne transformada através de processos que intensificam o seu sabor ou melhoram a sua conservação como o caso da salga, secagem, fermentação e defumação. São exemplos de carnes processadas as salsichas, o fiambre e o salame. A carne vermelha possui elevado valor biológico nomeadamente em proteínas e micronutrientes como vitaminas do complexo B, ferro e zinco.

A carne, quando sujeita a temperaturas acima de 130°C, leva à produção de amins aromáticas heterocíclicas (AAH) a partir de aminoácidos, creatinina e açúcares. (40) O processamento da carne, tal como a cura e a defumação, pode resultar na formação de substâncias químicas cancerígenas, incluindo compostos nitrogenados (NOC) e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAP). Cozinhar a carne melhora a digestibilidade e o sabor, mas também produz amins heterocíclicas (HAA) e HAP, que são potenciais carcinogénicos. Cozinhar a temperaturas altas, fritar e grelhar geralmente produz maior quantidade destes compostos químicos.

O complexo ferro-heme medeia a formação de NOC e produtos da oxidação de lípidos no trato digestivo dos seres humanos. Sabe-se também que carne cozinhada a uma temperatura elevada retém HAA. As carnes fumadas ou cozidas sobre uma superfície aquecida ou com chamas contêm HAP. Estes produtos químicos causam danos no DNA, mas existe pouca evidência direta que isso ocorre após consumo de carne continuada. A alquilação do DNA resultante da ação carcinogénica dos NOC induz as mutações associadas ao CCR

como mutações ativadoras no KRAS que levam à desregulação de vias de sinalização como RAS-RAF-MAPK e PI3K-Akt. Enquanto que a carne vermelha mostra uma relação dose-resposta com a formação endógena de compostos orgânicos nitrogenados (NOC), com a carne branca esta relação é inexistente, já que esta contém menor quantidade de grupos heme. (41)

Há evidência de que 17% de todos os CCR são devidos ao consumo de carnes vermelhas, devido ao efeito carcinogénico destas AAH produzidas durante a sua preparação. Carnes especialmente bem cozinhadas ou grelhadas durante mais tempo e em contacto direto com a chama aumentam ainda mais o seu poder carcinogénico, como já foi referido. (41)

Com a diminuição da ingestão de carnes vermelhas e processadas, reduzimos o efeito de substâncias carcinogénicas no lúmen do cólon, o que leva a uma diminuição da recorrência local da doença, efeito este que conseguimos principalmente no cancro do reto. Um estudo desenvolvido nos EUA por Zell *et al.* mostrou existir uma relação entre o consumo aumentado de carne e uma sobrevivência 42% menor em doentes com CCR de padrão familiar. Essa relação não se verificou nos casos esporádicos da doença. (17)

O consumo de carnes vermelhas e processadas mostrou ter uma relação direta com o aumento da mortalidade por CCR, em doentes de ambos os géneros, num estudo desenvolvido em Espanha. Kono *et al.* provaram a existência da mesma relação no Japão.

#### **3.6.4. Peixe e ovos**

Um estudo desenvolvido em França por Dray *et al.* não verificou nenhuma relação entre o consumo de peixe, ovos e queijo e a sobrevivência dos doentes com CCR. Apesar disso, Zhang *et al.* mostraram a existência de uma relação direta entre o consumo de ovos e menor sobrevivência nestes doentes. (17) Esta relação mantém-se, portanto, controversa.

Kojima *et al.* concluíram que a mortalidade por CCR aumentava 1,5 vezes em doentes do género masculino que consumiam ovos diariamente em relação aos que nunca consumiam, o que nos leva a crer no benefício da evicção da inclusão deste alimento na dieta dos doentes com diagnóstico de CCR. (17)

### 3.6.5. Leite e derivados

Um estudo provou que mulheres com história de cancro do reto com consumo aumentado de queijo têm menor sobrevivência em relação às doentes que nunca consomem queijo. Apesar disso, Van Blarigan *et al.* mostraram que o consumo de leite e derivados após o diagnóstico de CCR está inversamente relacionado com a mortalidade. Doentes que consomem mais de 7 porções de leite por semana têm 28% menos risco de morte do que os que consomem menos de 1 porção. Pelo contrário, o consumo de leite e derivados antes do diagnóstico não mostrou alterar o curso da doença. (39)

O consumo de alimentos ricos em probióticos, como os leites fermentados e os iogurtes, deve ser encorajado nos doentes com CCR em tratamento, já que contribuem para o balanço da flora intestinal e funcionam como indutores da produção de substâncias anti-inflamatórias e anticancerígenas. Os prebióticos são hidratos de carbono presentes naturalmente em legumes como a chicória, o alho, a cebola, o alho-francês, os espargos, as alcachofras, o tomate e a banana, que devem ser incluídos na dieta destes doentes, já que estimulam a produção de ácidos gordos de cadeia curta, induzem a apoptose das células lesadas e maximizam a atividade dos linfócitos NK.

### 3.6.6. Gorduras

Em doentes com perda de peso e resistência à insulina, é recomendado aumento do aporte de gorduras na dieta em substituição dos hidratos de carbono. Desta forma, consegue-se reduzir a carga glicémica, aumentando a densidade energética da dieta. Esse aumento mostra-se favorável em doentes com anorexia, saciedade precoce, motilidade intestinal diminuída, evitando a recusa alimentar. A substituição dos hidratos de carbono pelos lípidos traz, entre as vantagens supracitadas, a diminuição do risco infeccioso inerente aos estados hiperglicémicos.

O azeite é a principal fonte de gordura da dieta mediterrânica. Os benefícios dos polifenóis do azeite na prevenção do CCR são devidos ao elevado teor de gorduras insaturadas, nomeadamente de ácido oleico e de compostos fenólicos biologicamente ativos, naturalmente presentes no azeite virgem extra, como o hidroxitirosol, o tirosol e a oleuropeína. A nível celular, os polifenóis têm capacidade de influenciar vias de transdução de sinal envolvidas na proliferação e diferenciação celular, apoptose, inflamação, angiogénese

e metastização. Foi demonstrado que uma mistura de polifenóis extraídos de azeite virgem tem capacidade de inibir várias das principais vias de carcinogénese e progressão do CCR *in vitro*, incluindo o início, o crescimento e a metástase do mesmo. As propriedades antioxidantes dos compostos fenólicos presentes no azeite refletem a sua estrutura ortodifenólica, uma característica presente no 2-(3,4-dihidroxifenil)-etanol (HT). A inibição da proliferação celular e a indução de apoptose em células neoplásicas foi demonstrada com consumo de azeites enriquecidos com 2-(3,4-dihidroxifenil)-etanol (HT), cujos níveis são normalmente baixos no azeite, apesar de aumentarem com a hidrólise gástrica e com a fermentação intestinal, o que leva a uma concentração final elevada de HT no cólon. O HT impede o crescimento e promove a apoptose das células neoplásicas de adenocarcinoma HT29 do cólon modulando a resposta do retículo endoplasmático dependente do stress, aumentando a ativação da proteína fosfatase serina/treonina (PP2A). A adição de HT exerce ainda efeitos anti-proliferativos fortes contra células de adenocarcinoma de cólon humano induzindo um bloqueio do ciclo celular na fase G2/M. Estes efeitos anti-proliferativos seguem alterações inerentes nas vias de sinalização do ciclo celular, tais como a fosforilação de cinases reguladas por sinal extracelular (ERK) 1/2 que resulta numa redução da expressão da ciclina D1. (21) Foi demonstrado que o azeite induz significativamente a apoptose das linhagens de células de adenocarcinoma HT29 e de CACO2, promovendo também a diferenciação das de CACO2 sem inibir a proliferação de nenhuma das duas. O azeite infra-regula a expressão da COX-2 e das proteínas Bcl-2 (linfoma de células b2), ambas com papéis cruciais na carcinogénese e progressão do CCR. Provou-se que um extrato polifenólico de azeite contendo 6,3% de 2-(3,4-dihidroxifenil)-etanol (HT) e tirosol inibe a proliferação das células neoplásicas, induzindo o bloqueio do ciclo celular em fase G2/M em células de CACO2, relacionando a sua inibição com a infra regulação da COX-2. O efeito anticancerígeno do azeite deve-se também às suas propriedades anti-inflamatórias, sendo que polifenóis como o oleocanthal mostraram ter capacidade de inibir a COX-1 e COX-2 de forma dose-dependente em ensaios *in vitro*.

Os compostos fenólicos presentes no azeite dividem-se em diferentes categorias, tais como os ácidos e álcoois fenólicos, secoiridóides, flavonas e ligninas. Relativamente às ligninas, foram identificados especificamente dois compostos, o pinoresinol e o acetoxipinoresinol. O pinoresinol, especificamente, é capaz de bloquear o ciclo celular das células neoplásicas em fase G1 ou G2, desde que o eixo p53 esteja funcionante, sendo que a quantidade de ligninas presentes no azeite virgem pode ser de até 100 mg/kg de azeite.(42)



### **3.6.7. Café e chás**

Um estudo desenvolvido por Sugiyama *et al.* mostrou existir uma relação entre o consumo de café e aumento da sobrevivência de doentes com CCR, relação que se verificou apenas em doentes do género feminino. Um estudo desenvolvido no Japão concluiu que a mortalidade por CCR era maior em doentes que nunca consumiam café em relação à dos doentes que consumiam uma chávena de café por dia.

