

ISSN 2525-7374

# BRASPEN JOURNAL



Brazilian Society of Parenteral  
and Enteral Nutrition

## DIRETRIZ BRASPEN DE TERAPIA NUTRICIONAL NO PACIENTE COM CÂNCER

Apoio Institucional:

**Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC)**  
**Sociedade Brasileira de Cancerologia (SBC)**

Reprinted from: 1º Suplemento **Diretrizes BRASPEN** de Nutrição Parenteral e Enteral - Volume 34 - Páginas 2 a 32 - 2019

# Diretriz BRASPEN de terapia nutricional no paciente com câncer

*Apoio institucional da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) e da Sociedade Brasileira de Cancerologia (SBC)*

Lilian Mika Horie<sup>1</sup>  
Ana Paula Noronha Barrêre<sup>2</sup>  
Melina Gouveia Castro<sup>2</sup>  
Alessandra Miguel Borges Liviera<sup>3</sup>  
Ana Maria Badona de Carvalho<sup>4</sup>  
Andreia Pereira<sup>2</sup>  
Carla Prado<sup>5</sup>  
Cristiane D'Almeida<sup>6</sup>  
Dan L. Waitzberg<sup>7</sup>  
Denise Tiemi Noguchi<sup>2</sup>  
Diana Borges Dock-Nascimento<sup>8</sup>  
Diogo Oliveira Toledo<sup>2</sup>  
Erika Simone Coelho Carvalho<sup>9,10</sup>  
Erika Yuri Hirose<sup>11</sup>  
Fabiana Lúcio<sup>2</sup>  
Georgia Silveira de Oliveira<sup>12</sup>  
Gisele Paula Vieira<sup>13</sup>

Graziela Ravacci<sup>7</sup>  
Gustavo Gouvêa de Freitas<sup>6</sup>  
Haracelli Christina Barbosa Alves Leite da Costa<sup>14</sup>  
Irla Rocha Furtado<sup>4</sup>  
Ivens Augusto Oliveira de Souza<sup>11</sup>  
Ivens Willians Silva Giacomassi<sup>15</sup>  
Jerusa Márcia Toloi<sup>16</sup>  
Jessica Wszolek<sup>3</sup>  
Jingje Xiao<sup>5</sup>  
Juliana Tepedino Martins Alves<sup>17</sup>  
Kátia Cristina Camondá Braz<sup>18</sup>  
Liane Brescovici Nunes de Matos<sup>19</sup>  
Lidiane Pereira Magalhães<sup>20</sup>  
Maria Carolina Gonçalves Dias<sup>21</sup>  
Maria Emilia de Souza Fabre<sup>3</sup>  
Maria Ignez Braghiroli<sup>19</sup>  
Maria Lúcia Varjão da Costa<sup>22</sup>

Mariana Ferrari Fernandes dos Santos<sup>23</sup>  
Mariana Gascue de Alencastro<sup>3</sup>  
Marilia Seelander<sup>2</sup>  
Micheline Tereza Pires de Souza<sup>25</sup>  
Neusa Dias de Moura<sup>26</sup>  
Nivaldo Barroso Pinho<sup>6</sup>  
Paula Peixe-Machado<sup>27</sup>  
Pedro Paulo Dal Bello<sup>28</sup>  
Renata Cangussú<sup>12,29</sup>  
Robson Freitas de Moura<sup>22</sup>  
Sabrina Segatto Valadares Goastico<sup>25</sup>  
Thais de Campos Cardenas<sup>30</sup>  
Thais Manfrinato Miola<sup>31</sup>  
Thiago José Martins Gonçalves<sup>32</sup>  
Maria Cristina Gonzalez<sup>33,34,35</sup>

## **Autor Correspondente:**

Lilian Mika Horie  
Rua Abilio Soares, 233 – cj 144 – Paraíso  
Sao Paulo – SP – Cep: 04005-000  
E-mail: mikahorie@gmail.com

1. Oncologistas Associados, São Paulo, SP, Brasil
2. Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil
3. Centro de Pesquisas Oncológicas (CEPON), Florianópolis, SC, Brasil
4. Instituto Brasileiro de Nutrologia (IBRANUTRO), Brasília, DF, Brasil
5. University of Alberta, Alberta, Canada
6. Instituto Nacional do Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil
7. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil
8. Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, MT, Brasil
9. Hospital Governador Israel Pinheiro do Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais (IPSEMG), Belo Horizonte, BH, Brasil
10. Sociedade Brasileira de Nutrição Oncológica (SBNO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil
11. Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, SP, Brasil
12. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), São Paulo, SP, Brasil
13. Instituto Ana Baccarín - Medicina Personalizada, São Paulo, SP, Brasil
14. Hospital de Câncer de Mato Grosso, Cuiabá, MT, Brasil
15. Hospital Universitário da USP, São Paulo, SP, Brasil
16. Hospital de Câncer de Barretos, Barretos, SP, Brasil
17. Núcleo de Terapia Nutricional Enteral e Parenteral, Hospital Brasília, Brasília, DF, Brasil
18. Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, SP, Brasil
19. Hospital São Luiz Itaim e Vila Nova Star, São Paulo, SP, Brasil
20. Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil
21. Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICHC-FMUSP), São Paulo, SP, Brasil
22. Hospital Aristides Maltez, Salvador, BA, Brasil
23. A Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil
24. Instituto de Ciências Biomédicas (ICB-USP), São Paulo, SP, Brasil
25. Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), São Paulo, SP, Brasil
26. Hospital Araújo Jorge (Associação de Combate ao Câncer de Goiás), Goiânia, GO, Brasil
27. Centro Universitário de Várzea Grande - Faculdade de Medicina, Cuiabá, MT, Brasil
28. Funzionali Nutrologia, São Paulo, SP, Brasil
29. Núcleo de Oncologia da Bahia, Salvador, BA, Brasil
30. IBCC oncologia, São Paulo, SP, Brasil
31. AC Camargo Cancer Center, São Paulo, SP, Brasil
32. Hospital Sancta Maggiore, Rede Prevent Senior, São Paulo, SP, Brasil
33. Universidade Católica de Pelotas (UCPEL), Pelotas, RS, Brasil
34. Universidade Federal de Pelotas (UFPel), Pelotas, RS, Brasil
35. Pennington Biomedical Research Center, Louisiana State University, Louisiana, EUA

## INTRODUÇÃO

No Brasil, estima-se, para o biênio 2018-2019, a ocorrência de 600 mil novos casos de câncer, para cada ano. No ano de 2008, considerando somente as doenças crônicas não transmissíveis, as neoplasias malignas foram responsáveis por 21% dos óbitos em todo o mundo. Estima-se para 2025 um aumento de 50% na incidência desta doença em adultos e idosos<sup>1</sup>.

Os cânceres de próstata (68 mil) em homens e mama (60 mil) em mulheres são os mais frequentes. À exceção do câncer de pele não melanoma, os tipos de câncer mais incidentes em homens são próstata (31,7%), pulmão (8,7%), intestino (8,1%), estômago (6,3%) e cavidade oral (5,2%). Nas mulheres, os cânceres de mama (29,5%), intestino (9,4%), colo do útero (8,1%), pulmão (6,2%) e tireoide (4,0%) figuram entre os principais<sup>1</sup>.

A desnutrição e desordens metabólicas, muitas vezes presentes em pacientes com câncer, podem impactar negativamente na evolução do próprio tratamento da doença (cirurgia, radioterapia e terapias farmacológicas). O déficit do estado nutricional está associado à diminuição da resposta ao tratamento oncológico e da qualidade de vida do paciente. O desenvolvimento e o grau da desnutrição estão relacionados com diversos fatores, tais como, idade do paciente, tipo de câncer, estágio da doença e tipo de tratamento<sup>1,2</sup>. De acordo com estes fatores, a prevalência da desnutrição em pacientes com câncer pode variar de 20% a 80%, sendo mais prevalente em adultos mais idosos e naqueles em estágios mais avançados da doença<sup>3</sup>. Estima-se que cerca de 10 a 20% dos óbitos nos pacientes com câncer possam ser atribuídos à desnutrição e não à doença oncológica.

Apesar da condição nutricional apresentar importante papel no tratamento de pacientes com câncer, somente 30 a 60% destes pacientes recebem terapia nutricional adequada, por meio do aconselhamento nutricional, suplementos orais, nutrição enteral ou parenteral<sup>4,5</sup>. Diante disso, faz-se necessário apresentar diretrizes em nutrição oncológica, com o objetivo de reunir conteúdo de alto valor científico e de acordo com a opinião de profissionais experts da área. Além disso, esta obra apresenta material com o intuito em uniformizar informações sobre terapia e assistência nutricional, contribuir na atualização dos profissionais que atuam na assistência ao indivíduo com câncer para prover a melhor atenção nutricional.

## METODOLOGIA

Com essa visão, foi atualizada a Diretriz BRASPEN de Terapia Nutricional no Paciente com Câncer da Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral (BRASPEN),

baseando-se em diretrizes internacionais (para população adulta e idosa) e estudos recentes de relevância científica.

Este documento foi elaborado de forma a apresentar perguntas específicas, cada uma com seu nível de evidência e respostas objetivas. Recomendou-se utilizar o critério GRADE “*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*” no sentido de uniformizar as recomendações para condutas clínicas. O sistema GRADE define de uma forma clara e objetiva o nível (qualidade) de evidência científica da recomendação para se adotar ou não uma determinada conduta.

No que se refere a qualidade, de acordo com sistema GRADE, a evidência foi classificada em quatro níveis: alto, moderado, baixo, muito baixo.

Alto - resultados são provenientes de ensaios clínicos randomizados bem planejados e conduzidos, com grupos paralelos, com controles adequados, análise de dados adequada e achados consistentes tendo como alvo o desfecho clínico de interesse para o médico e o paciente. Em algumas situações estudos observacionais podem ser considerados de nível alto de qualidade para apoiar recomendações, inclusive terapêuticas.

Moderada - resultados são provenientes de ensaios clínicos randomizados com importantes problemas na condução, inconsistência nos resultados, avaliação de um desfecho substituto (*surrogate endpoint*) em lugar de um desfecho de maior interesse para o médico e paciente, imprecisão nas estimativas e vieses de publicação. Os resultados podem ser também provenientes de estudos observacionais.

Baixa - resultados são provenientes de estudos observacionais, mais especificamente estudos de coorte e caso-controle, considerados altamente susceptíveis a vieses. Pode ser também ensaios clínicos com importantes limitações.

Muito Baixa - resultados são provenientes de estudos observacionais não controlados e observações clínicas não sistematizadas, exemplo relato de casos e série de casos.

Quando a qualidade da evidência é muito baixa qualquer estimativa de efeito deve ser vista como incerta.

Após a elaboração do material, foi revisado por autor sênior responsável (MCG) pela diretriz em oncologia. Mesmo sendo as recomendações aqui apresentadas pautadas em evidências e opinião de especialistas, recomenda-se que a compreensão das decisões clínicas sempre deve ter como soberanas as condições clínicas atuais, circunstâncias locais e individuais de cada paciente.

## 1 - Triagem e avaliação nutricional

**Quais métodos de triagem nutricional que podem ser aplicados a população oncológica?**

**Os métodos de triagem que podem ser aplicados a população oncológica são Triagem de Risco Nutricional 2002 (NRS-2002), Instrumento Universal de Triagem de Desnutrição (MUST), Avaliação Global Subjetiva Produzida Pelo Paciente versão reduzida (ASG-PPP versão reduzida), Instrumento de Triagem de Desnutrição (MST), Mini Avaliação Nutricional versão reduzida (MNA-VR) em até 24 a 48 horas após a admissão hospitalar.**

**Nível de evidência: moderado**

A triagem nutricional é o procedimento cuja intenção é detectar pacientes em risco nutricional. No paciente com câncer, especificamente, isto tem grande importância, já que esta população é exposta a maior risco de desnutrição pela presença da doença em si e pelos tratamentos propostos<sup>4</sup>. O déficit nutricional tem sido associado à redução da resposta ao tratamento, e risco de toxicidade aumentada, com consequente piora da qualidade de vida e desfecho clínico<sup>6</sup>.

Li et al, em estudo de coorte retrospectivo, em 1664 pacientes com câncer gástrico metastático verificou que os indivíduos avaliados pela Triagem de Risco Nutricional 2002 (Nutrition Risk Screening 2002 (NRS-2002)) classificados em risco nutricional (>3) apresentaram maior morbidade pós-operatória, menor tempo de sobrevida livre de doença e maior mortalidade comparados aos classificados com valores ≤ 3<sup>7</sup>.

A versão reduzida da Avaliação Subjetiva Global produzida pelo paciente (Scored Patient-Generated Subjective Global Assessment short form, versão reduzida da ASG-PPP) foi validada em 2016 como método de triagem nutricional para pacientes com câncer<sup>8</sup>. Em revisão publicada em 2017 por Jager-Wittenaar e Ottery, as autoras sugerem que a versão curta da ASG-PPP apresentou melhor precisão quando comparado ao Instrumento Universal de Triagem de Desnutrição (Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)). Entretanto, há necessidade de validação de pontos de corte para classificação do risco nutricional<sup>9</sup>.

Em relação ao MUST, encontram-se poucos estudos utilizando este instrumento em oncologia. Entretanto, ele é considerado uma ferramenta de simples aplicabilidade, rápida e validado para detectar risco nutricional precoce.

Estudo de Santos PAS et al, em pacientes com câncer ambulatoriais em tratamento radioterápico, demonstrou que o MUST é uma ferramenta útil para detecção precoce de risco nutricional<sup>10</sup>.

O Instrumento de Triagem de Desnutrição (Malnutrition Screening Tool (MST)), é considerado um instrumento simples e de fácil aplicação que pode ser utilizado em pacientes

com câncer em tratamento quimioterápico e radioterápico. É baseado na perda de peso e redução de apetite, o que são considerados fatores preditores de risco nutricional<sup>11</sup>.