O mesmo estudo investigou a influência do consumo de chá verde e de chá preto, não tendo encontrado nenhuma relação com o prognóstico destes doentes. (17)

### **3.6.8. Bebidas alcoólicas**

O consumo aumentado de bebidas alcoólicas está associado a maior risco de desenvolver CCR. Apesar disso, Zell *et al.* mostraram que o consumo habitual de vinho comparado com a ausência do seu consumo traz vantagens no que à sobrevivência destes doentes diz respeito. Esta relação positiva não se verifica com outras bebidas alcoólicas como cerveja ou licões e só a podemos estabelecer nos casos familiares de CCR. (17)

### **3.6.9. Cálcio, vitamina D e magnésio**

A vitamina D é sintetizada em resposta à exposição solar e obtida através da suplementação alimentar e de alguns alimentos, entre eles, os ovos, o leite e o peixe. Estudos mostram que doentes com CCR com níveis séricos aumentados de 25(OH)D tem 29% menos risco de mortalidade.(39) Existe evidência de que a mortalidade por CCR é maior em países com menos luz solar.

O papel da vitamina D e do cálcio na redução do risco de CCR prende-se com a inflamação. O cálcio liga-se aos ácidos gordos livres e aos ácidos biliares, fazendo-os precipitar no cólon, o que reduz o stress oxidativo e a inflamação locais. Apenas 30% do cálcio é absorvido pelo trato gastrointestinal, sendo que os restantes 70% se mantêm livres para se ligarem aos ácidos biliares, promovendo a sua precipitação. Há evidência que os ácidos biliares causam dano na membrana das células do epitélio intestinal e despoletam uma resposta inflamatória por parte dessas células. (43) A vitamina D, atuando no VDR, reduz os

níveis de ácidos biliares no cólon aumentando a enzima catalisadora dos ácidos biliares (CYP3A4), aumenta a transcrição de IL-10 (anti-inflamatória) e diminui a produção de citocinas pró-inflamatórias como IL-6, IL-8 e TNF-alfa. A ligação da vitamina D ao seu recetor faz também com que seja frenada a transcrição de RelB componente do NF-kB, regulador da inflamação e da resposta ao *stress* oxidativo, que induz a transcrição de citocinas inflamatórias e proteínas anti-apoptóticas que em conjunto promovem a transformação celular e proliferação tumoral. (43)

O cálcio ativa o recetor sensível ao cálcio extracelular, que está envolvido no ciclo celular, promovendo a diferenciação celular, a adesão das células à matriz e a adesão célula a célula. A vitamina D, além de regular a homeostasia do cálcio e aumentar a sua absorção, regula cerca de 200 genes relacionados com o recetor de vitamina D (VDR). Nos últimos anos o papel da vitamina D no prognóstico dos doentes com CCR tem suscitado cada vez mais interesse. Uma recente meta-análise mostrou que níveis de 25(OH)D superiores a 75 nmol/L estão associados a uma significativa redução da mortalidade nestes doentes. (13)

O risco de recorrência de adenomas colo-retais diminui com a elevação dos níveis séricos de cálcio, mas só nos casos em que também os níveis de vitamina D3 estão elevados. (43) Os níveis de PCR descem em doentes com níveis séricos mais elevados de vitamina D3, pelo que a suplementação com vitamina D3 ou cálcio atenua o estado pró-inflamatório em que se encontram os doentes com CCR. Os níveis séricos de PCR, TNF-alfa, IL-6 e IL-8 são mais elevados em doentes com CCR do que em individuo saudáveis, e estão associados a pior prognóstico e menor sobrevida. A IL-1 $\beta$  está envolvida na via de ativação da COX-2 e ativa a via Wnt envolvida na proliferação do CCR. A vitamina D3 inibe esta via diminuindo a produção de IL-1 $\beta$  pelos macrófagos e a proliferação das células tumorais.

Foi provado que uma dose diária de 1200 mg de cálcio era capaz de reduzir o risco de recorrência de adenomas colo-retais. No entanto, Grau *et al* demonstraram posteriormente que o cálcio não está associado à recorrência dos adenomas quando os níveis de vitamina D estão baixos (29 ng/l ou inferior) e que o efeito protetor da vitamina D só existe se os doentes estiveram a fazer suplementação com cálcio. Isto veio reforçar a ideia de que o cálcio e a vitamina D atuam em conjunto e não têm efeito protetor separadamente. (15)

Os alimentos ricos em vitamina D, como os produtos láteos, o peixe, algumas plantas e fungos, têm um papel importante na dieta dos doentes com CCR em tratamento, já que esta é capaz de bloquear o ciclo celular em fase G0/G1 e infra-regular a via de sinalização da serina-treonina cinase (Akt), relacionada com a sobrevivência da célula. Assim, alimentos ricos em cálcio, como os produtos láteos, as nozes, algumas sementes, plantas e algas

marinhas devem ser incluídos na dieta dos doentes com CCR já que contribuem para o balanço da proliferação celular induzindo a apoptose. (14)

O consumo de magnésio está associado a menor risco de desenvolver CCR. O consumo aumentado de cálcio reduz a absorção de magnésio, já que se antagonizam fisiologicamente. (44)

### **3.7. Suplementação alimentar no CCR**

Não está claro se o uso de suplementos alimentares em doentes com CCR afeta a recorrência da doença e a sua sobrevivência. Segundo um estudo randomizado efetuado nos EUA, 60 a 80% dos doentes com diagnóstico de CCR incluem suplementos alimentares na sua dieta. O mesmo estudo mostrou que o uso de suplementos multivitamínicos durante e após os tratamentos de quimioterapia não está associado a melhor prognóstico em doentes com CCR estágio 3.

A suplementação com ácidos gordos ómega-3 nos doentes a fazer alimentação parentérica mostrou bons resultados nos doentes pós-resseção cirúrgica, pois diminuiu a intensidade da resposta inflamatória, modulando o sistema imunitário. Por outro lado, no estudo efetuado por Chen *et al.* com 202 doentes com CCR submetidos a cirurgia de resseção tumoral, a suplementação com ácidos gordos ómega-3 não se mostrou benéfica. Pelo contrário, fez com que aumentassem as complicações pós-cirúrgicas, os custos do internamento e piorou o prognóstico desses doentes. A inclusão de ácidos gordos ómega-3 na dieta dos doentes no tempo pós-cirúrgico mantém-se assim controversa, exigindo mais estudos que clarifiquem os seus benefícios. (28)

Há evidência de que não devem ser prescritos suplementos alimentares aos doentes com cancro, na medida em que a quantidade de vitaminas e minerais de que necessitam é semelhante à dos indivíduos saudáveis. A não ser que haja uma documentada carência de algum micronutriente, ou o doente esteja sob alimentação parentérica, a dieta deve ser a única fonte de vitaminas e minerais. Um estudo desenvolvido com doentes com CCR mostrou que a suplementação multivitamínica não está associada nem a maior recorrência da doença nem maior sobrevida, pelo que o seu uso é desaconselhado. (16)

As *guidelines* da ESPEN sugerem que nos doentes com doença avançada e risco de malnutrição, a fazer quimioterapia, há evidência de que a suplementação com ácidos gordos de cadeia longa ómega-3 ou óleos de peixe pode aumentar o apetite, contribuindo para o

aumento da massa muscular e do peso corporal. O ácido eicosapentanoico (EPA; 20:5(N-3)), por exemplo, é um ácido gordo polinsaturado ômega-3 de cadeia longa, que sendo substrato da cicloxigenase e da lipoxigenase, leva ao aumento de eicosanóides das séries 3 e 5, com atividade pró-inflamatória desprezível. O ácido eicosapentanoico é um antagonista do ácido araquidônico ômega-6, que é transformado em eicosanóides pró-inflamatórios das séries 2 e 4. Os óleos de peixe (a dose recomendada é de 4 a 6 g/dia), à semelhança dos ácidos gordos ômega-3 (a dose recomendada é de 1 a 2 g/dia) diminuem a resposta inflamatória nos doentes com cancro, provada pela diminuição dos níveis séricos de IL-6 e PCR. Uma revisão sistemática efetuada por Colomer R *et al.* mostrou que o consumo de pelo menos 1,5 g diários de ácidos gordos de cadeia longa causam aumento do apetite, do peso corporal e da qualidade de vida dos doentes com cancro. (16)

Read *et al.* mostrou que a suplementação com EPA em doentes com CCR durante a quimioterapia diminui a perda de peso, promove o ganho de massa muscular, melhora a capacidade funcional dos doentes, o seu estado nutricional e a qualidade de vida. Além disso, tem ação anti-inflamatória, estabilizando a resposta das proteínas de fase aguda. Provou também que os doentes a fazer suplementação com EPA experienciaram menos efeitos secundários dos tratamentos farmacológicos durante o estudo. (45)