A ferramenta Mini Avaliação Nutricional versão reduzida (MNA - versão reduzida) foi desenvolvida para indivíduos idosos, a partir de 65 anos e recomendado pelas diretrizes da Sociedade Europeia de Nutrição Clínica e Metabolismo (ESPEN) de 2018 para população geriátrica, inclusive quando são portadores de doença oncológica<sup>12</sup>.

De acordo com as diretrizes da ESPEN de nutrição em oncologia e de nutrição clínica em cirurgia, ambas publicadas em 2017, o momento da triagem deve ser no diagnóstico do paciente, no ambulatório, na admissão, ou ao primeiro contato com o paciente durante a internação em até 48 horas, e deve ser repetida durante o tratamento, mesmo naqueles considerados sem risco nutricional na 1ª avaliação. A frequência será variável de acordo com as situações clínicas que se apresentarem, considerando sempre a ingestão alimentar, mudança de peso e Índice de Massa Corporal (IMC)<sup>2,13</sup>.

**Quais os métodos que podem ser utilizados para avaliar o estado nutricional do paciente com câncer?**

**A avaliação do estado nutricional de pacientes com câncer deve ser realizada em todos que foram identificados em risco nutricional. A combinação de vários métodos irá permitir a melhor compreensão da condição nutricional e pode ser realizada por instrumentos subjetivos (ASG - avaliação subjetiva global e ASG-PPP - avaliação subjetiva global produzida pelo paciente e MNA - mini avaliação nutricional em idosos) e objetivos, que incluem avaliação antropométrica (porcentagem de perda de peso, IMC), bioquímica, clínica (exame físico) e dietética. E sempre que possível estimar e/ou avaliar a massa muscular, seja por meio de exame físico, antropometria, bioimpedância elétrica, ou métodos de imagem como densitometria óssea (DXA) ou tomografia computadorizada.**

**Nível de evidência: moderado**

O próximo passo da triagem, quando o paciente apresenta risco, é a avaliação nutricional, que é mais abrangente e possibilita o diagnóstico da síndrome da desnutrição e conduz à intervenção nutricional e ao planejamento da mesma<sup>14</sup>.

A Avaliação Global Subjetiva (Subjective Global Assessment – SGA, também conhecida no Brasil como Avaliação Subjetiva Global - ASG) é caracterizada por ser um método essencialmente clínico e subjetivo de avaliação do estado nutricional desenvolvida por Detsky e colaboradores em 1987<sup>15</sup>.

É capaz de diagnosticar a desnutrição e possibilita o prognóstico, identificando pacientes que apresentam maior risco de sofrer complicações associadas ao seu estado nutricional.

Em 1995 foi validada a utilização de uma ASG adaptada para pacientes com câncer: a Avaliação Subjetiva Global Produzida Pelo Paciente (ASG-PPP)<sup>16</sup>. No Brasil, já contamos com a validação deste instrumento<sup>17</sup> e recentemente revalidada em 2018, sendo a versão completa utilizada para avaliação nutricional. Esta nova versão foi traduzida, adaptada e validada para a população brasileira a partir do de Scored Patient-Generated Subjective Global Assessment PG-SGA (©FD Ottery, 2005, 2006, 2015)<sup>18</sup> Brazil 18-008 v.05.21.18, a convite e com a colaboração da Dra. Faith Ottery. Os métodos subjetivos combinam dados qualitativos e semiquantitativos que irão contribuir para uma visão mais abrangente do estado nutricional, sendo necessárias outras informações do paciente<sup>2</sup>.

As avaliações da massa muscular e de gordura, complementares à avaliação nutricional, podem ser realizadas por vários métodos, desde métodos simples como o exame físico e a antropometria, ou utilizando técnicas mais sofisticadas, como a bioimpedância elétrica (BE), através da análise do ângulo de fase e massa livre de gordura<sup>19</sup>, e a densitometria óssea.

Além destes métodos, a tomografia computadorizada, exame utilizado frequentemente nesta população para diagnóstico e acompanhamento da resposta ao tratamento, pode ser utilizada para avaliação da composição corporal de conveniência. Entretanto, são necessários estudos que mostrem pontos de corte específicos para a população brasileira<sup>20</sup>.

A circunferência da panturrilha (CP) é uma medida antropométrica simples e universalmente aplicável e tem sido utilizada como um marcador de perda de massa muscular em estudos populacionais, mas principalmente em idosos<sup>21</sup>.

A mensuração da perda de peso, é uma das medidas mais simples de ser verificada, não deve ser desconsiderada, entretanto é importante observar a presença de edema ou desidratação, pois interferem na medida correta e consequentemente podem dificultar a interpretação da variação de peso corpóreo. Martin L. et al. 2015 verificaram em um estudo com 8160 pacientes oncológicos que quanto maior o percentual de perda de peso associado ao IMC, pior foi a sobrevivência independente do estágio e localização da doença<sup>6</sup>.

A avaliação nutricional do paciente com câncer é fundamental para a realização da intervenção correta e precoce, evitando a evolução do quadro de desnutrição.

Deve-se considerar, que tão importante quanto a avaliação do estado nutricional é a sua reavaliação periódica. Os pacientes diagnosticados com risco nutricional, devem ser monitorados periodicamente com visitas à beira leito, com investigação da ingestão oral, tolerância da

terapia enteral, e caso seja necessário, com avaliação de sinais e sintomas incluindo exames físico, funcional, clínico e laboratoriais. Caso o paciente se encontre em acompanhamento ambulatorial, deve ser monitorado de acordo com a gravidade do quadro, seja semanalmente, quinzenalmente ou mensalmente, buscando a intervenção precoce minimizando o risco nutricional.

### **Como avaliar a ingestão alimentar em pacientes com câncer?**

***Os métodos para avaliação de ingestão alimentar em pacientes oncológicos são objetivos e subjetivos e devem ser reconhecidos e abordados de maneira precoce. A ingestão dietética deve ser feita de maneira qualitativa e, se possível, quantitativamente, utilizando registro alimentar, história dietética, recordatório alimentar ou escalas analógicas visuais ou verbais.***

**Nível de evidência: baixo**

A Ingestão nutricional inadequada é frequentemente observada e está associada à perda de peso, por vezes grave. Muitos fatores contribuem para prejudicar a ingestão de alimentos, aumentar as necessidades energéticas e proteicas, diminuir os estímulos anabólicos, como a atividade física, e alterar o metabolismo em diferentes órgãos ou tecidos. As causas da desnutrição constituem uma razão para o uso de múltiplas estratégias para prevenir, retardar ou tratar a desnutrição em pessoas com câncer<sup>4</sup>.

A redução parcial na ingestão alimentar também resulta em grandes déficits calóricos ao longo do tempo e, neste caso, deve-se considerar a possibilidade de % de déficit diário (por exemplo, > 25%, > 50% ou > 75% das necessidades de energia), a duração esperada, bem como o grau de depleção de reservas corporais<sup>6</sup>.

Por razões práticas, considera-se inadequação da ingestão alimentar quando um paciente tiver ingestão alimentar mínima por mais de 1 ou 2 semanas ou se a ingestão energética estimada for <60% das necessidades nutricionais<sup>2</sup>. As causas na redução da ingestão são complexas e multifatoriais. Geralmente é causada por anorexia primária (ou seja, nível do sistema nervoso) e pode ser agravado por deficiências secundárias da ingestão oral, algumas das quais são reversíveis com acompanhamento e gerenciamento nutricional. As principais causas secundárias de redução do consumo alimentar incluem ulceração oral (mucosite), xerostomia, má dentição, obstrução, mal absorção, constipação, diarreia, náuseas, vômitos, motilidade intestinal reduzida, alteração quimiossensorial, dor não controlada e efeitos colaterais de drogas<sup>2</sup>.

A anorexia já é reconhecida como um indicador precoce de risco para desnutrição e redução no apetite e ingestão, e pode ocorrer independentemente do peso inicial do paciente. A perda de peso é um sinal do avanço da desnutrição, e a redução da ingestão alimentar deve ser reconhecida e abordada precocemente. A ingestão dietética deve ser avaliada qualitativamente e, se possível, quantitativamente, usando registro alimentar, história dietética, recordatórios alimentares ou escalas analógicas visuais (por exemplo utilizar uma figura que demonstre a composição da bandeja e as porcentagens da aceitação alimentar) ou verbais<sup>22-25</sup>. A redução da ingestão de alimentos pode resultar de uma variedade de causas. O tratamento nutricional deve, portanto, avaliar sintomas que podem interferir a ingestão, como por exemplo, xerostomia, alterações olfato e paladar, náuseas, vômitos, irritação dentária, mucosite ou aftas, constipação, diarreia, má absorção, infecções, dor aguda e crônica e sofrimento psíquico. Intervenções dietéticas visam manter ou melhorar a ingestão de alimentos e mitigar desequilíbrios metabólicos, manter massa muscular esquelética e desempenho físico, reduzir a risco de reduções ou interrupções de tratamentos antineoplásicos, e melhorar a qualidade de vida.

O aconselhamento nutricional por um nutricionista é considerado como a 1ª linha de terapia nutricional. Porém, desencorajamos conselhos dietéticos ou dietas que aumentam o risco de induzir ou agravar a desnutrição. Dietas da moda são geralmente altamente restritivas no tipo e quantidade de alimentos específicos e, como tal, geralmente restringem a ingestão de alimentos. Essas dietas aumentam risco de ingestão insuficiente de energia, gordura e proteínas, bem como aumentam o risco de deficiência de micronutrientes. Algumas dessas dietas também tem baixa densidade calórica e/ou baixo teor de proteína. Nos pacientes oncológicos que já estão desnutridos, isso pode ser prejudicial e deve ser evitado. Entretanto, os pacientes frequentemente estão ansiosos por opções alimentares percebidos como "protetores". Esta necessidade do paciente deve ser reconhecida, e uma orientação sobre as necessidades nutricionais e os riscos associados a uma dieta inadequada ou restritiva deve ser feita<sup>26,27</sup>.

Se a ingestão alimentar por via oral permanecer inadequada, a nutrição por via enteral ou parenteral pode ser indicada, dependendo do nível de função do sistema gastrointestinal. O ponto importante é que, diferentemente da desnutrição simples, a balanço energético e perda de massa muscular observada nos pacientes com câncer é impulsionado por uma combinação de redução da ingestão alimentar e desarranjos metabólicos. Esses distúrbios nutricionais e metabólicos são frequentes no câncer, têm significância prognóstica<sup>6,28</sup> e passível de tratamento<sup>29</sup>.

## 2. Composição Corporal

### Como realizar o diagnóstico de caquexia e sarcopenia?

***O diagnóstico da caquexia no paciente com câncer envolve a avaliação da perda de peso, avaliação da ingestão alimentar e de mediadores inflamatórios, além da avaliação da massa muscular, definida neste contexto como sarcopenia. No paciente com câncer, o diagnóstico da sarcopenia (sarcopenia secundária) é realizada na maioria das vezes através da avaliação da massa muscular, podendo envolver a avaliação da função e performance no caso de pacientes idosos (pacientes idosos).***

**Nível de evidência: opinião de especialista**

A caquexia e sarcopenia têm em comum na sua definição a perda da massa muscular esquelética, porém elas são muito diferentes em termos de suas fisiopatologias e etiologias. A caquexia associada ao câncer é uma síndrome multifatorial, caracterizada por uma perda progressiva da massa muscular esquelética, acompanhada ou não de perda de gordura, não podendo ser totalmente revertida pela terapia nutricional convencional, levando a uma alteração funcional progressiva<sup>4,30,31</sup>. O seu diagnóstico se basearia na perda de peso nos últimos 6 meses, sendo esta perda variável de acordo com o IMC do paciente ou associação com sarcopenia: perda de peso >5% com qualquer IMC ou perda de peso >2% com IMC <20 kg/m<sup>2</sup> ou com a presença de sarcopenia<sup>31</sup>. A caquexia frequentemente está associada com redução da ingestão e a presença de mediadores inflamatórios. A caquexia do câncer é reconhecida como um contínuo, embora nem todos os pacientes obrigatoriamente irão apresentar todos os seus estágios. Idealmente ela deveria ser reconhecida na sua fase inicial, a pré-caquexia, caracterizada pela perda de peso ≤5% na presença de anorexia e alterações metabólicas. Na sua fase mais avançada, a caquexia refratária, existe a presença de um catabolismo acentuado, depleção importante das reservas de gordura e massa muscular e imunodepressão acentuada. O paciente nesta fase torna-se irresponsivo aos tratamentos antineoplásicos e intervenções nutricionais, apresentando baixa funcionalidade e sobrevida reduzida a menos de 3 meses<sup>2,31,32</sup>. A sarcopenia no paciente com câncer, no entanto, tem sua definição mais questionável. Por definição, a sarcopenia é uma síndrome geriátrica que acomete a musculatura esquelética de forma progressiva e generalizada, sendo avaliada pela combinação da força, massa e performance muscular. No idoso, a presença de sarcopenia está associada a uma maior chance de desfechos negativos, tais como quedas, fraturas, incapacidade

física e mortalidade<sup>33</sup>, sendo recentemente inserida no CID-10 sob o código M62.84 (sarcopenia relacionada à idade). No paciente com câncer, no entanto, o termo sarcopenia vem sendo utilizada como um sinônimo de depleção muscular grave<sup>34</sup>, embora o termo mais correto para isto seja miopenia<sup>35-37</sup> ou sarcopenia secundária (sarcopenia associada a outras causas que não apenas o envelhecimento)<sup>33</sup>. Esta dupla interpretação para o mesmo termo sarcopenia quando se refere ao idoso ou ao paciente com câncer ocorre porque no próprio Consenso de Caquexia a sarcopenia na avaliação do paciente com câncer foi definida como depleção da massa muscular esquelética<sup>31</sup> e inúmeros trabalhos já demonstraram seu papel preditor de pior prognóstico nestes pacientes<sup>32,34</sup>. Além disso, a maior longevidade da população faz com que cada vez mais se encontre pacientes idosos sob tratamento oncológico. Sendo assim, o diagnóstico de sarcopenia no paciente com câncer, dependendo da definição utilizada e da idade do paciente, pode envolver apenas a avaliação da massa muscular (mais utilizada no paciente com câncer) ou a combinação da avaliação de massa muscular juntamente com a avaliação da função e performance (idoso).