### **3.8. Aporte energético total**

Há forte evidência de que as necessidades energéticas dos doentes com cancro são semelhantes às suas necessidades prévias à doença, cerca de 25 a 30 kcal/kg/dia. A fim de manter um estado nutricional estável, a dieta tem de ir ao encontro das necessidades energéticas do doente, que resultam do equilíbrio entre metabolismo basal, a energia gasta durante a atividade física e, em menor percentagem, a energia gasta durante a termogénese induzida pela dieta. (16) Uma dieta com aporte energético maior está relacionada com maior sobrevivência aos 5 anos, apesar desta relação se perder quando falamos de sobrevivência a longo prazo. Um estudo concluiu que doentes a fazer dietas com aporte calórico mais elevado e mais ricas em hidratos de carbono tendem a ter maior risco de recorrência do CCR. (17)

### **3.9. Glicémia e insulinémia no cancro colo-retal**

Fatores de risco para o CCR como a obesidade e o sedentarismo influenciam diretamente os níveis séricos de insulina. Há evidência de que a hiperinsulinémia tem um papel importante no desenvolvimento do CCR. Além destes, também a dieta modula a insulinémia, sendo que alimentos com baixo índice glicémico estão associados a glicémias e insulinémias menos elevadas. Dietas ricas em hidratos de carbono, com elevada carga glicémica, estão associadas a maior risco de recorrência do CCR e menor sobrevivência. Estudos recentes mostraram existir uma associação direta entre a existência de fatores promotores de hiperinsulinémia no doente e maiores taxas de recorrência do CCR, bem como de mortalidade pela doença. (46)

A obesidade, o sedentarismo e uma dieta ocidental típica estão associados a maior risco de recorrência e menor sobrevivência em doentes com CCR submetidos a cirurgia de ressecção tumoral. O aumento dos níveis de insulina e de IGF-1 está na base desta associação. O consumo habitual de refeições ricas em hidratos de carbono resulta num aumento dos níveis séricos de insulina e diminuição dos de leptina, conduzindo a um aumento do IMC. A ligação da insulina ao seu recetor na superfície das células estimula a sua proliferação e inibe a apoptose de micrometástases.

Estudos mostraram que níveis séricos de peptídeo-C, marcador da produção endógena de insulina, estão relacionados com dietas com elevada carga glicémica, ricas em frutose e hidratos de carbono. Doentes com níveis séricos elevados de peptídeo-C têm menor sobrevida relacionada com o CCR. (46) Dietas com cargas glicémicas elevadas, em doentes com ingestão aumentada de hidratos de carbono, estão associadas a recorrência do CCR e aumento da mortalidade pela doença.

O consumo de bebidas açucaradas também está associado a recorrência do CCR. Doentes que ingerem 2 ou mais bebidas açucaradas por dia têm mais 75% de probabilidade de sofrer recorrência, quando comparado com os doentes que consomem menos de 2 bebidas açucaradas por mês. (39)

### 3.10. Reação aos tratamentos

A toxicidade secundária aos tratamentos de RT é classificada em 4 graus de acordo com os critérios da Organização Europeia para a Investigação e Tratamento do Cancro (EORTC). Os efeitos secundários incluídos nos critérios são o cansaço, a anorexia, as náuseas e vômitos, os sintomas génito-urinários, gastrointestinais, o desconforto abdominal e a dor, desde que surjam nos 120 dias seguintes ao início do tratamento. A deterioração do estado nutricional é consequente tanto da doença em si, como dos tratamentos, sendo que há evidência de constituir fator de risco independente para menor sobrevivência, já que aumenta o risco de infeção, diminuiu a qualidade de vida, piorando o prognóstico. A dieta modula a flora intestinal, que tem um papel protetor na gravidade dos efeitos secundários da RT. (26)

Uma história de perda de peso prévia ao início da QT está associada a menor tolerância à toxicidade dos tratamentos, menor qualidade de vida e menor sobrevivência. Um estudo de Besnard *et al.* mostrou que a estabilização do peso corporal dos doentes com CCR associa-se a significativa melhoria no seu prognóstico. (16)

Nos doentes com CCR a perda de peso é justificada pela perda de massa muscular, já que são ativadas vias proteolíticas. A ascite e o edema, resultantes da hipoproteinémia, podem mascarar a perda de peso e é importante estar alerta para a sua presença. Um estudo alertou para que doentes com CCR malnutridos possam estar a receber doses excessivas de fármacos durante o tratamento, visto que têm um valor baixo de massa muscular relativamente à superfície corporal e por consequência estão sujeitos a maior toxicidade, dado o menor volume de distribuição. (32)

A perda de apetite, a saciedade precoce, as náuseas, os vômitos e a diarreia contribuem para a perda de peso e para o défice de vitaminas e minerais nos doentes com CCR. Se a isto adicionarmos a perda de massa muscular, faz sentido que estes doentes tenham uma regeneração celular e tecidual deficiente, o que leva a maior frequência e gravidade dos episódios de intolerância à toxicidade relacionada com a QT. Isto leva a que as interrupções aconteçam mais frequentemente em doentes malnutridos, e que em consequência disso estes doentes tenham menor qualidade de vida. (32) Os efeitos secundários gastrointestinais mais frequentes dos tratamentos de QT são as náuseas, os vômitos, a diarreia, redução da diversidade da flora intestinal e a mucosite, uma inflamação da mucosa de revestimento do tubo digestivo causada por um efeito citotóxico direto dos fármacos, que causa mal-estar, dor abdominal difusa e diarreia, o que pode interferir marcadamente com a absorção dos alimentos e, portanto, com o estado nutricional dos doentes. Além destas, é relatada também

toxicidade hematológica, muito mais frequente em doentes malnutridos. Em geral, a toxicidade dos tratamentos é tanto mais frequente quanto menores forem os níveis séricos de albumina. (32)

Os efeitos secundários dos tratamentos, quer cirúrgicos quer adjuvantes como a QT e a RT, contribuem para algumas das alterações que os doentes fazem à dieta após o diagnóstico. Isto faz com que o momento da intervenção nutricional tenha alguma importância, pois existe uma janela de oportunidade para mudança, cuja vantagem deve ser maximizada. (38) Os resultados do acompanhamento nutricional são mais evidentes em doentes a fazer RT do que naqueles a fazer QT. (16)

Ravasco *et al.* mostraram que o acompanhamento nutricional precoce de doentes com CCR submetidos a cirurgia de ressecção tumoral sob RT, melhorou a tolerabilidade dos tratamentos, diminuindo a toxicidade e melhorando a qualidade de vida dos doentes, efeito benéfico que se manteve mesmo após o término dos tratamentos. 91% dos doentes do grupo que recebeu acompanhamento nutricional manteve o seu estado nutricional ao longo da radioterapia, o que não aconteceu em nenhum dos doentes do grupo de controlo, tendo sido relatado em todos eles uma deterioração do estado nutricional. A sobrevivência e a qualidade de vida dos doentes do grupo de controlo foram menores, enquanto que a toxicidade dos tratamentos foi maior, já que a perda de peso dos doentes não acompanhados nutricionalmente diminuiu a sua tolerabilidade, havendo maior necessidade de diminuição de dosagens e interrupção dos tratamentos neste grupo. Os doentes a receber acompanhamento nutricional tiveram uma sobrevida média de 7,3 anos enquanto que os doentes do grupo de controlo, que mantiveram a sua dieta habitual, tiveram uma sobrevida menor, de cerca de 4,9 anos. Em termos do curso da doença, 30% dos doentes do grupo de controlo tiveram recorrência da doença, enquanto que no grupo em que foi feita a intervenção nutricional a percentagem de doentes com recorrência foi de 19%. (26)

Os efeitos secundários mais frequentes da RT em doentes com CCR são a distensão abdominal, diarreia e flatulência. Provou-se que estes efeitos secundários são mais precoces, mais frequentes e mais graves em doentes que não recebem aconselhamento nutricional individualizado nem estão em processo de reeducação alimentar. Ficou claro também que doentes que recebem esse aconselhamento mantêm um melhor estado nutricional a longo prazo. Três meses após o término dos tratamentos, os doentes a participar neste estudo foram reavaliados e concluiu-se que os doentes que tinham sido acompanhados apresentavam melhor estado geral, mantinham ingestão alimentar correta e melhor qualidade de vida. A mesma reavaliação foi feita 6,5 anos depois e os resultados foram comparados, tendo-se

concluído que apenas 9% dos doentes que tinham sido acompanhados apresentavam estado nutricional deteriorado, já que tinham mantido a ingestão proteica e calórica previamente aconselhada, o que contrastou com 100% de doentes com estado nutricional deteriorado no grupo dos doentes não acompanhados, que mantiveram a sua dieta habitual. O mesmo estudo mostrou que doentes sem aconselhamento nutricional e sem acompanhamento apresentavam menos tolerância à toxicidade dos tratamentos, pior qualidade de vida, uma ingestão alimentar incorreta ou insuficiente, pior estado geral, estado nutricional mais deteriorado e pior sobrevivência relacionada com o CCR. (26)

Um estado nutricional deteriorado, quer por consequência da doença, quer pelos tratamentos a que estes doentes são sujeitos, é reconhecido como fator de risco independente para maior mortalidade pela doença, aumento do risco de infeções, diminuição da qualidade de vida e da esperança média de vida. Foram detetadas metástases, recorrência da doença e/ou invasão ganglionar em 58% dos doentes sem aconselhamento nutricional durante a radioterapia, enquanto que dos doentes que receberam aconselhamento, apenas 19% relataram recorrência da doença.

Segundo a ESPEN, doentes com CCR sob QT ou RT devem receber aconselhamento nutricional no sentido de conseguir manter uma dieta hiperproteica, sendo que o objetivo é que o consumo diário de proteínas esteja compreendido entre 0,8 e 1,0 g/kg, valor ajustado à idade e ao género. (26)

### **3.11. Dieta após a cirurgia**

Um estudo desenvolvido por K. Li *et al.* sugeriu que a alimentação entérica precoce, nomeadamente 24 horas após a cirurgia, pode melhorar o prognóstico dos doentes com CCR submetidos a cirurgia de ressecção tumoral. A recuperação parece ser mais rápida e a duração do internamento menor nos doentes em que é aplicado este esquema de dieta. O início de uma dieta oral leva à estimulação precoce neuro-hormonal gastrointestinal, o que parece melhorar o prognóstico dos doentes. Além disso, lentifica o catabolismo dos doentes na resposta ao *stress* a que foram sujeitos. Doentes com alimentação oral precoce obtiveram uma classificação segundo a NRS-2002 superior após a cirurgia e tiveram menos complicações comparando com doentes sob o esquema tradicional. (47)

Soop *et al.*, mostram que a passagem a dieta entérica exclusiva precoce, 3 dias após a cirurgia de ressecção tumoral, evita o balanço azotado negativo, diminuindo o catabolismo. No



entanto, em relação ao esquema de alimentação hipocalórica pós-cirúrgica tradicional, este esquema de alimentação não trouxe vantagens no que à resistência à insulina diz respeito. (48) A nutrição entérica é preferida em relação à parentérica já que permite a manutenção da função de barreira do intestino, está menos associada a complicações por infecção, além de ser mais barata.

### **3.12. Inflamação no cancro colo-retal**

É comum nas doenças crónicas existir um estado pró-inflamatório sistémico, e é atualmente reconhecido que a dieta desempenha um papel fulcral no controlo dessa inflamação.

No momento do diagnóstico de CCR, o desafio passa também por perceber que fatores externos podemos modificar para trazer o máximo benefício ao doente. O estado nutricional e inflamatório são incontornáveis a esse nível, sendo dois fatores prognósticos que valem a pena serem estudados nos doentes com CCR em estádios avançados. (24)

Valores séricos elevados de PCR são típicos em doentes com a síndrome anorexia-caquexia, manifestação comum nos doentes com CCR localmente avançado. Doentes com valores elevados de PCR no início dos tratamentos tendem a ter pior prognóstico, têm mais frequentemente doença metastática, um estágio mais avançado de doença e uma maior taxa de recorrência. (24) Um estudo desenvolvido por Read *et al.* mostrou também uma associação entre níveis séricos elevados de PCR e menor sobrevivência dos doentes com CCR. (45)

Um estudo desenvolvido por S. F. Maurício *et al.* mostrou que existe uma relação entre níveis séricos de PCR >10 mg/L e o *Subjective Global Assessment* (SGA) do doente, uma ferramenta para avaliar o seu estado nutricional. Os níveis de PCR estão relacionados com o balanço azotado, logo refletem indiretamente o estado de malnutrição e catabolismo. Tendo em conta que a inflamação e a malnutrição desempenham papéis importantes no prognóstico dos doentes, faria sentido a utilização do GPS como rotina na abordagem inicial destes doentes.

Uma resposta inflamatória exagerada após resseção cirúrgica em doentes com CCR está associada a um pior prognóstico.

É sabido que o aumento dos níveis séricos de marcadores inflamatórios como IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10, TNF-alfa e PCR está associado a um risco aumentado de doença

cardiovascular, síndrome metabólica, CCR e cancro do pulmão. Níveis séricos elevados de IL-6 são também são indicadores da extensão da doença. (50)

Foi avaliado o papel da dieta mediterrânica na diminuição desta inflamação e concluiu-se que a inclusão de ácidos gordos poli-insaturados, vitaminas, frutas e legumes na dieta diminui os níveis séricos de citocinas inflamatórias. (50) Uma dieta rica em ácidos gordos ómega-3, arginina, glutamina, vitamina C e E melhora o prognóstico de doentes submetidos a intervenções cirúrgicas, já que diminui a frequência da ocorrência de infeções e das suas complicações. O *Dietary Inflammatory Index* (DII) foi criado para quantificar a proporção de nutrientes pró- e anti-inflamatórios incluídos na dieta, não se limitando apenas aos macronutrientes e micronutrientes, mas incluindo também outros componentes da dieta como especiarias e chás. Um valor mais elevado de DII representa uma dieta mais pobre em nutrientes pró-inflamatórios e mais rica em nutrientes anti-inflamatórios. (50)

Um estudo desenvolvido por Galas *et al.* com auxílio da DII, teve como objetivo mostrar a influência da inclusão de alimentos anti-inflamatórios na dieta no prognóstico dos doentes com diagnóstico de adenocarcinoma esporádico do cólon ou do reto, com indicação para tratamento cirúrgico. Observou-se uma relação linear entre o valor de DII e a sobrevida dos doentes, de forma que por cada ponto que aumenta o DII, o doente terá mais 0,13 anos de sobrevida. Porém, este efeito positivo de um DII elevado no prognóstico dos doentes não se verificou nos doentes com doença metastizada. Fica assim clara a importância da inflamação no prognóstico deste grupo de doentes e reforçada a ideia de que a inclusão de nutrientes com propriedades anti-inflamatórias pode efetivamente alterar o curso da doença e aumentar a sobrevida dos doentes. (50)

O estado inflamatório sistémico dos doentes com cancro afeta o metabolismo das proteínas, já que altera o turnover proteico, e está associado a perda de massa muscular e aumento da produção de proteínas de fase aguda. O metabolismo dos hidratos de carbono está também alterado, na medida em que o estado pró-inflamatório leva à resistência à insulina e à intolerância à glicose. A oxidação dos lípidos está mantida ou até aumentada nos doentes com cancro, especialmente se houver perda de peso. (16)

Há evidência de que doenças inflamatórias crónicas como a Doença de Crohn e a colite ulcerosa são fator de risco para o desenvolvimento de CCR. Estudos sugerem que estes doentes têm um risco 12 a 20% maior de vir a desenvolver CCR. A base molecular do CCR assenta na instabilidade genómica criada por mutações genéticas associadas ao *stress* oxidativo, conseqüente a um estado pró-inflamatório crónico. (51)

Doentes com este tipo de patologia têm níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias elevados, como PCR, TNF-alfa, IL-6, IL-1 $\beta$  e IL-8. Estes marcadores inflamatórios estão associados a crescimento tumoral e menor sobrevivência em doentes com CCR, pelo que não é possível abordar a temática do CCR sem falar de inflamação. (43)

A inflamação é uma característica transversal aos doentes com cancro, sendo que a resposta inflamatória crónica causa progressivamente a deterioração nutricional do doente. Em 1863, Rudolf Virchow defendia que o cancro se originava em locais de inflamação crónica, após ter observado leucócitos nos tecidos neoplásicos. Em meados do século XIX, a associação entre cancro e inflamação foi feita com base na presença de células inflamatórias em amostras de biópsias de tumores e no facto de os tumores surgirem frequentemente em locais de inflamação crónica. (52) Atualmente, as vias moleculares relacionadas com o cancro e a inflamação são conhecidas e constituem novos alvos terapêuticos. A inflamação relacionada com o cancro resulta na ativação de fatores de transcrição, principalmente do NF- $\kappa$ B, fator induzível por hipoxia (HIF-1 $\alpha$ ) e o sinal transdutor e ativador de transcrição 3 (STAT3). Estes fatores de transcrição coordenam a produção de mediadores inflamatórios. Este microambiente pró-inflamatório tem efeitos carcinogénicos, já que promove a angiogénese e a metastização, inibe a resposta imune adaptativa e altera as respostas hormonais e aos fármacos utilizados em quimioterapia.

Foi proposto por Correia *et al.* que a relação PCR/albumina constitui uma ferramenta de avaliação da extensão da malnutrição e inflamação. (52)

O consumo diário de óleo de peixe rico em ácidos gordos polinsaturados de cadeia longa (PUFA), ácido eicosapentanóico (EPA) e ácido docosahexanóico (DHA) pode funcionar como adjuvante na terapêutica do CCR, tendo um efeito sinérgico com a QT e RT na redução da angiogénese e da metastização. (52) A ação dos ácidos gordos ómega-3 presentes nos óleos de peixe envolve vários mecanismos, entre eles a alteração da composição da membrana fosfolipídica. Os EPA e os DHA têm potencial anti-inflamatório e anti-angiogénico, já que inibem mediadores importantes como o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), o fator derivado das plaquetas (PDGF), a ciclo-oxigenase 2 (COX-2), prostaglandina-E2 (PGE-2), óxido nítrico e NF- $\kappa$ B. Estudos sugerem que a suplementação com EPA e DHA traz benefícios na redução da perda de peso típica dos doentes com cancro, no entanto os resultados são pouco claros e insuficientes para criar consenso. (52)

Um estudo desenvolvido por J. Silva *et al.* mostrou que doentes com diagnóstico de CCR em QT, a fazer suplementação alimentar diária com 600 mg de EPA e DHA durante 9 semanas, sofreram uma diminuição dos níveis séricos de PCR em relação ao início do estudo.