#### Quais são os métodos utilizados para avaliar a sarcopenia no paciente com câncer?

***A avaliação de sarcopenia no paciente com câncer engloba métodos de avaliação da massa muscular como tomografia computadorizada, densitometria óssea, bioimpedância elétrica e medidas antropométricas. Em caso de pacientes idosos com câncer, além da avaliação da massa muscular, deve-se considerar a avaliação de força pela dinamometria e função pelo teste de caminhada.***

**Nível de evidência: opinião de especialista**

Dependendo da definição utilizada para a sarcopenia e da idade do paciente, deverão ser utilizados métodos apenas de avaliação da massa muscular (sarcopenia secundária, mais utilizada na oncologia) ou também da força e performance (sarcopenia primária nos pacientes idosos). Na definição do Consenso de sarcopenia no idoso, a avaliação da força muscular ganhou maior destaque em relação à avaliação da massa muscular. No entanto, em pacientes com câncer, a avaliação da massa muscular continua de suma importância não só como componente na identificação da caquexia, mas por ser ela o principal fator associado às complicações do tratamento oncológico, redução da qualidade de vida e mortalidade<sup>34</sup>. Sendo assim, a avaliação da força e da performance, avaliados pela força do aperto de mão e teste da caminhada, não são necessárias para identificar o paciente com maiores riscos de complicações

associadas à sarcopenia secundária, como acontece com a sarcopenia primária do idoso.

A definição dos pontos de corte para identificar baixa muscularidade depende do método de avaliação utilizado e da disponibilidade de valores de referência para população estudada<sup>33</sup>. O método de escolha para a avaliação da massa muscular em pacientes com câncer seria a tomografia computadorizada (TC), pois trata-se de um método de conveniência para este grupo de pacientes, uma vez que este grupo de pacientes utilizam este exame para fins diagnósticos e de acompanhamento da progressão da doença. O diagnóstico da depleção muscular é realizado a partir da estimativa da área transversal da musculatura esquelética, avaliada ao nível da 3ª vértebra lombar, ajustada pela altura ao quadrado [índice do músculo esquelético (IME), em cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>]. Além disso, a TC possibilita o acompanhamento das alterações da massa muscular ao longo do tratamento oncológico, assim como a avaliação da qualidade muscular através da atenuação muscular, outra característica radiológica do músculo que se encontra alterada nos pacientes com câncer e no envelhecimento, e se associa com função física<sup>37</sup> e mortalidade em vários tipos de câncer<sup>33,34,37,38</sup>. Diversas abordagens têm sido utilizadas para a determinação de baixa muscularidade pela TC: menor sobrevida identificada por ótima estratificação em estudos em pacientes com câncer<sup>38-40</sup> ou mais recentemente, como dois desvios-padrão abaixo da média da população saudável jovem<sup>41</sup> ou o percentil 5 da população adulta saudável<sup>42</sup>. Os pontos de corte sugeridos estão apresentados na tabela 1. No entanto, salienta-se que estes valores são oriundos da população americana, canadense ou holandesa, e valores específicos para a população brasileira ainda não estão disponíveis. Além disto, a TC ainda não é um exame amplamente disponível na nossa população, e as imagens nem sempre são de fácil acesso e nem todos os serviços dispõem de pessoal treinado para a análise das imagens.

A absorciometria por dupla emissão de raio X, mais conhecido pela sigla DXA, também é sugerida para a identificação de baixa massa muscular. A medida da massa magra dos membros (excluindo o componente mineral e gordura) é utilizada como bom marcador da massa muscular esquelética apendicular, e geralmente é apresentada ajustada pela altura ao quadrado na forma de índice da musculatura esquelética apendicular (somatória dos braços e pernas) (IMEA, kg/m<sup>2</sup>). Os valores sugeridos como ponto de corte seriam derivados da população jovem<sup>31,33</sup> (tabela 1), incluindo valores validados para a população brasileira<sup>43</sup>.

Outro método sugerido para a avaliação da baixa muscularidade e mais disponível no nosso meio seria a bioimpedância elétrica (BE). No entanto, a BE estima a muscularidade (massa livre de gordura, massa muscular esquelética total ou apendicular) através de equações específicas para cada

aparelho e população, e os resultados devem ser interpretados com cautela quando utilizados em populações diferentes, principalmente quando usado a nível individual para fins diagnósticos<sup>44</sup>. Apesar de existir uma equação validada para a população brasileira<sup>45</sup>, ainda não existe definição de pontos de corte específicos para a nossa população. O ponto de corte mais utilizado é derivado da população americana (tabela 1), derivado de uma equação específica para uso em um dos aparelhos de BE<sup>46</sup>. No entanto, o ângulo de fase derivado diretamente dos valores de resistência e reactância, parece ser um método promissor como marcador da baixa muscularidade, uma vez que representa um bom marcador não só da massa muscular<sup>47</sup>, mas também da sua qualidade e função<sup>48</sup>.

Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) são 27 kg (homens) e 16 kg (mulheres), derivados da população britânica, e, portanto, devem ser utilizados com cautela até dispormos de valores de referência nacionais<sup>33</sup>. No entanto, na sarcopenia secundária associada ao câncer, não existem evidências que seja indispensável a sua avaliação para identificação de maior risco associado.

O teste da caminhada completa a avaliação da sarcopenia do idoso, mas não é mais indispensável para complementar o diagnóstico de sarcopenia do idoso, apenas para determinar a sua gravidade e valores de marcha inferiores ou iguais a 0,8 m/s são considerados alterados<sup>31,33</sup>. Da mesma forma, na sarcopenia secundária de pacientes oncológicos, não existem evidências na sua importância para este diagnóstico.

**Tabela 1** – Valores de pontos de corte sugeridos para a definição de baixa muscularidade

Pontos de corte	Homens	Mulheres	Referência
<b>Tomografia computadorizada</b>			
	IME = 52,4 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	IME = 38,5 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	Prado et al <sup>40</sup>
	IME = 43,0 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> (IMC < 25 kg/m <sup>2</sup> )	IME = 41,0 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	Martin et al <sup>38</sup>
	IME = 53,0 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> (IMC ≥ 25 kg/m <sup>2</sup> )		
	IME = 52,3 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> (IMC < 30 kg/m <sup>2</sup> )	IME = 38,6 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> (IMC < 30 kg/m <sup>2</sup> )	Caan et al <sup>39</sup>
	IME = 54,3 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> (IMC ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> )	IME = 46,6 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> (IMC ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> )	
	IME = 45,4 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	IME = 34,4 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	Derstine et al <sup>41</sup>
	IME = 41,6 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	IME = 32,0 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	Van der Werf et al <sup>42</sup>
<b>Absorciometria por dupla emissão de raio X</b>			
	IMEA = 7,0 kg/m <sup>2</sup>	IMEA = 5,5 kg/m <sup>2</sup>	Cruz-Jentoft et al <sup>33</sup>
	IMEA = 7,26 kg/m <sup>2</sup>	IMEA = 5,45 kg/m <sup>2</sup>	Fearon et al <sup>31</sup>
	IMEA = 7,8 kg/m <sup>2</sup>	IMEA = 5,6 kg/m <sup>2</sup>	Barbosa-Silva et al <sup>49</sup>
<b>Bioimpedância elétrica</b>			
	IME = 8,50 kg/m <sup>2</sup>	IME = 5,75 kg/m <sup>2</sup>	Janssen et al <sup>46</sup>

IME: índice de músculo esquelético; IMEA: índice de músculo esquelético apendicular

Entre as medidas antropométricas, apesar da sugestão de avaliação da área muscular do braço pelo Consenso de Caquexia do Câncer<sup>31</sup>, salientamos a medida da circunferência da panturrilha, bastante utilizado como marcador de massa muscular e com valor prognóstico na população idosa<sup>33</sup>. Esta medida é de fácil obtenção e amplamente disponível em nosso meio, com pontos de corte validados para a população brasileira (≤33cm para mulheres e ≤34cm para homens)<sup>43</sup>. Entretanto seu valor prognóstico em pacientes com câncer ainda não foi demonstrado.

A avaliação da força geralmente é feita pela medida da força do aperto de mão pela dinamometria, pois sua praticidade permite que esta avaliação seja feita em qualquer ambiente clínico. A recomendação é que sejam utilizados pontos de corte derivados da população jovem local sempre que possível, utilizando como limite da normalidade os valores abaixo de dois desvios-padrão abaixo da média. Os pontos de corte sugeridos pelo Consenso do European

### Como avaliar a funcionalidade no paciente com câncer?

**Para avaliar a funcionalidade do paciente oncológico podemos utilizar o Performance Status do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG-PS), o Índice de Barthel, o Índice de Lawton, o Short Physical Performance Battery e a velocidade da marcha.**  
**Nível de evidência: opinião de especialista**

A funcionalidade do paciente é um dos fatores centrais no tratamento do câncer, desempenhando um papel tanto na definição do prognóstico quanto na determinação do melhor tratamento. Pacientes com pior funcionalidade tendem a ter mais dificuldade em tolerar tratamentos rigorosos contra o câncer. Esses pacientes têm desfechos menos favoráveis do que pacientes mais aptos com melhor funcionalidade, independentemente dos tratamentos administrados<sup>50</sup>.



O Performance Status do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG-PS) avalia como a doença afeta as habilidades de vida diária do paciente, é uma pontuação que varia de zero ("totalmente ativo") passando pelo três ("capaz de apenas autocuidado limitado") a cinco ("morto") e foi adotado pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Em reconhecimento ao valor potencial da informação sobre o estado funcional para pesquisa em populações com câncer, há interesse internacional na futura inclusão de medidas de desempenho, como o ECOG-PS, em conjuntos de dados coletados rotineiramente<sup>51</sup>. No entanto, essa escala muitas vezes perde graus sutis de comprometimento funcional sendo necessária uma avaliação mais ampla da função, principalmente em pacientes idosos com câncer.

Para complementar a avaliação funcional podemos utilizar ferramentas baseadas no auto-relato do paciente ou familiar como o índice de Barthel para as atividades de vida diária (AVDs) e o índice de Lawton para as atividades instrumentais de vida diária (AIVDs). Em idosos com câncer, a independência nas AIVDs tem sido associada à melhora da tolerância ao tratamento e melhora da sobrevida<sup>52</sup>. A dependência nas AVDs e como isso afeta os resultados não foi estabelecida em estudos de pacientes com câncer ambulatorial, mas estudos anteriores demonstraram que a presença de comprometimento nas AVDs aumenta o risco de mortalidade de idosos hospitalizados<sup>53</sup>.

Para identificar com mais precisão as limitações na função podemos utilizar ferramentas baseadas na performance como o *Short Physical Performance Battery* (SPPB) e a velocidade da marcha. O SPPB envolve cinco testes observados diretamente: caminhar 4 metros na velocidade habitual do paciente; levantar e sentar de uma cadeira 5 vezes o mais rápido possível; permanecer 10 segundos com os pés juntos, 10 segundos na posição semi-tandem e 10 segundos na posição tandem<sup>54</sup>. Os escores totais variam de 0 a 12, com escores mais altos indicando melhor função. Pacientes idosos com declínio de 1 ponto em relação ao

valor basal em 1 ano têm 1,8 vezes mais chances de morrer dentro de 5 anos<sup>55</sup>. O Consenso Europeu de Sarcopenia em Idosos classifica os pacientes com SPPB  $\leq 8$  como sarcopenia grave<sup>33</sup>.

A velocidade da marcha pode ser aferida por um simples teste de caminhada de 4 metros onde se cronometra o tempo que o paciente leva para andar 4 metros na sua velocidade habitual de caminhada. O declínio de 0,1 m/s em relação ao valor basal em 1 ano aumenta o risco de morrer em 5 anos em 2,23 vezes<sup>55</sup>. O Consenso Europeu de Sarcopenia em Idosos classifica os pacientes com velocidade da marcha  $\leq 0,8$  m/s como sarcopenia grave<sup>33</sup>.

Não existe evidência disponível para uma recomendação efetiva acerca de instrumentos de avaliação da funcionalidade, com exceção do ECOG-PS. É preciso salientar que não existem valores de corte específicos estabelecidos para a população oncológica, nem qual seria o melhor teste para essa população<sup>56</sup>.

Sugere-se que as ferramentas citadas acima sejam utilizadas, mas com cautela e entendendo as limitações. Salienta-se, entretanto, que não existem dados nem recomendações específicas para idosos com câncer.

### 3 - Necessidades nutricionais

#### Quais as necessidades energéticas no paciente adulto e idoso oncológico?

**Para todos os pacientes oncológicos recomenda-se que o gasto energético seja determinado pela calorimetria indireta. Na ausência deste método, considerar o uso de equações preditivas como ponto de partida na terapia nutricional. O gasto energético deve ser posteriormente ajustado com base em sinais clínicos e julgamento de especialistas que acompanham o paciente.**

**Nível de evidência: baixo**

**Tabela 2 –** Recomendações de oferta energética para paciente com câncer

Paciente com câncer adulto e idoso, em tratamento antineoplásico <sup>2,13</sup>	Considerar oferta energética semelhante a indivíduos saudáveis. Geralmente entre 25 a 30 kcal/kg/dia
Paciente com câncer idoso com IMC < 18,5 kg/m <sup>2</sup> <sup>12</sup>	Considerar oferta energética de 32 a 38 kcal/kg/dia
Paciente com câncer em tratamento paliativo <sup>2</sup>	Considerar a mesma recomendação para o paciente com câncer adulto e idoso em tratamento antineoplásico, mas na impossibilidade de atingir a meta, adequar a oferta calórica que melhor conforte o paciente
Pacientes sobreviventes do câncer <sup>2</sup>	Semelhante a indivíduos saudáveis e geralmente variando entre 25 e 30 kcal/kg/dia, em eutrófico
Pacientes com câncer e obesidade <sup>57</sup>	Considerar oferta energética entre 20 a 25 kcal/kg/dia
Pacientes com câncer e caquexia ou desnutridos <sup>57</sup>	Considerar oferta energética entre 30 a 35 kcal/kg/dia

Para manter estado nutricional estável, a ingestão de energia deve atender ao Gasto Energético Total (GET) diário do indivíduo, que é a soma do Gasto Energético de Repouso (GER), atividade física e uma pequena porcentagem da termogênese induzida pela dieta<sup>2</sup>

Em condições catabólicas como câncer, calcular GET é tarefa complexa e difícil de ser estimada por fórmulas de predição. Vários fatores individuais e condições do tratamento oncológico influenciam o GER, como: aumento da demanda energética pelo próprio tumor, inflamação, composição corporal, analgesia, alterações hemodinâmicas, sedação, doença hepática, pancreatite, febre, sepse, infecções graves, disfunções de múltiplos órgãos após cirurgias eletivas, traumatismos no sistema nervoso

A oferta energética para os sobreviventes do câncer deve ser baseada para manter um peso saudável (IMC 18,5-25kg/m<sup>2</sup>), equilibrando ingestão de calorias com atividade física<sup>2</sup>.