Nos doentes sem esta suplementação os níveis séricos de PCR mantiveram-se nos mesmos valores ao longo de todo o estudo. A suplementação alimentar com óleos de peixe mostrou também benefícios no estado nutricional dos doentes, sendo que só nos doentes sem suplementação se registou perda de peso durante o estudo. Todos os doentes a fazer suplementação com óleos de peixe mantiveram ou aumentaram o seu peso corporal durante a QT. Uma resposta inflamatória crónica contribuiu para a deterioração do estado nutricional destes doentes, pelo que a suplementação alimentar com óleos de peixe funcionará como adjuvante no tratamento da doença, modulando os níveis séricos de marcadores inflamatórios como a PCR. (52)

O GALT (tecido linfóide associado ao intestino) faz parte do tecido linfóide associado às mucosas (MALT) e é composto principalmente por linfócitos T, que estão situados em regiões propícias ao contato com antígenos que contactam com a mucosa do epitélio intestinal. A dieta desempenha um papel importante na modulação do GALT, já que a escassez de nutrientes diminui o número de células T nos espaços intra-epiteliais e na lâmina própria dos doentes com CCR.

Uma das características das células neoplásicas é o crescimento descontrolado, suportado por alterações metabólicas, nomeadamente o recurso à respiração anaeróbia, que leva a uma produção aumentada de ROS. Um estado pró-inflamatório crónico por si só aumenta a produção de ROS, já que as citocinas inflamatórias recrutam macrófagos e neutrófilos que as produzem. As ROS danificam o DNA, causando mutações, contribuindo assim para o desenvolvimento de CCR. As ROS estão também envolvidas na proliferação da doença, sendo que aumentam a síntese de IL-8, óxido nítrico (NO) e metaloproteinases-1 da matriz (MMP-1), um importante grupo de enzimas proteolíticas zinco-dependentes responsáveis pela degradação de matriz extracelular e membranas basais. Fica assim clara a interação existente entre as respostas desreguladas do hospedeiro e o estado pró-inflamatório do doente, que podem resultar em alterações genótípicas que levam ao desenvolvimento de CCR.

Recetores ativados por proliferador de peroxissoma, conhecidos como PPAR, são um grupo de proteínas nucleares que funcionam como fatores de transcrição e regulam a expressão dos genes. Os PPAR antagonizam a atividade dos fatores de transcrição envolvidos na inflamação e na imunidade, como NF- $\kappa$ B, tendo sido identificados três diferentes tipos de PPAR, cada um dos quais representa um alvo terapêutico: PPAR $\alpha$ , PPAR $\delta$  e PPAR $\gamma$ . Os PPAR desempenham um papel essencial na regulação da diferenciação celular, proliferação, metabolismo e carcinogénese. O aumento da expressão do receptor- $\gamma$  ativado por proliferador

de peroxissoma (PPAR- $\gamma$ ) e da sua atividade de transcrição foram identificados como alvos para os mecanismos anti-inflamatórios e a supressão do CCR induzido pela inflamação. O PPAR $\gamma$  modula a inflamação e desencadeia ações anti-proliferativas e pro-apoptóticas em células epiteliais. (14) A redução dos níveis de PPAR $\gamma$  no cólon dos doentes tem um papel importante no aumento da sua suscetibilidade ao CCR. Dos três subtipos, o PPAR $\gamma$ , em particular, representa um potencial alvo terapêutico para a quimioprevenção do CCR e da doença inflamatória intestinal. Estudos reconhecem-lhe propriedades pró e anti-cancerígenas no cólon, embora a maioria dos estudos aponte para os ligandos de PPAR $\gamma$  como agentes quimiopreventivos, na medida em que inibem a atividade do NF- $\kappa$ B. Esta inibição leva a atenuação da expressão de vários mediadores inflamatórios nas células epiteliais do cólon como IL-1 $\beta$ , COX-2, IL-6, IL-8, TNF-alfa, INF-gama e óxido nítrico sintetase induzida (iNOS). A expressão do PPAR $\gamma$  está associada a maior diferenciação celular, daí fazer sentido a sua expressão estar diminuída nas células tumorais. A utilização de agonistas do PPAR $\gamma$  constitui uma potencial estratégia de tratamento dos CCR desenvolvidos num ambiente pró-inflamatório. No entanto, os resultados dos estudos existentes são pouco consensuais em relação ao tratamento do CCR. Os PUFA, mais especificamente os DHA, são um exemplo de agonistas do PPAR $\gamma$  com papel importante na indução de apoptose e bloqueio do ciclo celular no CCR.  $\gamma$ -tocoferol, uma vitamina que diminui a atividade da COX-2 e expressão do NO, tem também um potencial efeito quimio-protector e terapêutico do CCR, já que infra-regula a expressão do PPAR $\gamma$ . (14)

### **3.13. Agressão oxidativa e os antioxidantes**

Existe agressão oxidativa sempre que existe um desequilíbrio entre a síntese de espécies reativas de oxigênio (ROS) e o funcionamento dos sistemas antioxidantes de defesa, sendo que as células inflamatórias, os neutrófilos e os macrófagos produzem grandes quantidades de ROS. As principais fontes de ROS são a cadeia transportadora de eletrões na mitocôndria e no retículo endoplasmático. A agressão oxidativa tem sido associada ao desenvolvimento de CCR em doentes com história pessoal de doença inflamatória intestinal, já que a presença de *stress* oxidativo em tecido inflamado predispõe ao desenvolvimento de neoplasias. Cerca de 20% de todos os cancros são devidos a doenças inflamatórias. As células inflamatórias, uma vez ativadas, induzem a atividade enzimática (NADPH oxidase, mieloperoxidase e iNOS) que resulta no aumento de ROS. As células neoplásicas são

metabolicamente ativas, e são ávidas de ATP (trifosfato de adenosina), já que necessitam de manter a sua proliferação descontrolada. Estudos comprovaram que as ROS têm efeito no crescimento tumoral e na sobrevivência das células. Como as ROS causam vasodilatação, por aumento da iNOS que leva à síntese de NO, assumiu-se também que as ROS contribuem para aumentar a capacidade de metastização das células tumorais.

É sabido que as enzimas antioxidantes têm um papel importante na prevenção do cancro. A suplementação com antioxidantes podia ser, portanto, uma estratégia a adotar nos doentes com CCR. No entanto, estudos mostraram que as ROS desempenham também um papel na indução da apoptose, pelo que anular lhes completamente essa ação não seria de todo benéfico. Assim, não há evidência de que a suplementação com antioxidantes nestes doentes traga mais benefícios do que prejuízos, pelo que deve ser evitada. (53)

### **3.14. Apoptose e expressão de NF-kB**

O consumo aumentado de proteínas de origem animal, açúcares e grãos refinados, gorduras saturadas, ácidos gordos ómega-6 e bebidas alcoólicas está associado a uma expressão aumentada de NF-kB, apoptose e graus histológicos de pior prognóstico. O NF-kB promove a carcinogénese alterando o ciclo celular, a resposta inflamatória e a expressão génica relacionada com a apoptose. A expressão de NF-kB e a apoptose aumentam à medida que se dá a evolução de adenoma para adenocarcinoma indiferenciado. Esta transição degenerativa, reconhecida como aspeto chave da carcinogénese, é influenciada pela dieta, que é capaz de criar um meio pró-inflamatório propício à expressão de NF-kB. (7)

Estudos sugerem que componentes específicos da dieta são capazes de influenciar o crescimento, desenvolvimento e diferenciação das células epiteliais do cólon e do reto. A expressão do NF-kB é uma das vias propostas. Foi desenvolvido um estudo por P. Ravasco et al. com doentes diagnosticados com adenomas e adenocarcinomas colo-retais, com o objetivo de perceber a potencial interação entre a dieta e a expressão NF-kB, a apoptose e o grau histológico da neoplasia. Conclui-se que a expressão do NF-kB está associada a graus histológicos de pior prognóstico, sendo mais elevada nos adenocarcinomas bem diferenciados do que nos adenomas.