### Quais as necessidades proteicas no paciente adulto e idoso oncológico?

*As recomendações de ingestão proteica no paciente com câncer devem ser baseadas na condição clínica, estado nutricional e estadio da doença.*

**Nível de evidência: moderado**

**Tabela 3 –** Recomendações de oferta proteica para paciente com câncer

Paciente com câncer adulto e idoso em tratamento antineoplásico <sup>4,61,62</sup>	Considerar oferta proteica acima de 1,0g e se a inflamação sistêmica for presente considerar 1,2 – 2,0g/kg/dia. Pacientes com algum grau de desnutrição, de 1,2 a 1,5g/kg/dia.
Paciente com câncer paliativo <sup>2</sup>	Considerar a mesma recomendação para o paciente com câncer adulto e idoso em tratamento antineoplásico, porém não estabelecer metas nutricionais e sim trabalhar com oferta proteica que melhor conforte o paciente.
Pacientes sobreviventes do câncer <sup>57</sup>	Semelhante a indivíduos saudáveis, geralmente variando entre 0,8-1,0g/kg/dia.

central, lesões abdominais extensas, alterações de tireoide, insuficiência cardíaca e respiratória. Alguns desses fatores aumentam o GER e outros podem diminuir. Assim, não podemos afirmar que um paciente com câncer sempre apresentará o mesmo GET durante toda a jornada do tratamento oncológico<sup>58,59</sup>.

A estimativa do GET nesses pacientes pode acarretar em ingestão calórica insuficiente ou em excesso, e levar ao desequilíbrio energético e alterações da composição corporal e do estado nutricional deficiente<sup>58</sup>.

Em meta-análise Nguyen et al. (2016)<sup>60</sup> mostraram que a localização, o tipo e o estadio da doença também podem influenciar no GER. A massa livre de gordura (MLG) e, em menor grau, massa gorda (MG) são um dos principais fatores que influenciam no GER<sup>59</sup>.

A diretriz da ESPEN para paciente com câncer não diferencia o cálculo da necessidade calórica para pacientes submetidos à cirurgia, radio e/ou quimioterapia a partir de fórmulas preditivas, uma vez que existem poucos e inconsistentes dados sobre os efeitos do tratamento sobre o câncer no GER. A regra de bolso de 25-30kcal/kg também pode ser usada para pacientes paliativos, no entanto, sugere-se trabalhar com oferta energética que melhor conforte o paciente e familiar.

A necessidade proteica dietética é individualizada e seu aporte se faz necessário para manter ou recuperar a massa magra. A oferta de proteína busca compensar sua perda associada com condições inflamatórias e catabólicas devidos a doenças agudas e crônicas como o câncer<sup>4</sup>.

Déficit no suprimento de proteína em relação às necessidades proteicas pode acarretar em perda de muscular. Como resultado, o paciente com câncer pode apresentar maior risco de diminuição da imunidade, quedas e fraturas, incapacidade física e aumento de morbimortalidade<sup>2</sup>.

O gasto energético em repouso do paciente com câncer pode estar aumentado e conseqüentemente a necessidade proteica desses pacientes também estará aumentada, visto que cerca de 10-15% das necessidades energéticas diárias se deve às necessidades de proteína. A revisão sistemática e meta-análise de Cawood et al., 2012<sup>63</sup> recomenda que podemos chegar ter até 20% das necessidades energéticas diárias como proteína. Sendo assim, sugere-se que o cálculo das necessidades proteicas seja baseado no percentual do gasto energético total diário calculado pelos valores da calorimetria<sup>4</sup>.

A ingestão proteica recomendada para o paciente com câncer varia entre 1g/kg/dia a 2,0g/kg/dia<sup>64-66</sup>, especialmente se a inflamação sistêmica estiver presente<sup>67</sup>.

Recomendações baseadas em evidências para indivíduos idosos com doenças agudas ou crônicas exigem oferta proteica maior na dieta, ou seja, 1,2 a 1,5g/kg/dia<sup>61,62</sup>. Em indivíduos com função renal normal, a ingestão de proteínas em doses até e acima de 2g/kg/d é segura<sup>68</sup>.

#### 4 – Indicações de terapia nutricional

##### Quais as indicações de suplementação oral?

***A suplementação oral está indicada em pacientes que não conseguem atingir suas metas nutricionais através da dieta oral exclusiva.***

**Nível de evidência: baixo**

A forma preferencial de terapia nutricional é por via oral, primeiramente por meio da orientação nutricional, para que se possa alcançar as necessidades nutricionais por meio da alimentação convencional. Quando esta não for suficiente, utiliza-se os suplementos nutricionais orais como forma de melhorar o aporte energético e de nutrientes<sup>2</sup>.

Para o estímulo da alimentação oral convencional pode ser incorporada estratégias de modificações de texturas ou preparações dos alimentos, aumento da frequência das refeições, distribuição de alimentos em pequenas porções, enriquecimento dos pratos com aditivos de energia e proteínas, elaboração de um plano alimentar que enfatize estratégias para melhorar a ingestão oral e tratamento dos sintomas como mucosite, diminuição da velocidade gastrointestinal, emese, entre outras condições relevantes<sup>2,69</sup>.

De acordo com o Consenso de Nutrição Oncológica, a terapia nutricional oral (TNO) é indicada quando a ingestão por via oral convencional é menor que 70% das necessidades nutricionais. A TNO é a primeira opção em terapia nutricional por ser a via mais fisiológica, desde que o trato gastrointestinal funcionante<sup>70</sup>.

Os suplementos orais comercialmente disponíveis geralmente possuem misturas nutricionalmente completas para consumo oral e são frequentemente recomendadas para suplementar a ingestão alimentar. Se a ingestão de nutrientes permanecer inadequada, a terapia nutricional enteral ou parenteral pode ser indicado, dependendo do nível de função do sistema gastrointestinal<sup>2</sup>.

##### Quais indicações de terapia nutricional (cabeça e pescoço)?

***A terapia nutricional para pacientes com câncer de cabeça e pescoço deve ser iniciado precocemente e, se a ingestão de energia for inadequada, recomenda-se o uso de suplementos orais ou a alimentação por***

***sonda enteral. Todos os pacientes submetidos à radiação da região da cabeça e pescoço devem receber avaliação nutricional completa, orientação nutricional adequada e, se necessário, terapia nutricional de acordo com os sintomas e o estado nutricional. Recomendamos consultas semanais com nutricionistas durante a radioterapia de câncer de cabeça e pescoço por pelo menos 6 semanas.***

**Nível de evidência: moderado**

A intervenção nutricional é eficaz e pode melhorar os resultados clínicos em pacientes com câncer de cabeça e pescoço em tratamentos de quimioterapia e radioterapia, onde a ingestão de alimentos está reduzida e não é acompanhada por distúrbios metabólicos graves<sup>71,72</sup>.

Nesses pacientes, a triagem, a avaliação e a intervenção nutricional apropriada podem resultar em benefícios ao paciente. Aqueles pacientes com risco de desnutrição precisam ser acompanhados para identificar a gravidade dos distúrbios nutricionais e metabólicos para uma intervenção nutricional planejada<sup>4</sup>.

Os tumores de cabeça e pescoço comprometem a ingestão oral ou o transporte de alimentos no trato gastrointestinal superior e o estado nutricional poderá ser mantido pela nutrição enteral<sup>72-74</sup>.

Recomendamos que, durante a radioterapia de cabeça e pescoço uma ingestão nutricional adequada deve ser assegurada principalmente por aconselhamento nutricional individualizado e / ou uso de suplementos nutricionais orais. Os principais objetivos incluem evitar a deterioração nutricional, manter a ingestão alimentar e evitar interrupções da radioterapia, já que a mesma causa mucosite, diminuição da ingestão alimentar e promove perda de peso em até 80% dos pacientes<sup>75,76</sup>.

Exercícios preventivos de deglutição orientados e acompanhados por fonoaudiólogos podem ser benéficos na redução dos distúrbios da deglutição induzida pela quimio e radioterapia e diversos ensaios clínicos randomizados e meta-análises demonstraram que o aconselhamento nutricional individualizado por um profissional treinado pode melhorar a ingestão nutricional, minimizar a perda de peso corporal e promover maior qualidade de vida<sup>73,76,77</sup> e, portanto, pode beneficiar os pacientes, evitando a interrupções de tratamento.

Recentes diretrizes do Reino Unido, de manejo nutricional no câncer de cabeça e pescoço, indicam que a alimentação por sonda enteral deve ser considerada de acordo com os fatores que impactam a nutrição, incluindo estado nutricional, dados demográficos do paciente, local e estadiamento do tumor, impacto das modalidades de tratamento na capacidade do paciente de atender e manter as necessidades nutricionais, presença de disfagia e morbidade associada<sup>78</sup>.

### Quais indicações de terapia nutricional (em outros tipos de câncer)?

***A terapia nutricional é indicada se os pacientes com câncer não puderem ingerir adequadamente (nenhum alimento por mais de uma semana, ou menos de 60% da necessidade por mais de 2 semanas). Recomendamos nutrição enteral se a nutrição oral permanecer inadequada, apesar das intervenções nutricionais (aconselhamento e suplementos nutricionais orais).***

**Nível de evidência: moderado**

A intervenção nutricional é recomendada para aumentar o aporte nutricional em pacientes com câncer que são capazes de se alimentar, mas estão desnutridos ou em risco de desnutrição. Isso inclui aconselhamento dietético, manejo dos eventos adversos que prejudicam a ingestão de alimentos e oferta de suplementos nutricionais orais. A nutrição enteral deve ser indicada se a ingestão oral (alimentação e suplemento oral) não atingir as necessidades nutricionais. E caso esta seja insuficiente ou possuem contra-indicação ao uso do TGI, a nutrição parenteral deve ser indicada<sup>79</sup>.

Em pacientes com câncer que não conseguem ingerir, digerir ou absorver alimentos, a terapia nutricional pode estabilizar o estado nutricional<sup>57</sup>. Em pacientes com tumores que prejudiquem a ingestão oral ou o transporte de alimentos no trato gastrointestinal superior, o estado nutricional pode ser estabilizado pela terapia nutricional<sup>72,74</sup>.

Em casos de insuficiência intestinal grave devido à enterite por radiação, obstrução crônica do intestino, síndrome do intestino curto, carcinomatose peritoneal ou quilotorax, o estado nutricional pode ser mantido por nutrição parenteral<sup>80-82</sup>.

A terapia nutricional em pacientes com câncer que estão desnutridos ou em risco de desnutrição demonstrou melhorar o peso corporal e a ingestão de energia, mas não a sobrevida<sup>69,83</sup>.

Em pacientes submetidos à radioterapia (adjuvante), há boas evidências de que terapia nutricional melhora a ingestão e o peso e alguns aspectos da qualidade de vida<sup>73,84,85</sup>.

### Quais indicações de terapia nutricional parenteral (NP)?

***A nutrição parenteral está indicada em pacientes com câncer que não toleram, não atingem suas necessidades por via digestiva ou possuem contra-indicação ao uso do trato gastrointestinal.***

**Nível de evidência: moderado**

Pacientes com câncer que tiverem ingestão oral ou tolerância da nutrição enteral em quantidades inferiores a 60% de suas metas por mais de uma semana apresentam indicação de nutrição parenteral suplementar<sup>2</sup>.

Para pacientes com contra-indicação ao uso da via digestiva, a nutrição parenteral deve ser indicada de maneira exclusiva, sendo mais precoce para pacientes desnutridos ou em alto risco nutricional<sup>1</sup>.

O INCA (2016)<sup>57</sup> propõem alguns critérios para utilização de nutrição parenteral:

- Impossibilidade total ou parcial de uso do TGI;
- Dificuldade de alcançar necessidades nutricionais pela TNE por mais de 5 a 7 dias.
- Obstrução intestinal;
- Síndrome de intestino curto (insuficiência ou falência intestinal);
- Fístulas enterocutâneas de alto débito;
- Pacientes críticos de alto risco nutricional e contra-indicação a TNE

Uma recente revisão sistemática<sup>86</sup> comparou o uso de TNP com a TNE em pacientes com câncer, em 674 artigos, dos quais 36 foram incluídos para a meta-análise. Entre os pacientes que receberam nutrição parenteral, destacaram-se aqueles com diagnóstico de câncer do trato gastrointestinal, incluindo carcinoma gástrico, carcinoma colorretal e carcinoma pancreático, assim como alguns sintomas mais comuns que resultaram na indicação dessa via de nutrição, como náuseas, vômitos e obstruções intestinais.

Quando comparado a nutrição parenteral com a nutrição enteral, em pacientes com câncer, não foi possível observar diferença estatística no que diz respeito às complicações do suporte nutricional, às principais complicações e à mortalidade. Portanto, a TNP pode ser utilizada para garantir maior e mais eficiente ingestão calórica<sup>86</sup>.