Doentes com dietas ricas em proteína de origem animal, açúcares e grãos refinados, gorduras saturadas, ácidos gordos ómega-6 e bebidas alcoólicas têm maior expressão de NF-kB e apoptose. Pelo contrário, doentes com uma dieta rica em nutrientes com propriedades

anti-inflamatórias e antioxidantes como ácidos gordos ómega-3, flavonóides, beta-carotenos, isoflavonas, selénio, vitamina E e fibras têm neoplasias com grau histológico de melhor prognóstico, menor expressão do NF-kB e apoptose. (7)

### **3.15. Qualidade de vida**

Estudos desenvolvidos por Pakiz *et al.* com 77 participantes com história de polipose adenomatosa, com excisão há mais de 6 meses, mostraram que alterações na dieta, nomeadamente a redução da ingestão de gorduras, o aumento da ingestão de fibras, de alimentos ricos em cálcio, de legumes e frutas melhoram a qualidade de vida. Os doentes foram encorajados a consumir diariamente 7 a 9 porções de legumes, 3 porções de fruta, 3 porções de produtos lácteos magros (que devem fornecer pelo menos 1200 mg de cálcio) e pelo menos 35 g de fibras. A carga calórica diária proveniente das gorduras não deve ultrapassar os 25%. Em relação às fibras, os 25 g diários conseguem ser alcançados ingerindo 8 porções de legumes, 2 porções de fruta, 2 porções de cereais integrais e 1 porção de leguminosas. Os doentes foram avaliados no início do estudo e 12 meses depois, com o questionário *Quality of Life Factors Questionnaire*, sendo que os níveis de qualidade de vida aumentaram no grupo em que houve a intervenção nutricional, tanto no domínio da saúde em geral, como no bem-estar, na capacidade de autocuidado e na satisfação geral no dia-a-dia. Os doentes envolvidos neste estudo aumentaram o seu consumo diário de legumes, frutas, fibras e alimentos ricos em cálcio, diminuindo simultaneamente o consumo de gorduras. Doentes com IMC mais baixo obtiveram melhores resultados na melhoria da qualidade de vida, assim como aqueles com prática regular de atividade física. Este estudo veio provar que doentes com história de pólipos adenomatosos excisados conseguem melhorar a qualidade de vida ao alterar alguns hábitos alimentares. (12)

#### 4. Discussão

O CCR é uma doença heterogénea, de etiologia complexa e cuja patogénese é atribuída a uma variedade de fatores predisponentes incluindo o sedentarismo, obesidade, tabagismo e dieta. Fatores genéticos e epigenéticos influenciam também o desenvolvimento da doença, transformando células epiteliais em adenocarcinomas. A identificação de fatores de risco associados à progressão da doença ajuda a perceber melhor as características da doença, o que permite um melhor tratamento e prevenção de recorrências. (33)

O momento do diagnóstico deve corresponder ao momento do rastreio nutricional destes doentes, a fim de sinalizar os casos de risco e de necessidade de acompanhamento. É fundamental recolher informação acerca do IMC do doente, a perda de peso e o diário alimentar obtido diretamente ou com auxílio das ferramentas disponíveis para tal. Segundo as guidelines da ESPEN, os doentes devem ser avaliados com auxílio do PG-SGA, uma ferramenta de avaliação do estado nutricional desenvolvida e válida para doentes com cancro, tendo sido adotado pela *American Dietetic Association* como o método padrão para avaliação nutricional deste grupo de doentes.

Estudos provaram que as taxas de incidência e mortalidade por CCR são muito inferiores em zonas Mediterrânicas, sugerindo uma influência benéfica da dieta mediterrânica e do estilo de vida local. Há evidência de que o papel da dieta no desenvolvimento do CCR é moderadamente importante, sendo que será sempre afetado pela natureza multifatorial da doença. Doentes sobreviventes de CCR devem manter uma dieta rica em legumes, frutas, leguminosas e cereais integrais e pobre em gorduras saturadas, carnes vermelhas, bebidas alcoólicas e açucaradas.

Já que 17% de todos os CCR são devidos ao consumo de carnes vermelhas, devido ao efeito carcinogénico das AAH produzidas durante a sua preparação, esta deve ser reduzida ou totalmente retirada da dieta de doentes com CCR. Estes doentes devem ser encorajados a substituir as carnes vermelhas e processadas por outras fontes de proteína e os cereais refinados por cereais integrais, devendo limitar o consumo semanal de carnes vermelhas e/ou processadas a menos de 5 porções e o consumo de cereais refinados a menos de 2 porções diárias. O objetivo é que o consumo diário de proteínas esteja compreendido entre 0,8 e 1,0 g/kg. Apesar de dever ser sugerida a substituição da carne por outras fontes de proteína, estudos comprovam que a mortalidade por CCR aumenta 1,5 vezes em doentes do género masculino que consomem ovos diariamente em relação aos que nunca consomem, pelo que o consumo de ovos deve ser ponderado.



Estes doentes devem incluir pelo menos 18 g de fibra e 3,5 doses de legumes ou frutas por cada 1000 Kcal ingeridas. É sabido que as fibras dos legumes têm um efeito protetor maior que as fibras das frutas e dos cereais. Substâncias como a suberina e a lignina, devem ser incluídas na dieta destes doentes, já que adsorvem as amins heterocíclicas provenientes da carne e têm, portanto, um efeito protetor quando falamos de CCR. O extrato de mirtilo, *Vaccinium myrtillus*, inibe o crescimento celular e estimula a apoptose, pelo que traz também algumas vantagens. O resveratrol, presente na pele das uvas vermelhas, é capaz de inibir o crescimento celular, a proliferação do ciclo celular e atenuar a transformação neoplásica, pelo que inclui-lo na dieta é sinónimo de quimioprevenção da recorrência do CCR. Foi demonstrada a capacidade de o licopeno inibir o crescimento das células neoplásicas, pelo que um dos legumes preferidos no momento da escolha deve ser o tomate.

Devem também aumentar quantidade de produtos lácteos que incluem na dieta, bem como de peixes como o atum, a fim de obterem o cálcio e a vitamina D que, como ficou provado, apenas possuem efeito protetor contra o CCR em conjunto. Alguns doentes poderão beneficiar de suplementação de cálcio e vitamina D além da quantidade fornecida pela dieta. (15) O consumo de leite e derivados mostrou estar inversamente relacionado com a mortalidade por CCR, pelo que deve ser encorajado. Leites fermentados e iogurtes têm a vantagem de contribuir para a manutenção da flora intestinal, que é um dos objetivos durante o tratamento destes doentes.

As gorduras devem representar menos de 20% do aporte calórico total diário da dieta e no momento da sua escolha, deve dar-se privilégio ao azeite virgem, já que a mistura de polifenóis dele extraídos tem capacidade de inibir vias de carcinogénese e progressão do CCR, incluindo o início, o crescimento e a metastização do mesmo.

Existe uma relação direta entre o consumo de café e aumento da sobrevivência dos doentes com CCR, relação que não se verificou nem para o chá verde nem para o chá preto. Em relação ao consumo de bebidas alcoólicas, o consumo habitual de vinho mostrou trazer vantagens na sobrevivência destes doentes, quando comparado com a ausência do seu consumo. Esta relação positiva não se verifica com outras bebidas alcoólicas e só foi estabelecida nos casos familiares de CCR.

Segundo as *guidelines* da ESPEN, doentes com doença avançada e risco de malnutrição, a fazer QT, devem fazer suplementação com ácidos gordos de cadeia longa ómega-3 ou óleos de peixe, que podem aumentar o apetite, contribuindo para o aumento da massa muscular e do peso corporal. De resto, apesar de estar documentado que até 80% dos

doentes com diagnóstico de CCR recorrem à suplementação alimentar, esta não está indicada a menos que haja carência de algum micronutriente em específico.

As necessidades energéticas dos doentes com cancro são semelhantes às suas necessidades prévias à doença, cerca de 25 a 30 kcal/kg/dia, sendo que doentes a fazer dietas com aporte calórico mais elevado e mais ricas em hidratos de carbono tendem a ter maior risco de recorrência do CCR. (17)

Sem dúvida que o acompanhamento nutricional é um adjuvante no tratamento do CCR. Há evidência da importância de uma intervenção nutricional precoce, mantida e individualizada desde o momento do diagnóstico, já que assim é maximizado o seu efeito benéfico, mantendo ou melhorando o estado nutricional dos doentes, melhorando o seu *performance status*, a sua qualidade de vida, a tolerância aos tratamentos, a velocidade de recuperação e o seu prognóstico. (26)

Vários estudos foram desenvolvidos para provar a relação entre os diferentes elementos da dieta e o prognóstico dos doentes com CCR, mas a informação é heterogénea, insuficiente e continua a ser controversa. Esta revisão sistemática serviu para compilar as evidências que existem e constatar a importância que um aconselhamento nutricional correto e feito no momento certo pode ter no curso da doença e na qualidade de vida dos doentes. Segundo *guidelines* da ESPEN, o acompanhamento nutricional não deve terminar no momento da alta hospitalar dos doentes, devendo ser prolongado no tempo, a fim de garantir resultados a longo prazo. (16)

## 5. Conclusão

A carcinogénese do CCR é um processo complexo, dependente de múltiplos passos que pode ser causada por uma combinação de alterações genéticas e epigenéticas induzidas por fatores ambientais e pela exposição a substâncias endógenas. Fatores carcinogénicos modulam os fatores de transcrição, as proteínas pró-apoptóticas, as proteínas cinases, as proteínas do ciclo celular, as moléculas de adesão celular, a COX-2 e as vias de sinalização dos fatores de crescimento. Quando tais mecanismos de proteção falham, a inclusão de suplementos antioxidantes na dieta pode ser benéfica. Os antioxidantes exógenos representam 10% do teor total de antioxidantes do plasma e são fornecidos por frutas e legumes, nozes, grãos e alguns peixes ricos em antioxidantes. O padrão de dieta mediterrânica é rico em vegetais como a uva vermelha, tomate, os pimentos vermelhos e as azeitonas. Polifenóis, capsaicina, licopeno e resveratrol, presentes no azeite, no pimento vermelho, no tomate e nas uvas vermelhas, respetivamente, pilares fundamentais da dieta mediterrânica típica, são metabolitos secundários das plantas em questão que se provou terem capacidade anticancerígena em estudos *in vitro* com linhagens de células de CCR.

O CCR está a tornar-se cada vez mais uma doença crónica, havendo cada vez mais sobreviventes da doença. (32) Está descrito na literatura que o diagnóstico de cancro aumenta a motivação para a mudança de estilos de vida por parte dos doentes, evitando os comportamentos que aumentam o risco de pior prognóstico. Esta janela de oportunidade deve ser aproveitada por parte da equipa multidisciplinar e segue os doentes a fim de conseguir melhoria na sua qualidade de vida. (35)

A malnutrição, a anorexia e a caquexia são frequentes em doentes com CCR e trazem consequências negativas para os doentes. No caso do tratamento com QT e/ou RT, a presença de desnutrição pode diminuir a resposta e tolerância aos tratamentos, podendo ser necessário reduzir as doses e até mesmo interromper o tratamento. A malnutrição está ainda associada a maior risco de complicações, aumento da morbilidade, diminuição da qualidade de vida e diminuição da sobrevida dos doentes. Doentes com défice de massa muscular, estando mais frágeis, estão sujeitos a maior toxicidade secundária aos tratamentos de QT. Na maior parte dos casos, a equipa que os segue acaba por decidir diminuir as doses ou até interromper os tratamentos, o que prejudica o seu prognóstico e diminui a sua sobrevivência. Uma intervenção que minimizasse a perda de massa muscular traria inúmeros benefícios a estes doentes. Para induzir o anabolismo de proteínas musculares, é essencial que os doentes façam

uma correta ingestão proteica e que a aliem à prática de atividade física, sempre adaptada às capacidades do doente.

Uma avaliação nutricional multidisciplinar precoce pode ajudar a identificar doentes com necessidade de acompanhamento nutricional mais apertado e ajudar o doente a manter ou até aumentar o peso, melhorar a resposta aos tratamentos e reduzir a frequência das complicações secundárias aos mesmos, evitando a evolução para estados de malnutrição. (54) Para haver adesão à terapia nutricional, esta deve ser implementada de forma clara e precoce. Com o surgimento de cada vez mais tratamentos promissores para o CCR, faz cada vez mais sentido garantir a tolerância e a manutenção a longo prazo dos resultados com eles conseguidos. (26)

Atualmente ainda existem muitas barreiras à avaliação nutricional de rotina deste tipo de doentes. É importante que se faça um esforço no sentido de avaliar nutricionalmente os doentes diagnosticados com CCR, a fim de melhorar de alguma forma o seu prognóstico. (28) O apoio nutricional é uma terapia adjuvante importante para os doentes com CCR e uma intervenção nutricional adequada pode melhorar significativamente o prognóstico destes doentes, aliviando o seu sofrimento e reduzindo os tempos de recuperação e as complicações que a ela podem estar associadas. A equipa multidisciplinar que segue estes doentes deve conhecer os princípios e métodos de apoio nutricional para poder aplicá-los, aconselhando corretamente os doentes acerca da escolha dos alimentos e da sua preparação. (28)

Os doentes oncológicos experienciam limitações funcionais, alterações cognitivas e *stress* emocional ao longo dos tratamentos e mesmo após o seu término, pelo que a definição de qualidade de vida passa por um bem-estar físico, nutricional, e psicológico e social, essencialmente. É indiscutível que através da dieta conseguimos melhorar a qualidade de vida dos doentes com CCR, devendo por isso a terapia nutricional ser vista como adjuvante dos restantes tratamentos.

Os médicos que seguem estes doentes nem sempre se interessam pela temática da intervenção nutricional, sendo esta deixada muitas vezes para segundo plano e para um patamar de importância inferior à terapêutica farmacológica. Com esta revisão bibliográfica pretende-se contribuir para que cada vez mais doentes sejam acompanhados nutricionalmente, sejam alvo de um rastreio nutricional e de uma terapia nutricional sempre que se justifique, sejam alertados para a importância que a alteração do estilo de vida, nomeadamente da dieta, pode significar no curso da doença. Esta intervenção irá contribuir para melhorar a sua resposta aos tratamentos, o seu prognóstico, a sua sobrevivência e a qualidade de vida a curto e longo prazo.

## **6. Agradecimentos**

Agradeço à Professora Doutora Lèlita Santos e ao Dr. Hélder Esperto pela orientação e revisão crítica desta tese, pela disponibilidade total que demonstraram sempre e pela ajuda fundamental e incansável que possibilitou a sua concretização.

À minha Mãe, ao meu Pai e à minha irmã,  
está neles o sentido de todas as coisas.

À primeira e mais especial de todos os meus doentes,  
à minha avó Olívia.

## 7. Referências Bibliográficas

1. Direcção-Geral da Saúde. Doenças Oncológicas em números [Internet]. 2013 [Citado 12 de janeiro de 2017]. p. 6–25. Disponível em: [http://www.apah.pt/media/publicacoes\\_tecnicas\\_sector\\_saude\\_2/Doencas\\_Oncologicas.pdf](http://www.apah.pt/media/publicacoes_tecnicas_sector_saude_2/Doencas_Oncologicas.pdf)
2. Dintinjana RD, Guina T, Krznaric Z, Radic M, Dintinjana M. Effects of nutritional support in patients with colorectal cancer during chemotherapy. 2008;32:737–40.
3. World Health Organization. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence worldwide in 2012. [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx).
4. Direcção Geral da Saúde (DGS). Programa Nacional para as Doenças Oncológicas. [Internet]. 2013 [Citado 3 de janeiro de 2017]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/programas-de-saude-prioritarios/paginas-de-sistema/saude-de-a-a-z/programa-nacional-para-as-doencas-oncologicas.aspx>
5. van der Werf A, Blauwhoff-Buskermolen S, Langius J, Berkhof J, Verheul H, de van der Schueren M. The effect of individualized NUTritional counseling on muscle mass and treatment outcome in patients with metastatic COLOrectal cancer undergoing chemotherapy: a randomized controlled trial protocol. BMC Cancer [Internet]. 2015;15(1):98.
6. Mohri Y, Inoue Y, Tanaka K, Hiro J, Uchida K, Kusunoki M. Prognostic nutritional index predicts postoperative outcome in colorectal cancer. World J Surg. 2013;37(11):2688–92.
7. Ravasco P, Aranha MM, Borralho PM, Moreira da Silva IB, Correia L, Fernandes A, et al. Colorectal cancer: Can nutrients modulate NF- $\kappa$ B and apoptosis? Clin Nutr. 2010;29(1):42–6.
8. Lee J, Jeon J, Meyerhardt JA. Diet and lifestyle in colorectal cancer survivors. Hematol Oncol Clin North Am. 2015;29(1):1–27.
9. Ho JWC, Lee AM, Macfarlane DJ, Fong DYT, Leung S, Cerin E, et al. Study protocol for «Moving Bright, Eating Smart»- A phase 2 clinical trial on the acceptability and feasibility of a diet and physical activity intervention to prevent recurrence in colorectal cancer survivors. BMC Public Health [Internet]. 2013;13(1):487.
10. Bours MJ, Beijer S, Winkels RM, van Duijnhoven FJ, Mols F, Breedveld-Peters JJ, et al. Dietary changes and dietary supplement use, and underlying motives for these habits reported by colorectal cancer survivors of the Patient Reported Outcomes

- Following Initial Treatment and Long-Term Evaluation of Survivorship (PROFILES) registry. *Br J Nutr* [Internet]. 2015;114(2015):286–96.
11. Costa Fortes R, Carvalho Garbi Novaes MR. The effects of *Agaricus sylvaticus* fungi dietary supplementation on the metabolism and blood pressure of patients with colorectal cancer during post surgical phase. *Nutr Hosp*. 2011;26(1):176–86.
  12. Collection S. HHS Public Access. 2016;8(5):583–92.
  13. Winkels RM, Heine-Bröring RC, van Zutphen M, van Harten-Gerritsen S, Kok DE, van Duijnhoven FJ, et al. The COLON study: Colorectal cancer: Longitudinal, Observational study on Nutritional and lifestyle factors that may influence colorectal tumour recurrence, survival and quality of life. *BMC Cancer* [Internet]. 2014;14(1):374.
  14. Carter AB, Misyak SA, Hontecillas R, Bassaganya-Riera J. Dietary modulation of inflammation-induced colorectal cancer through PPAR $\gamma$ . *Res*. 2009;2009:1–9.
  15. Ryan-Harshman M, Aldoori W. Diet and colorectal cancer: Review of the evidence. *Can Fam physician Médecin Fam Can* [Internet]. 2007;53(11):1913–20.
  16. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. 2016.
  17. Van Meer S, Leufkens AM, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJ, van Oijen MG, Siersema PD. Role of dietary factors in survival and mortality in colorectal cancer: A systematic review. *Nutr Rev*. 2013;71(9):631–41.
  18. Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D, Saltz LB, Hu FB, Mayer RJ, et al. Association of dietary patterns with cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer. *JAMA J Am Med Assoc* [Internet]. 2007;298(7):754–64.
  19. Magalhães B, Peleteiro B, Lunet N. Dietary patterns and colorectal cancer. *Eur J Cancer Prev* [Internet]. 2012;21(1):15–23.
  20. SNS. Serviço Nacional de Saúde (SNS). Roda da Alimentação Mediterrânica [Internet]. 2016 [Citado 12 de dezembro de 2016]. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2016/06/20/roda-da-alimentacao-mediterranica/>
  21. Rotelli MT, Bocale D, De Fazio M, Ancona P, Scalera I, Memeo R, et al. IN-VITRO evidence for the protective properties of the main components of the Mediterranean diet against colorectal cancer: A systematic review. *Surg Oncol* [Internet]. 2015;24(3):145–52.
  22. Couto E, Boffetta P, Lagiou P, Ferrari P, Buckland G, Overvad K. Mediterranean dietary pattern and cancer risk in the EPIC cohort. *Br J Cancer*. 2011;104(104):1493–9.