## 5 – Terapia nutricional no paciente em tratamento de quimioterapia e radioterapia

### O manejo nutricional no paciente deve ser realizado preventivamente?

***O manejo nutricional deve ser iniciado no momento do diagnóstico do câncer para todos os pacientes ambulatoriais ou internados.***

**Nível de evidência: moderado**

A perda de peso e a desnutrição podem estar presentes em pacientes antes do diagnóstico de câncer. A proposta da

intervenção nutricional precoce é identificar os pacientes em risco nutricional e favorecer, desta maneira, a determinação da intervenção nutricional adequada e específica. Ela pode ser oral, enteral ou parenteral. A ação da nutrição visa minimizar as perdas ou deficiências nutricionais e diminuir as toxicidades dos tratamentos antineoplásicos, permitindo a melhor tolerância terapêutica<sup>2</sup>.

O paciente oncológico sofre uma cascata de alterações metabólicas e, por consequente, alterações nutricionais tanto devido à característica da doença (local e estadia-mento), como pelas modalidades terapêuticas (cirurgia, quimioterapia, radioterapia, imunoterapia e hormoniote-rapia). Estes dois fatores contribuem para a desnutrição proteico calórica destes pacientes. Como consequência, ocorre a diminuição das possibilidades terapêuticas, comprometendo a sobrevida e a qualidade de vida do sobrevivente ao câncer<sup>87</sup>.

Considerando o desfecho associado ao estado nutricional deve-se realizar o manejo nutricional precoce.

### Quais os cuidados nutricionais no manejo dos efeitos colaterais?

**O aconselhamento nutricional dos pacientes em tra-tamento antineoplásico devem contemplar constantes modificações para minimizar os sintomas, melhorar a aceitação alimentar e, conseqüentemente a qualidade de vida, favorecendo o prognóstico do paciente.**

**Nível de evidência: moderado**

É comum pacientes submetidos ao tratamento antine-oplásico apresentarem sinais e sintomas que diminuem a aceitação da alimentação e contribui para o déficit calórico e nutricional, com conseqüente aumento no risco de compli-cações e comorbidades<sup>4</sup>.

Visando amenizar tais efeitos colaterais e complicações, o aconselhamento nutricional é necessário<sup>88</sup>. A tabela 4 a seguir apresenta as estratégias de manejo nutricional dos efeitos adversos mais frequentes<sup>57,89</sup>.

**Tabela 4 – Estratégias de manejo nutricional de acordo com os efeitos adversos mais frequentes**

<b>Efeitos colaterais</b>	<b>Estratégias de aconselhamento nutricional</b>
Disfagia	Encaminhar para fonoterapia Alterar a consistência da dieta conforme o grau da disfagia e de acordo com as recomendações do fonoaudiólogo Aumentar o aporte calórico e proteico das refeições Ofertar suplemento oral conforme individualidade do paciente Evitar alimentos secos e duros Preferir alimentos umedecidos Manter cabeceira elevada para alimentar-se Uso de TNE para disfagia grave
Odinofagia	Alterar a consistência da dieta, de acordo com a tolerância do paciente Aumentar o aporte calórico e proteico das refeições Ofertar suplemento oral conforme individualidade do paciente Evitar alimentos secos, duros, cítricos, salgados, picantes e condimentados Evitar alimentos em extremos de temperatura
Disgeusia	Estimular a ingestão dos alimentos preferidos Preparar pratos mais coloridos e visualmente apetitosos Usar ervas e especiarias para acentuar o sabor dos alimentos
Xerostomia	Ingerir líquidos durante as refeições para facilitar a mastigação e deglutição Adequar a consistência dos alimentos, conforme aceitação do paciente Consumir alimentos umedecidos, adicionando caldos e molhos às preparações Usar gotas de limão nos alimentos Usar balas cítricas e mentoladas sem açúcar

Continuação Tabela 4 – Estratégias de manejo nutricional de acordo com os efeitos adversos mais frequentes

Efeitos colaterais	Estratégias de aconselhamento nutricional
Mucosite oral	<p>Modificar a consistência da dieta, de acordo com o grau de mucosite</p> <p>Reduzir o consumo de sal e condimento das preparações</p> <p>Se aporte nutricional for insuficiente, considerar ofertar suplemento oral</p> <p>Evitar alimentos secos, duros, cítricos e picantes</p> <p>Evitar alimentos em extremos de temperatura</p> <p>Encaminhar para estomatologista</p>
Náuseas e vômitos	<p>Oferecer bebidas à base de gengibre</p> <p>Realizar refeições em ambientes tranquilos com mastigação lenta e pequenas porções de alimentos</p> <p>Alimentar-se em locais arejados, longe de odores forte de comida</p> <p>Preferir alimentos secos e sem alto teor de gordura</p> <p>Preferir alimentos cítricos e gelados</p> <p>Evitar líquidos durante as refeições, (consumir 30 a 60 minutos antes/depois)</p>
Diarreia	<p>Evitar alimentos ricos em lactose, glúten e sacarose</p> <p>Evitar alimentos e preparações gordurosos e condimentados</p> <p>Aumentar a ingestão de líquidos</p> <p>Orientar dieta pobre em fibra insolúvel e adequada em solúvel</p>
Constipação	<p>Estimular o consumo de alimentos, preparações e sucos ricos em fibras e com característica laxativa</p> <p>Estimular a ingestão hídrica</p> <p>Realizar atividade física se não houver contraindicação médica</p>
Inapetência	<p>Aconselhamento nutricional por profissional especializado em nutrição oncológica</p> <p>Aumentar a densidade calórica dos alimentos</p> <p>Orientar dietas hipercalóricas hiperproteicas fracionadas e em pequenas porções</p> <p>Introduzir suplementos orais hipercalóricos e hiperproteicos nos intervalos</p>

## 6 – Terapia nutricional no paciente cirúrgico

### Existe alguma recomendação específica no paciente cirúrgico?

*Para pacientes com câncer submetidos à cirurgia desnutridos ou em risco de desnutrição candidatos a cirurgia de médio ou grande porte, recomenda-se a utilização de fórmulas hiperproteicas com imunonutrientes (arginina, ácidos graxos ômega-3 e nucleotídeos), por via oral ou enteral na quantidade mínima de 500ml/dia no período perioperatório, iniciando 5 a 7 dias antes da cirurgia.*

**Nível de evidência: moderado**

Vários estudos clínicos controlado randomizados (ECR) e meta-análises realizadas com pacientes com câncer submetidos à cirurgia, candidatos a operações do trato digestório e cirurgias de cabeça e pescoço, sugerem que a administração

perioperatória de fórmulas imunomoduladoras contribuem para a redução das taxas de complicações pós-operatórias, principalmente as infecciosas com consequentemente diminuição do tempo de permanência hospitalar<sup>90-97</sup>. A administração por via oral ou enteral perioperatório, iniciando 5 a 7 dias antes da cirurgia na quantidade mínima de 500 ml a 1.000 ml por dia<sup>98-102</sup>.

Comparando a imunonutrição administrada apenas no pré-operatório com suplemento nutricional padrão em pacientes com câncer, Hegazi et al., (2014)<sup>103</sup> mostraram não haver diferenças significativas em relação as taxas de infecção da ferida operatória, tempo de internação hospitalar e complicações gerais dos pacientes. Nesse mesmo modelo de investigação, outros achados mais recentes mostraram não haver benefícios das fórmulas contendo imunonutrientes quando comparadas as fórmulas padrão quando ofertadas para os pacientes submetidos à cirurgia com câncer<sup>104-106</sup>. Ainda, Moya et al., (2016)<sup>107</sup> quando compararam a imunonutrição perioperatória com a oferta de suplemento

nutricional hipercalórico e hiperproteico em cirurgias colorretais encontraram uma menor taxa de complicação infecciosa, em especial infecção do sítio cirúrgico nos pacientes que receberam a fórmula imunomoduladora.

Uma meta-análise publicada em 2016, mostrou que a imunonutrição ofertada no pós-operatório de pacientes submetidos a gastrectomias, resultou em queda das complicações pós-operatórias, redução da perda de peso e do tempo de internação quando comparada aos pacientes que receberam fórmula padrão<sup>108</sup>.

Yildiz et al., (2016)<sup>109</sup> também encontraram benefícios das fórmulas imunomoduladoras em relação a padrão em pacientes submetidos a cirurgias altas por câncer em relação a complicações infecciosas, fístulas intestinais e tempo de internação.

A Diretriz da ESPEN de cirurgia (2017)<sup>13</sup>, recomenda no peri-operatório ou no pós-operatório a oferta de fórmulas enriquecidas com imunonutrientes (arginina, nucleotídeos e ácido graxos ômega 3) para pacientes com desnutrição e câncer candidatos a operações de grande porte. Além disso, destaca que não há evidências claras para o uso dessas fórmulas enriquecidas com imunonutrientes versus suplementos nutricionais orais padrão, exclusivamente no período pré-operatório<sup>13</sup>.

Um grupo de experts do ESPEN também recomenda, dentro das ações de combate à desnutrição causada pelo câncer, a oferta de dietas imunomoduladoras, com o objetivo de reduzir complicações infecciosas em pacientes candidatos a cirurgia<sup>4</sup>. Assim como, a diretriz de paciente oncológico recomenda fórmulas imunomoduladoras para pacientes cirúrgicos candidatos a resseções do trato digestório alto<sup>2</sup>.

Em geral, pacientes com câncer desnutridos ou em risco nutricional parecem ter melhores benefícios com a imunonutrição perioperatória. Benefícios esses relacionados à menor tempo de internação hospitalar, menor incidência de deiscências de anastomoses e menores complicações infecciosas em relação aos pacientes bem nutridos<sup>110</sup>. Além disso, estudos de custo-efetividade relacionados as fórmulas imunomoduladoras, nessa população, tem demonstrado redução nos custos do tratamento de complicações infecciosas e no custo global do paciente submetidos ao tratamento cirúrgico<sup>111,112</sup>.

### **Recomenda-se abreviação do jejum para pacientes oncológicos?**

**Recomenda-se a abreviação do tempo de jejum para 2 a 3 horas com fórmula contendo maltodextrina a 12,5% com ou sem fonte nitrogenada na quantidade de 200ml.**

**No pós-operatório deve-se iniciar a dieta precocemente nas primeiras 12 a 24 horas na presença de estabilidade hemodinâmica independente da via de alimentação.**

**Nível de evidência: forte**

Os programas multimodais de cuidados perioperatórios visam acelerar a recuperação do paciente com câncer submetidos a tratamento cirúrgico<sup>107,113,114</sup>. Dentro das diretrizes do projeto ACERTO<sup>115</sup>, os pacientes devem ser proativos e para isso devem receber orientações e aconselhamento sobre todos os cuidados perioperatórios que serão instituídos, incluindo os cuidados nutricionais. O preparo nutricional deve garantir a oferta e a ingestão adequada de nutrientes e calorias<sup>13,115</sup>.

Essas práticas multimodais incluem recomendações nutricionais que visam preparar o paciente para o trauma cirúrgico, com o objetivo de prevenir e reduzir complicações com redução do tempo de internação, reinternações e dos custos hospitalares<sup>13,107,113,115</sup>.

As condutas nutricionais iniciam entre 5 a 7 dias antes da cirurgia e contemplam ações no pré-operatório imediato como a abreviação do tempo de jejum para 2 a 3 horas<sup>13,107,113,115,116</sup>. No período pós-operatório, recomenda-se o início precoce da dieta oral<sup>117</sup>, mesmo nas cirurgias altas do aparelho digestório<sup>116,118</sup>, ou a terapia nutricional (enteral ou parenteral) dentro das primeiras 24 horas<sup>13,113,114</sup>. De acordo com a diretriz do Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) pacientes com câncer e desnutridos, candidatos a procedimentos cirúrgicos colo retal, a suplementação oral ou nutrição enteral deve ser indicada por 7 a 10 dias no pré-operatório<sup>113</sup>.

Para o preparo cirúrgico, vários estudos e meta-análises mostraram os benefícios da oferta via oral ou enteral de fórmulas contendo um conjunto de imunonutrientes (arginina, ácidos graxos ômega 3 e nucleotídeos) no peri-operatório, para os pacientes com câncer e desnutrição, candidatos a operações de grande porte e principalmente para as cirurgias altas do trato digestório<sup>13,102,108,109,115</sup>.

No preparo imediato do paciente, a abreviação do tempo de jejum pré-operatório, com fórmulas contendo carboidratos complexos como dextrina maltose, acrescida ou não de um componente nutricional nitrogenado, também é amparado por vários estudos controlados randomizados, metanálises e diretrizes<sup>113-115,119-121</sup>.

Além dos cuidados nutricionais a diretriz ACERTO<sup>115</sup> orienta a prática de outras rotinas como a redução de fluidos intravenosos, o não uso de drenos e sondas, controle de náuseas e vômitos, mobilização precoce entre outros. Esse conjunto de procedimentos além de diminuir o tempo de internação e complicações, reduzem o tempo de eliminação de flatos e fezes e ainda os custos hospitalares<sup>122-124</sup>.

A diretriz de câncer do ESPEN<sup>2</sup> e a Sociedade Espanhola e Oncologia Médica (SEOM)<sup>125</sup> também recomenda a implementação de programas multimodais para o tratamento dos pacientes com câncer submetidos à tratamento cirúrgico.

**Existe risco de síndrome de realimentação no paciente com câncer? Quais os cuidados a serem tomados?**

*Particularmente para os pacientes com câncer cuja presença da desnutrição é elevada, a ocorrência de síndrome de realimentação (SR) pode ser frequente. Assim é recomendado a avaliação do risco de SR que varia entre baixo, elevado e muito elevado. Para a prevenção da ocorrência da SR a estimativa da oferta calórica deve ser, principalmente nos três primeiros dias, entre 15 a 25 Kcal/Kg de peso e para os casos de risco muito elevado entre 5 a 10 Kcal/Kg de peso, acompanhado da monitorização diária de fósforo, magnésio e potássio.*

**Nível de evidência: baixo**

A Síndrome de Realimentação (SR), é caracterizada por um distúrbio metabólico de fluidos e eletrólitos, potencialmente fatal que surge em decorrência da reintrodução alimentar<sup>126,127</sup>. Isso resulta em uma alteração do estado catabólico para um estado anabólico após um período prolongado de privação alimentar ou desnutrição grave associado<sup>126,127</sup>. A SR ocorre após o início da terapia nutricional (TN), independente da via de alimentação principalmente, quando esta é realizada de forma plena e agressiva nos primeiros 3 dias de início da TN<sup>128-130</sup>.

O diagnóstico da síndrome baseia-se na redução sérica de fósforo, potássio e magnésio, podendo estar associado ao desequilíbrio de sódio e fluidos, bem como alterações no metabolismo de glicose, proteína e gordura e deficiência de tiamina<sup>131</sup>. Rasmussen et al., (2016) descrevem que 20% dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço foram diagnosticados com SR e 72% destes pacientes apresentaram hipofosfatemia durante os primeiros dias de realimentação associados a sintomas clínicos, como taquicardia, taquipnéia e edema<sup>132</sup>.

Friedli et al.<sup>133</sup>, (2017) chamam atenção para a hipofosfatemia, que é considerada um marcador da SR. A queda nos níveis séricos de fósforo abaixo de 30% do valor inicial ou <0,6 mmol/L já colocam os pacientes em risco para desenvolvimento da SR<sup>129</sup>. Outros autores, devido a importância da hipofosfatemia como parâmetro diagnóstico da SR, chamam essa alteração de "síndrome da hipofosfatemia"<sup>134-136</sup>.

Por isso, alguns parâmetros são importantes para avaliar os pacientes com câncer que estão em risco de SR: a quantidade de perda de peso, o índice de massa (IMC) corporal inicial, o tempo de privação alimentar e também a queda dos níveis séricos de fósforo, potássio e magnésio. Após essas avaliações, o paciente poderá ser classificado em risco baixo, alto ou muito alto risco<sup>137,138</sup>.

Assim, a prevenção da SR inicia com uma oferta calórica reduzida, ou seja, menos de 50% do almejado. Essa oferta calórica deve ser ofertada de forma lenta e progressiva para evitar a ocorrência da síndrome<sup>137,138</sup>. Para os pacientes classificados em risco muito elevado, que englobam aqueles com perda de mais 20% do peso corporal, ou que apresentam IMC < 14Kg/m<sup>2</sup>, ou ainda os que estão mais de 20 dias em jejum, a oferta inicial não deve exceder de 5 a 10 kcal/kg peso nos 3 primeiros dias. Em seguida, o aumento necessita ser gradativo ao longo de 4 a 7 dias até que as necessidades nutricionais sejam alcançadas<sup>137,138</sup>.

Ainda para a prevenção e tratamento é fundamental que o paciente em risco seja acompanhado por uma equipe multidisciplinar. Assim, antes e durante a terapia nutricional, é adequado fornecer tiamina em doses diárias de 200 e 300 mg, bem como a reposição de fósforo (0,3 a 0,6 mmol/kg/dia), potássio (2 a 4mmol/kg/dia) e magnésio (0,2 a 0,4mmol/kg/dia)<sup>2,127,128,130,134</sup>.

## **7 - Terapia nutricional em situações especiais I**

### **Qual a estratégia nutricional no paciente com câncer e com sarcopenia?**

*A estratégia nutricional no paciente oncológico com sarcopenia deve conter uma dieta hiperproteica e fracionada de forma a ofertar 20 a 30g de proteína por refeição.*

**Nível de evidência: baixo**

A perda de massa muscular é considerada a principal característica da desnutrição associada ao câncer. Acompanhada ou não por perda de gordura corporal, a depleção proteica muscular é preditora de risco para incapacidade física, complicações pós-operatórias, toxicidade decorrente do tratamento antitumoral e mortalidade<sup>2</sup>. Por essa razão, todos os pacientes devem ser avaliados regularmente e as necessidades nutricionais individuais devem ser alcançadas por meio de intervenções nutricionais, desde o aconselhamento nutricional até a nutrição parenteral<sup>2,13</sup>.

Recomenda-se a oferta proteica entre 1,2 a 1,5g/kg/dia para o paciente oncológico sarcopênico. Doses próximas a 2,0g de proteínas/kg/dia são indicadas para suportar



balanço proteico positivo, especialmente, se a desnutrição, inflamação, resistência à insulina e o sedentarismo estiverem presentes. Em indivíduos com função renal normal, a dose de 2,0g de proteínas/kg/dia é segura. De maneira diferente, em pacientes com falência renal aguda ou crônica, o fornecimento de proteína não deverá exceder 1,0 a 1,2g/kg/d<sup>2,13</sup>. Essas doses devem ser distribuídas ao longo do dia respeitando a quantidade de 20 a 30g de proteínas por refeição. Suplementos hiperproteicos podem ser usados para complementar as necessidades proteicas<sup>139,140</sup>. Além disso, a prática de exercícios físicos deve ser encorajada, pois a síntese de proteínas musculares pode ser potencializada por esta prática<sup>2</sup>.

Em relação a suplementação de vitamina D, recentemente foram publicadas as diretrizes da prática clínica para sarcopenia (ICFSR), sendo que essas afirmam não ter evidências suficientes para recomendar a suplementação de Vitamina D para o paciente com sarcopenia exceto em casos de deficiência comprovada (< 20ng/mL em idosos)<sup>141</sup>.

Em relação ao tipo de aminoácido utilizado na suplementação proteica, é possível encontrar diferentes estudos sobre o tema. Em estudo randomizado e controlado, May e colaboradores observaram que a suplementação de HMB ( $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilbutirato, um metabólito da leucina), arginina e glutamina, ofertada durante 4 semanas, foi eficiente para aumentar a massa muscular em pacientes com tumores sólidos avançados<sup>142</sup>. De maneira diferente, Berk e colaboradores observaram que a mesma combinação de aminoácidos administrada por 8 semanas, não mostrou diferença estatística na quantidade de massa muscular de pacientes com câncer avançado quando comparada ao controle isocalórico e isonitrogenado<sup>143</sup>.

Outro estudo clínico randomizado, envolvendo 25 pacientes com câncer demonstrou que a suplementação oral enriquecida com 40g de proteína (mistura de leucina, caseína e *whey protein*) e ácidos graxos ômega-3 (2,2g de EPA e 1,1g de DHA) aumentou a síntese proteica quando comparado com suplemento contendo 24g de proteína à base de caseína<sup>144</sup>. Em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células, a suplementação oral de aminoácidos essenciais enriquecidos com leucina aumentou a síntese proteica quando comparado com uma combinação de aminoácidos essenciais e não essenciais<sup>145</sup>.

Muito tem-se discutido sobre a suplementação com glutamina com objetivo de prevenção ou recuperação da massa muscular, esta também se mostrou controversa e, embora alguns estudos tenham observado atenuação dos efeitos colaterais do tratamento antitumoral, seu uso para fins anabólicos não é recomendado<sup>2,146</sup>.

Neste cenário, para prevenir, recuperar ou manter a massa muscular de pacientes com câncer, a atenção às

necessidades diárias individuais de proteínas parece mais importante do que a suplementação com aminoácidos específicos.

### Qual a conduta nutricional no paciente com caquexia?

**A conduta nutricional deve-se basear-se em uma dieta hipercalórica e hiperproteica, na tentativa de estabilizar e/ou recuperar o estado nutricional.**

**Nível de evidência: baixo**

Do ponto de vista calórico, recomenda-se a ingestão de 30 a 35Kcal/kg/dia, sempre com meta individualizada. Por se tratar de uma síndrome tão complexa e heterogênea, há dificuldade de classificar todos os pacientes em um único grupo, no que tange a gasto energético. Estudo feito com 390 pacientes oncológicos com calorimetria indireta antes do início do tratamento oncológico evidenciou que quase 50% desses eram hipercatabólicos, apresentando mais risco de balanço energético negativo, perda de peso, maior proteína C reativa e piora da performance status. Este mesmo estudo mostra que o grupo hipermetabólico com doença metastática possui redução na mediana de sobrevida (14,6 versus 21,4 meses). Identificar os pacientes que compõe esse grupo pode ser útil para realização de intervenção nutricional precoce<sup>147</sup>.

Recomenda-se aporte proteico entre 1,2 a 2,0g proteínas/kg/dia para controle do catabolismo, considerando a condição do paciente, se idoso, gravemente desnutrido, obeso, cirúrgico e comorbidades associadas<sup>78</sup>.

Vitaminas e minerais devem seguir as RDAs, exceto em casos de deficiência específica<sup>2</sup>.

Não há evidências suficientes para recomendar aminoácidos de cadeia ramificada, como a leucina e seu metabólito, o  $\beta$ -Hidroxi- $\beta$ -metilbutirato (HMB) para melhorar a massa muscular em pacientes com caquexia<sup>2</sup>.

Ácidos graxos ômega-3, na dose de 2g/dia podem ser recomendados para estabilizar ou melhorar o apetite, a ingestão alimentar, massa magra e peso corporal. Revisão sistemática de 2015 avaliou suplementação com ácidos graxos ômega-3 em pacientes com câncer durante quimio e/ou radioterapia e relatou efeitos benéficos quando comparado ao grupo controle, especialmente em relação à preservação da composição corporal<sup>148</sup>. Entretanto, a revisão de Mochamat et al. (2017)<sup>149</sup> relata que ainda faltam evidências para recomendação do ácido graxo ômega 3 para o tratamento da caquexia do câncer e não há evidências sólidas suficientes para o uso de minerais, vitaminas, proteínas ou outros suplementos em câncer. Arends et al. (2017)<sup>2</sup> não mostraram evidências suficientes para recomendação de ácidos graxos ômega-3 para o tratamento da caquexia do

câncer, embora os estudos sejam promissores são necessários mais pesquisas clínicas para demonstrações claras dos resultados, bem como a melhor definição de dose e o tempo de uso.

Devido à patogênese multifatorial da caquexia cancerígena, não existe um tratamento globalmente eficaz ou aceito para esta condição, sendo intervenções precoces como medicamentosas, nutricionais e prática de exercícios são estratégias mais recomendadas a esta população.

### **Quais as recomendações nutricionais e as estratégias no paciente com câncer e com obesidade?**

***Em pacientes com câncer e obesidade, em tratamento antineoplásico, a perda de peso deve ser indicada com cautela. Para promover perda de peso gradual e melhorar o perfil metabólico, recomenda-se restrição energética, associada a hábitos alimentares saudáveis. Em relação à oferta de proteínas, sugerimos uma dieta hiperproteica associada a um programa de exercícios resistidos.***

**Nível de evidência: muito baixo**

A obesidade é reconhecidamente um fator de risco para o desenvolvimento de diversos tipos de câncer e está associado com pior prognóstico. Ativa numerosas vias oncogênicas que promovem a sobrevivência, proliferação e metabolismo de células tumorais. Neste sentido, é fundamental minimizar seu impacto no tratamento do paciente com câncer<sup>150,151</sup>.

A perda de peso controlada pode melhorar a performance funcional, os desfechos e a qualidade de vida. A restrição energética é a intervenção mais óbvia e efetiva para induzir à perda de peso. Entretanto, sua indicação pode levar à redução de massa de gordura com efeito colateral imprevisível e indesejável (obesidade sarcopênica), que é a perda conjunta de massa muscular. Redução de massa muscular está associada com aumento de susceptibilidade aos efeitos tóxicos da quimioterapia, redução de dose e/ou interrupção de tratamento com impacto negativo na resposta ao tratamento oncológico<sup>152</sup>. Por isso, a avaliação da composição corporal e atenção ao paciente com obesidade sarcopênica deve ser prioridade no planejamento do cuidado nutricional, principalmente em pacientes idosos.

Ao considerar as necessidades nutricionais do paciente com obesidade e câncer, assim como em todo paciente com câncer, é preciso considerar o tipo e a localização do tumor, a atividade da doença e as condições clínicas do paciente<sup>57</sup>. Segundo as recomendações do Consenso Nacional de Nutrição Oncológica, as necessidades do paciente com câncer e obesidade em tratamento clínico

seriam entre 20 e 25 kcal/kg/d<sup>57</sup>. Em pacientes idosos, obesos e com câncer, dietas para promoção de perda de peso devem ser evitadas, devido ao grande risco de obesidade sarcopênica e piora funcional nestes pacientes<sup>12</sup>. Não existem recomendações específicas para esta situação. Sendo assim, pode ser sugerida a recomendação existente para idosos obesos, com uma restrição energética de aproximadamente 500 Kcal/dia. O objetivo seria uma perda de peso gradual e melhora do perfil metabólico, sempre combinada com exercícios físicos para preservação da massa muscular<sup>12,151</sup>. Sugere-se considerar peso ideal no IMC 25kg/m<sup>2</sup> para pacientes com idade < 60 anos e 27 kg/m<sup>2</sup> para aqueles com idade ≥60 anos<sup>12</sup>. A restrição de açúcar e a substituição de carboidratos simples, de absorção rápida, por carboidratos complexos, de liberação lenta pode ser uma estratégia efetiva para o planejamento alimentar destes pacientes<sup>151</sup>.

A quantidade de proteína ideal para esse grupo de paciente ainda não está bem definida em literatura. Entretanto um aporte de 1,2 a 1,5g proteínas/kg/dia (20 a 30% do VCT) distribuídas nas refeições do dia, associada a um programa de exercícios de resistência pode ser uma estratégia segura, recomendada para idosos com obesidade<sup>31,152</sup>. Suplementos a base de *whey protein* podem ser úteis no alcance das necessidades proteicas e exercer efeito benéfico no músculo<sup>151</sup>. Desta forma, mais estudos com subgrupos de pacientes oncológicos obesos são necessários<sup>153</sup>.

Revisão sistemática de Al-Nimr RI<sup>152</sup>, 2019, conclui que exercícios de resistência associados à ingestão adequada de proteínas podem poupar a massa magra em regimes de restrição energética que objetivam a perda de peso em pacientes idosos com obesidade<sup>152</sup>. Em outro estudo, Amamou, 2017, avaliou o efeito da dieta hiperproteica (1,4g/kg/dia) associada à um programa estruturado de exercícios de resistência (3x/semana) em pacientes acima de 60 anos com obesidade, submetidos à plano de restrição energética (500Kcal/dia) por 16 semanas e observou melhora do perfil metabólico e manutenção da massa magra<sup>150</sup>.