23. Abe Vicente M, Barão K, Silva TD, Forones NM, Donizetti Silva T, Barão K, et al. What are the most effective methods for assessment of nutritional status in outpatients with gastric and colorectal cancer? *Nutr Hosp* [Internet]. 2013;28(3):585–91.
24. Read J a, Choy STB, Beale PJ, Clarke SJ. Evaluation of nutritional and inflammatory status of advanced colorectal cancer patients and its correlation with survival. *Nutr Cancer*. 2006;55(1):78–85.
25. Cancer.net. Colorectal Cancer - Stages [Internet]. 2015 [citado 20 de Dezembro de 2016]. Disponível em: <http://www.cancer.net/cancer-types/colorectal-cancer/stages>
26. Ravasco P. Individualized nutrition intervention is of major benefit to colorectal cancer patients: long-term follow-up of a randomized controlled trial of nutritional therapy. ... *Clin Nutr* [Internet]. 2012;96(6):1346–53.
27. Lopes JP, de Castro Cardoso Pereira PM, dos Reis Baltazar Vicente AF, Bernardo A, de Mesquita MF. Nutritional status assessment in colorectal cancer patients. *Nutr Hosp* [Internet]. 2013;28(2):412–8.
28. Chen Y, Liu B-L, Shang B, Chen A-S, Liu S-Q, Sun W, et al. Nutrition support in surgical patients with colorectal cancer. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2011;17(13):1779–86.
29. Thoresen L, Frykholm G, Lydersen S, Ulveland H, Baracos V, Prado CMM, et al. Nutritional status, cachexia and survival in patients with advanced colorectal carcinoma. Different assessment criteria for nutritional status provide unequal results. *Clin Nutr* [Internet]. 2013;32(1):65–72.
30. Thoresen L, Frykholm G, Lydersen S, Ulveland H, Baracos V, Prado CMM, et al. Nutritional status, cachexia and survival in patients with advanced colorectal carcinoma. Different assessment criteria for nutritional status provide unequal results. *Clin Nutr* [Internet]. 2013;32(1):65–72.
31. Cancer Cachexia Hub. Clinical practice guidelines on Cancer Cachexia in advanced cancer patients [Internet]. 2010 [Citado 2 de fevereiro de 2017]. Disponível em: [http://www.cancercachexia.com/literature-watch/43\\_clinical-practice-guidelines-on-cancer-cachexia-in-advanced-cancer](http://www.cancercachexia.com/literature-watch/43_clinical-practice-guidelines-on-cancer-cachexia-in-advanced-cancer)
32. Barret M, Malka D, Aparicio T, Dalban C, Locher C, Sabate JM, et al. Nutritional status affects treatment tolerability and survival in metastatic colorectal cancer patients: Results of an AGEO prospective multicenter study. *Oncology*. 2012;81(5–6):395–402.
33. Sinha R, Doval DC, Hussain S, Kumar K, Singh S, Basir SF, et al. Lifestyle and sporadic colorectal cancer in India. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2015;16(17):7683–8.

34. Sansbury LB, Wanke K, Albert PS, Kahle L, Schatzkin A, Lanza E. The effect of strict adherence to a high-fiber, high-fruit and-vegetable, and low-fat eating pattern on adenoma recurrence. *Am J Epidemiol*. 2009;170(5):576–84.
35. Ko LK, Campbell MK, Lewis MA, Earp J, Devellis B. Mediators of Fruit and Vegetable Consumption among Colorectal Cancer Survivors HHS Public Access. *J Cancer Surviv*. 2010;4(2):149–58.
36. Zamora-Ros R, Guinó E, Alonso MH, Vidal C, Barenys M, Soriano A, et al. Dietary flavonoids, lignans and colorectal cancer prognosis. *Sci Rep [Internet]*. 2015;5:14148.
37. Skeie G, Braaten T, Olsen A, Kyrø C, Tjønneland A, Nilsson LM, et al. Whole grain intake and survival among scandinavian colorectal cancer patients. *Nutr Cancer [Internet]*. 2014;66(1):6–13.
38. Carr PR, Jansen L, Walter V, Kloor M, Roth W, Blaker H, et al. Associations of red and processed meat with survival after colorectal cancer and differences according to timing of dietary assessment. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(1):192–200.
39. Van Blarigan EL, Meyerhardt JA. Role of Physical Activity and Diet After Colorectal Cancer Diagnosis. *J Clin Oncol*. 2015;33(16):1825–34.
40. Rohrmann S, Zoller D, Hermann S, Linseisen J. Intake of heterocyclic aromatic amines from meat in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Heidelberg cohort. *Br J Nutr [Internet]*. 2007;98(6):1112–5.
41. Joosen AMCP, Kuhnle GGC, Aspinall SM, Barrow TM, Lecommandeur E, Azqueta A, et al. Effect of processed and red meat on endogenous nitrosation and DNA damage. *Carcinogenesis*. 2009;30(8):1402–7.
42. Owen RW, Mier W, Giacosa A, Hull WE, Spiegelhalder B, Bartsch H. Identification of Lignans as Major Components in the Phenolic Fraction of Olive Oil.
43. Hopkins MH, Owen J, Ahearn T, Fedirko V, Flanders WD, Jones DP, et al. Effects of supplemental vitamin D and calcium on biomarkers of inflammation in colorectal adenoma patients: a randomized, controlled clinical trial. *Cancer Prev Res (Phila) [Internet]*. 2011;4(10):1645–54.
44. Dai Q, Sandler RS, Barry EL, Summers RW, Grau M V, Baron JA. Calcium, Magnesium, and Colorectal Cancer. *Epidemiology*. 2012;23(3):504–5.
45. Read JA, Beale PJ, Volker DH, Smith N, Childs A, Clarke SJ. Nutrition intervention using an eicosapentaenoic acid (EPA)-containing supplement in patients with advanced colorectal cancer. Effects on nutritional and inflammatory status: A phase II trial. *Support Care Cancer*. 2007;15(3):301–7.

46. Meyerhardt JA, Sato K, Niedzwiecki D, Ye C, Saltz LB, Mayer RJ, et al. Dietary glycemic load and cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: Findings from CALGB 89803. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(22):1702–11.
47. Li K, Li JP, Peng NH, Jiang LL, Hu YJ, Huang MJ. Fast-track improves post-operative nutrition and outcomes of colorectal surgery: A single-center prospective trial in China. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2014;23(1):41–7.
48. Soop M, Carlson GL, Hopkinson J, Clarke S, Thorell A, Nygren J, et al. Randomized clinical trial of the effects of immediate enteral nutrition on metabolic responses to major colorectal surgery in an enhanced recovery protocol. *Br J Surg.* 2004;91(9):1138–45.
49. Maurício SF, Da Silva JB, Bering T, Correia MITD. Relationship between nutritional status and the Glasgow Prognostic Score in patients with colorectal cancer. *Nutrition.* 2013;29(4):625–9.
50. Galas A, Kulig J. Low-grade dietary-related inflammation and survival after colorectal cancer surgery. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2014;140(9):1517–25.
51. Carter AB, Misyak SA, Hontecillas R, Bassaganya-Riera J. Dietary modulation of inflammation-induced colorectal cancer through PPAR  $\gamma$ ; *Res.* 2009.
52. Silva JDAP, Trindade EBSDM, Fabre MEDS, Menegotto VM, Gevaerd S, Buss ZDS, et al. Fish Oil Supplement Alters Markers of Inflammatory and Nutritional Status in Colorectal Cancer Patients. *Nutr Cancer.* 2012;64(2):267–73.
53. Roessner A, Kuester D, Malfertheiner P, Schneider-Stock R. Oxidative stress in ulcerative colitis-associated carcinogenesis. *Pathol Res Pract.* 2008;204(7):511–24.
54. Heredia M, Canales S, Sáez C, Testillano M. Estado nutricional de pacientes con cáncer colorrectal en tratamiento con quimioterapia. *Nutr status patients with Color cancer undergoing Chemother [Internet].* 2008;32(1):35–7.