Estudos de composição corporal em pacientes com câncer evidenciam que a perda de massa muscular, associada ou não a perda de gordura, é aspecto preditor de risco de complicações pós-operatórias, toxicidade na quimioterapia, piora física durante o tratamento e mortalidade. Dessa forma, o tratamento do obeso durante o tratamento oncológico deve focar na manutenção da massa magra, com perda controlada de peso evitando o desenvolvimento da obesidade sarcopênica<sup>2</sup>. Além disso, em pacientes com câncer e obesidade em tratamento antineoplásico de alto risco, independentemente da idade, esta conduta deve ser indicada com cautela.

## 8 - Terapia nutricional em situações especiais II

### Qual o objetivo da terapia nutricional no paciente com câncer crítico?

O objetivo da terapia nutricional no paciente com câncer crítico é minimizar os efeitos deletérios da resposta inflamatória aguda e da desnutrição, reduzindo a ocorrência de interrupções da terapia anti-neoplásica e melhorando a qualidade de vida.

**Nível de evidência: forte**

Pacientes com câncer são historicamente desnutridos pelos efeitos indiretos do tumor, do tratamento (cirurgia, radiação e/ou quimioterapia) e, às vezes, fatores psicológicos, o que leva a uma diminuição da qualidade de vida e aumento da morbidade e mortalidade<sup>154</sup>. A doença crítica está associada ao hipermetabolismo devido a um estado de inflamação sistêmica. Durante a doença crítica é importante fornecer uma nutrição adequada para evitar a piora do estado nutricional e reduzir a perda da massa muscular<sup>155</sup>. Intuitivamente, ofertar uma terapia nutricional apropriada é importante para minimizar esses potenciais efeitos adversos<sup>154</sup>.

A calorimetria indireta (CI) é o padrão ouro para a determinação das necessidades energéticas. Na ausência desta e devido à falta de recomendações específicas ao paciente oncológico em condição crítica, utiliza-se fórmulas preditivas, conforme recomendação da BRASPEN<sup>156</sup> para doentes críticos (Tabela 5). Apesar da carência de estudos que quantifiquem a real necessidade proteica na população crítica com câncer, sabemos que a oferta deve ser entre 1,5 a 2,0g/Kg/dia, visando minimizar os efeitos deletérios da inflamação e da perda de massa muscular<sup>4</sup>. O exercício associado a uma adequada oferta proteica desempenha papel fundamental para promover anabolismo<sup>157</sup>.

### Existe alguma particularidade quanto a utilização de nutrientes específicos no paciente com câncer crítico?

Não existem dados suficientes para indicar o uso de glutamina. Em pacientes com falência orgânica múltipla, falência renal, falência hepática ou instabilidade hemodinâmica o uso de glutamina está contraindicado.

Não devem ser utilizadas megadoses de vitaminas e elementos traço de rotina.

Não existem dados suficientes que comprovem o efeito do ômega-3 para o paciente crítico com câncer.

**Nível de evidência: baixo**

A suplementação de glutamina permanece controversa na UTI. Para pacientes críticos com falência orgânica múltipla, falência renal, falência hepática ou instabilidade hemodinâmica a glutamina está contraindicada. Para outros pacientes críticos, especialmente cirúrgicos, o uso de glutamina como insumo de uma nutrição parenteral bem calculada e indicada deve ser considerado<sup>156</sup>. Quanto ao uso de glutamina enteral não existem dados que permitam fazer alguma recomendação específica.

Micronutrientes antioxidantes e, em especial, cobre, selênio, zinco, e as vitaminas E e C, não devem ser suplementados com doses que excedam dez vezes a RDA na ausência de deficiência grave comprovada<sup>158</sup>.

O ômega-3 exerce propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras que podem ser benéficas, principalmente no pré e pós-operatório. Em uma meta-análise que avaliou a suplementação de óleo de peixe na nutrição enteral de pacientes graves, não encontrou benefício na mortalidade e nos desfechos clínicos<sup>159</sup>.

**Tabela 5 – Necessidades energéticas e proteicas para doente crítico**

IMC	Oferta Calórica	Oferta Proteica
	CI: Fase inicial: 50-70% do GER	
IMC < 30kg/m <sup>2</sup>	1º ao 4º dia: 15 a 20 Kcal/Kg/dia Após: 25 a 30 Kcal/Kg/dia	1,5 a 2,0g/Kg peso real/dia
	CI: 60-70% do GER	
IMC > 30 a 50kg/m <sup>2</sup>	11 a 14 Kcal/Kg peso real/dia ou	IMC < 40 = 2,0g/Kg peso ideal/dia
IMC > 50kg/m <sup>2</sup>	22 a 25 Kcal/Kg peso ideal/dia	IMC ≥ 40 = 2,5g/Kg peso ideal/dia

Fonte: Castro M. et al., 2018<sup>156</sup>.

CI: Calorimetria Indireta, GER: Gasto Energético de Repouso, IMC: Índice de Massa Corporal

**Quando associar outras vias alternativas de nutrição?**

*A dieta oral deve ser preferida em relação à NE ou NP em pacientes gravemente enfermos que são capazes de se alimentar.*

*Se a ingestão oral não for possível, o início da NE deve ser precoce (dentro de 48 horas), e se a via oral for insuficiente (menos de 60% das necessidades nutricionais do terceiro ao sétimo dia), a NE deve ser instituída.*

*Em caso de contraindicações para alimentação via oral e via enteral, a NP deve ser iniciada após o terceiro dia em pacientes de alto risco nutricional e no sétimo dia naqueles sem e/ou baixo risco.*

**Nível de evidência: moderado**

Numerosos estudos randomizados prospectivos demonstraram que a nutrição enteral precoce proporcionou melhores desfechos quando comparado com a nutrição parenteral. Este fato se deve devido aos benefícios da nutrição enteral em promover perfusão e permeabilidade da mucosa e o trânsito intestinal. Portanto, o uso da nutrição parenteral precoce (nos 3 primeiros dias), só é recomendado naqueles pacientes críticos e gravemente desnutridos ou com alto risco nutricional que não podem ser alimentados pela via entérica ou de forma eficiente na primeira semana<sup>159</sup>. Em caso de contraindicações para oral e da NE, a NP deve ser iniciada após o terceiro dia em pacientes de alto risco nutricional e no sétimo dia naqueles sem e/ou baixo risco<sup>158</sup>.

**9 - Terapia nutricional em cuidados paliativos**

**Quais estratégias nutricionais em pacientes oncológicos em cuidados paliativos?**

*A estratégia nutricional dos pacientes em cuidados paliativos deve ser baseada no prognóstico. Considerar estado nutricional, ingestão alimentar e expectativa de vida. A tomada de decisão deve ser sempre em conjunto com o paciente, família e a equipe multiprofissional.*

**Nível de evidência: baixo**

O câncer avançado está frequentemente associado a síndrome de anorexia e caquexia, redução da capacidade funcional e desequilíbrios, promovendo ainda mais anorexia, fadiga e catabolismo<sup>2</sup>. A terapia nutricional (TN) englobando suplemento nutricional oral, nutrição enteral, nutrição parenteral, pode ser administrada em cuidado paliativo com potencial aumento de sobrevida e qualidade de vida em pacientes específicos<sup>160</sup>. No final de vida a TN não deve ser utilizada, devido à ausência de benefícios nesses pacientes<sup>2,161</sup>. A decisão sobre a TN em cuidados paliativos envolve paciente, família e equipe multiprofissional, considerando os aspectos sociais, psicológicos, espirituais e culturais do paciente<sup>160-163</sup>. Os objetivos da terapia nutricional em cuidados paliativos mudam conforme a doença avança e a condição clínica do paciente se altera, devendo ser reavaliados periodicamente, de modo que a tomada de decisão relativa à TN deve ser baseada no prognóstico do paciente (tabela 6)<sup>164</sup>. No caso de expectativa de sobrevida maior que 6 meses, a terapia nutricional baseia-se em garantir uma ingestão calórico-proteica adequada, diminuição dos distúrbios metabólicos e manutenção de um estado adequado de desempenho e qualidade de vida<sup>2</sup>.

**Tabela 6 – Tomada de decisão em relação a nutrição artificial baseada em prognóstico<sup>164</sup>**

<b>Condições do TGI e ingestão alimentar</b>	<b>Expectativa de vida: meses ou mais (tratamentos ativos de câncer considerados/ estado pré-caquexia/ caquexia)</b>	<b>Esperança de vida: dias a semanas (câncer progressivo sem opções de tratamento padrão, caquexia refratária)</b>
TGI funcionante com redução da ingestão oral	Manter a via oral e avaliar a necessidade de terapia nutricional oral	Manter a via oral e avaliar a necessidade de terapia nutricional oral
TGI funcionante e ingestão oral significativamente comprometida (por exemplo, disfagia, mucosite grave)	Considerar a terapia nutricional enteral	Terapia Nutricional não recomendada. Adotar medidas conservadoras, considerar a hidratação endovenosa
Absorção significativamente comprometida (por exemplo, obstrução intestinal) ou falha na nutrição enteral	Considerar a terapia nutricional parenteral	Terapia Nutricional não recomendada. Adotar medidas conservadoras, considerar a hidratação endovenosa

Fonte: adaptada de Hui et al, 2015<sup>164</sup>.

### **Qual o limite da terapia nutricional no paciente em cuidados paliativos?**

***Na fase final da vida, devido à ausência de benefícios do uso de terapia nutricional (enteral e parenteral), é recomendado priorizar a alimentação por via oral dando conforto ao paciente.***

**Nível de evidência: moderado**

No final da vida, além da ausência de benefícios no uso da TN, existem efeitos adversos que inviabilizam seu uso nesses pacientes<sup>161</sup>. Os eventos adversos associados à NE incluem dor e sangramento no local de inserção do tubo, obstrução de sonda, diarreia, constipação, aspiração de vias aéreas superiores, deficiências eletrolíticas, hiperglicemia, síndrome de realimentação e síndrome de dumping. Já a NP está associada a muitas complicações, como sepse, hipoglicemia, hiperglicemia, disfunção hepática, anormalidades eletrolíticas, sobrecarga de volume e colecistite<sup>2,161</sup>.

Na fase final da vida, em pacientes com câncer avançado, estado vegetativo permanente e mínima qualidade de vida, o recomendado seria priorizar a alimentação por via oral, dando conforto ao paciente<sup>160,161,164</sup>.

Caso a viabilidade ou eficácia da TN seja incerta ou, caso o prognóstico do paciente não esteja claramente definido, é possível administrar a TN em uma base experimental. Na presença de complicações ou caso o benefício desejado não seja alcançado, a tentativa deve ser descontinuada<sup>160</sup>.

### **Quais as evidências quanto à hidratação artificial (HA) no paciente em cuidados paliativos?**

***A HA não apresenta evidências de melhora da qualidade de vida e sobrevida. Pode ser utilizada quando a reversibilidade dos sintomas é esperada e seus riscos e benefícios devem ser sempre considerados.***

**Nível de evidência: baixo**

Nos últimos dias de vida não existem evidências suficientes em relação ao uso da HA<sup>164</sup>. Ela é reservada a pacientes específicos em cuidado paliativo considerando-se o risco-benefício<sup>164</sup>. Em casos onde o prognóstico é incerto, a HA pode ser utilizada, principalmente quando a reversibilidade dos sintomas é esperada<sup>165</sup>. Os benefícios potenciais da HA devem ser equilibrados com o risco de agravo dos sinais de retenção de líquidos, além de sede, fadiga e delírio relacionados à desidratação. O aumento de secreção brônquica, aumento de frequência respiratória na dispneia, derrame pleural grave, ascite grave e edema periférico grave são sintomas relacionados a hiperidratação ( $\geq 1000\text{ml}/\text{dia}$  durante as últimas 3 semanas de vida)<sup>165</sup>.

No paciente em final de vida, a sensação de xerostomia está associada a vários fatores, tais como efeitos colaterais de medicações, oxigenioterapia, ansiedade, depressão e respiração oral. Em decorrência disso, medidas locais de higiene e umidificação oral podem ser tomadas<sup>160</sup>. Como no cuidado nutricional, a HA não apresenta evidências de melhora da qualidade de vida e sobrevida nesses casos<sup>2,160,165</sup>.

## **10 - Terapia nutricional no paciente em transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH)**

### **Quais indicações de terapia nutricional no paciente em TCHT?**

***A terapia nutricional está indicada quando o paciente possui uma ingestão insuficiente por via oral. Para pacientes com trato gastrointestinal funcional, sugere-se utilizar a terapia nutricional oral/enteral. Porém, nos casos em que haja mucosite grave, vômito incoercíveis, íleo paralítico, má absorção, diarreia prolongada ou sintomas gastrointestinais relacionados à doença do enxerto contra o hospedeiro, a utilização de nutrição parenteral deve ser considerada.***

**Nível de evidência: moderado**

A terapia nutricional está indicada quando o indivíduo não é capaz de suprir por via oral as suas necessidades nutricionais. Quando o trato gastrointestinal estiver funcional, a nutrição enteral deve ser considerada como primeira escolha. Dois estudos avaliaram as diferenças entre a utilização de nutrição enteral e nutrição parenteral através de um desenho de estudo observacional com pacientes submetidos a TCTH alogênico. Seguy et al<sup>166</sup> verificaram melhores resultados no grupo de nutrição enteral com relação à sobrevida global e desenvolvimento da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) aguda. Guiezè e colaboradores<sup>167</sup>, encontraram que a nutrição enteral esteve associada à diminuição da duração do tempo de febre, redução da necessidade de terapia antifúngica empírica, menor taxa de substituição de cateter venoso central e internação na UTI. Porém, vale ressaltar que esses pacientes possuem risco aumentado de hemorragia local e/ou infecções. Após o TCHT alogênico, a necessidade de nutrição parenteral será mais frequente e por períodos mais prolongados devido à mucosite grave, infecções gastrointestinais e DECH. A ESPEN recomenda que caso a ingestão oral seja insuficiente, se dê preferência à nutrição enteral, a menos que haja mucosite grave, vômito, íleo paralítico, má absorção, diarreia prolongada ou sintomas gastrointestinais relacionados à doença do enxerto contra o hospedeiro<sup>2</sup>.

**Existe evidência científica para recomendar o uso de dieta neutropênica nos pacientes em TCHT?**

***Não há evidências científicas que sustentem o uso de dieta neutropênica nos pacientes em TCHT. Os pacientes com neutropenia devem receber orientações quando a higiene correta e manuseio dos alimentos, assegurando assim a segurança alimentar. Nível de evidência: moderado***

Após o regime de condicionamento, devido à imunossupressão grave e por vezes prolongada, existe o risco de infecções de origem alimentar para esses pacientes. Na década de 1980, o uso de dietas neutropênicas após o TCHT foi instituído como meio de prevenir as infecções do trato gastrointestinal. Porém, não há evidências que apoiem esta prática. Órgãos como o *Food and Drug Administration* (FDA) e o *Centers for Disease Control* (CDC)<sup>168</sup> não recomendam o uso de dieta neutropênica para pacientes com imunossupressão, devido à falta de evidência científica de sua eficácia.

Trifilio et al<sup>169</sup> realizaram um estudo retrospectivo com pacientes submetidos a TCHT autólogo e alogênico. O estudo comparou pacientes em um hospital que alterou seu protocolo de uma dieta neutropênica para uma dieta hospitalar modificada (carnes e peixes cozidos e produtos lácteos pasteurizados). Os autores verificaram que houve maior número de infecções microbiológicas confirmadas em pacientes recebendo dieta neutropênica durante a hospitalização, especialmente após a recuperação da neutropenia. Em 2015, Sonbol e colaboradores<sup>170</sup> conduziram meta-análise com objetivo de determinar a eficácia de dieta neutropênica versus dieta hospitalar padrão. A meta-análise incluiu 3 estudos randomizados e controlados e um estudo observacional, totalizando 918 pacientes, e não evidenciou nenhuma superioridade da dieta neutropênica em relação à mortalidade ou infecção.

A ESPEN em 2017<sup>2</sup> reportou que não há dados clínicos suficientes para a recomendação de uma dieta com baixo teor de bactérias para pacientes com mais de 30 dias após

transplante alogênico. A Sociedade Americana de Nutrição Enteral e Parenteral (ASPEN) em 2009 recomendou que os pacientes devem receber aconselhamento nutricional relativo a alimentos que possam representar riscos infecciosos e manuseio seguro de alimentos durante o período de neutropenia<sup>163</sup>. Recentemente, no Brasil, foi publicado o consenso de nutrição em TCHT em idosos, que sugere cardápios de baixo teor microbiológico, que consistem na restrição de alimentos associados ao maior risco de infecções, tais como: ovos e carnes cruas ou com cozimento incompleto, produtos lácteos não pasteurizados (leite, queijo, manteiga, iogurte) e frutas e vegetais crus cultivados e higienizados de forma segura<sup>171</sup>. Além disso, deve-se considerar a adaptação dos protocolos de acordo com a condição clínica e realidade socioeconômica do paciente.

**Qual esquema alimentar indicado para a doença enxerto contra hospedeiro (DECH)?**

***Embora não existam estudos sobre o esquema alimentar indicado e o impacto da terapia nutricional no tratamento da DECH, a terapia nutricional está indicada a fim de manter ou melhorar o estado nutricional até resolução da complicação. Nível de evidência: muito baixo***

A DECH aguda ocorre nos primeiros meses após transplante e atinge a pele, fígado, e trato gastrointestinal. Uma forma crônica pode se desenvolver vários meses a anos pós-transplante e envolvem órgãos únicos ou múltiplos (pele, fígado, mucosa oral, olhos, sistema músculo-esquelético, pulmão, esôfago e vagina). A DECH moderada a grave e os regimes multi-medicamentos utilizados na sua prevenção e tratamento podem resultar em imunossupressão profunda e prolongada<sup>163</sup>. Gauvreau e colaboradores<sup>172</sup> desenvolveram um plano nutricional de cinco etapas que fornece orientações empíricas para a progressão da terapia nutricional, conforme descrito na tabela 7. O avanço através das etapas é condicionado a melhora dos sintomas clínicos e tolerância à dieta.

**Tabela 7 – Adaptação de Gauvreau et. al. para progressão da terapia nutricional para DECH**

Etapa	Dieta Oral	Nutrição Parenteral
1ª NP	Repouso intestinal (dieta zero)	Solução calculada de acordo com necessidades calórico - proteicas
2ª Introdução de dieta oral	Dieta líquida isotônica, sem lactose e pobre em resíduos (60 ml a cada 02 – 03 horas)	Igual à 1ª etapa
3ª Introdução de sólidos	Introduzir alimentos sólidos, continuar sem lactose, sem irritantes gástricos, sem alimentos ácidos e pobre em gordura (20 a 40 gramas/dia); várias e pequenas refeições a cada 03 – 04 horas	Igual à 2ª etapa
4ª Expansão da Dieta	Manter alimentos sólidos; aumentar lentamente a ingestão de gordura	Reduzir a NP conforme a ingestão oral aumentar
5ª Restauração da dieta regular	Progredir para dieta oral geral através da adição de alimentos restringidos (01/dia), para avaliar a tolerância	Suspender a NP quando a ingestão oral atingir as necessidades nutricionais

Fonte: Adaptado de Gauvreau JM et al<sup>172</sup>.

A manutenção do estado nutricional por meio da alimentação oral exclusiva é um desafio. Embora não existam estudos sobre o esquema alimentar indicado e o impacto da terapia nutricional no tratamento da DECH, esta é indicada a fim de manter ou melhorar o estado nutricional até resolução da complicação<sup>173,174</sup>.

### **Existe evidência da suplementação de glutamina parenteral no TCTH?**

***Não há evidências científicas para recomendar a suplementação de glutamina parenteral no TCTH***  
**Nível de evidência: baixo**

A glutamina, embora classicamente seja considerada como um aminoácido não essencial, é o principal combustível para os enterócitos e para o tecido linfóide do intestino. Em 2009, Crowther e colaboradores<sup>175</sup> publicaram uma revisão sistemática e meta-análise concluindo que a suplementação endovenosa de glutamina no TCTH pode diminuir a incidência de infecções clínicas, porém está associada a um aumento na taxa de recaída da doença. Nenhum efeito sobre a mortalidade pode ser detectado. De acordo com a ASPEN em 2009, doses farmacológicas de glutamina parenteral podem beneficiar pacientes submetidos ao TCTH<sup>163</sup>. Por outro lado, a ESPEN em 2017 considera que não há evidência científica consistente para a recomendação da suplementação de glutamina parenteral para melhora do desfecho clínico em pacientes submetidos ao TCTH<sup>2</sup>.

## **11 - Nutrientes específicos**

### **Existe evidência no uso de glutamina na diarreia e mucosite?**

***Diante da heterogeneidade dos dados disponíveis a respeito da glutamina e seus efeitos metabólicos, nenhuma recomendação terapêutica é possível no paciente com câncer.***

**Nível de evidência: baixo**

A glutamina é um aminoácido considerado condicionalmente essencial e em situações de estresse, sua suplementação pode ser necessária. Este nutriente participa de diversas vias metabólicas, dentre elas a atuação no metabolismo das células tumorais. Por este motivo grupos de especialistas não recomendam sua suplementação em pacientes com câncer<sup>2</sup>.

Os resultados do uso da glutamina para diarreia e mucosite ainda são controversos<sup>176</sup>. Algumas pesquisas avaliam a associação da utilização da glutamina e redução da gravidade da mucosite oral, porém com resultados pouco

significativos. Um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado de fase III, não observou diferenças na incidência e gravidade da mucosite oral em 64 indivíduos com câncer de cabeça e pescoço em radioterapia com ou sem quimioterapia<sup>177</sup>. Resultados similares foram encontrados em outro estudo randomizado, duplo-cego de fase II, mostrando forte tendência à redução da gravidade da mucosite oral em 49 indivíduos, porém não apresentou diferença significativa<sup>178</sup>. Já cinco estudos clínicos com 234 pacientes observaram redução significativa da gravidade da mucosite oral induzida por radioterapia, assim como 11 estudos de uma revisão sistemática de 15 trabalhos, considerando também a mucosite induzida por quimioterapia. Porém, é observado que a glutamina não auxilia na redução da gravidade da mucosite oral em regimes de quimioterapia contendo 5-FU<sup>176</sup>. Os estudos que observaram redução da gravidade da mucosite oral também notaram que houve redução da perda de peso, diminuição de interrupção do tratamento e menor necessidade de terapia nutricional enteral<sup>176</sup>.

Alguns estudos observam efeitos benéficos da glutamina com a suplementação oral e parenteral durante a quimioterapia, porém apenas metade deles apresentaram resultados positivos. Ainda, seu uso também não têm sido recomendado para prevenção da mucosite oral nas quimioterapias de altas doses para o transplante de células tronco hematopoiéticas<sup>179</sup>.

Para esofagite induzida por radioterapia, os resultados parecem promissores, mas ainda são inconclusivos, onde um estudo retrospectivo mostrou o benefício do uso da glutamina para redução da gravidade da esofagite em pacientes com câncer de pulmão submetidos à quimio e radioterapia. Ainda, os autores observaram que a sobrevida livre de doença foi maior nos pacientes que utilizaram glutamina, mas sem diferenças significativas na sobrevida global entre os grupos<sup>180</sup>.

A glutamina não apresenta resultados benéficos na redução de incidência ou gravidade da diarreia induzida por quimio e/ou radioterapia. Estudos demonstram que para se ter algum benefício, o consumo deve ser de altas doses de glutamina (cerca de 40 gramas/dia) e, ainda assim, observa-se apenas a redução da gravidade da diarreia e não de sua incidência. Não há dados que suportem o uso da glutamina para prevenção e/ou tratamento da diarreia induzida por quimio ou radioterapia<sup>2,180</sup>.

### **Existe evidência para uso de probióticos?**

***Existem evidências para recomendar o uso de probióticos na prevenção e tratamento da diarreia em pacientes com câncer. Entretanto, em casos de alterações imunológicas sua utilização não deve ser indicada.***

**Nível de evidência: baixo**

Vários estudos mostraram potencial benefício no uso de probióticos na prevenção e tratamento do câncer através da modulação da microbiota, imunomodulação, redução da translocação bacteriana, melhora da função da barreira intestinal e atividade anti-inflamatória<sup>181</sup>. Os tratamentos de radioterapia, quimioterapia e imunoterapia podem modificar o microbioma dos pacientes e, ao mesmo tempo, a composição do microbioma pode afetar profundamente a resposta dos pacientes a tais terapias<sup>182</sup>.

Diversos ensaios clínicos avaliaram, a eficácia global do uso dos probióticos na diminuição do risco e da gravidade desses tratamentos, principalmente contra a diarreia e mucosite. Recente revisão defende que o uso de probióticos, especialmente Lactobacilli, para reconstituir a microbiota intestinal dos pacientes, restabelecendo assim os níveis e a funcionalidade das bactérias intestinais depletadas após os tratamentos<sup>182</sup>.

Desde 2010, diversos ensaios clínicos têm sido realizados com várias cepas de probióticos mostrando benefícios no tratamento da diarreia associada à quimioterapia, principalmente em tumores gastrointestinais e na diarreia associada à radioterapia pélvica<sup>182</sup>. A Associação Multinacional de Cuidados de Suporte em Câncer e Sociedade Internacional de Oncologia Oral (MASCC / ISOO) e Sociedade Europeia de Medicina Oncologia (ESMO), em suas Diretrizes de Prática Clínica para Mucosite Gastrointestinal, sugerem que espécies de lactobacilos sejam usadas para prevenir a diarreia em pacientes que recebem quimioterapia e / ou radioterapia para malignidade pélvica (Nível de evidência III)<sup>183</sup>. Entretanto, grande meta-análise atual, com 14 estudos considerados adequados, não encontrou evidência na utilização de probióticos na prevenção da diarreia associada ao uso de quimioterápicos<sup>184</sup>.

Em relação ao tratamento cirúrgico, vários estudos foram realizados em pacientes submetidos à cirurgia abdominal por cancer colorretal. Os estudos envolvem principalmente cepas de *Saccaromices bulardii*, *Bifidobacterium lactis* e *Lactobacillus acidophilus*. Os estudos demonstraram redução das citocinas pró-inflamatórias, com consequente diminuição das taxas de infecção pós-operatórias e do tempo de internação<sup>182,185</sup>. Deve-se ter cuidado ao avaliar tais estudos, pois alguns deles contém associação de simbióticos. Os estudos ainda são bastante heterogênicos, tanto em relação à posologia como no tempo de utilização<sup>185</sup>.

Embora os probióticos sejam considerados seguros, deve-se ter cuidado pelo fato de os pacientes com câncer apresentarem alterações imunológicas, o que pode levar ao desenvolvimento de infecções oportunistas e aumento da resistência aos antibióticos<sup>182</sup>. Dessa forma, ensaios clínicos maiores e mais controlados são necessários para que o uso dos probióticos seja recomendado sem ressalvas, como

terapia adjuvante ao tratamento anti-neoplásico. Futuramente, com os estudos de microbioma, uma abordagem mais personalizada, considerando antecedentes clínicos e patológicos de cada paciente a ser tratado, devem nos mostrar cepas, dosagens e regimes de administração para cada tipo específico de tumor, estágios de tratamento e indivíduo.

### Existe evidência na suplementação de ômega-3?

***Recomenda-se a suplementação de ômega-3 em pacientes com câncer avançado em tratamento antineoplásico, com risco de desnutrição e/ou desnutridos, com o objetivo de minimizar a perda de peso e melhorar a ingestão alimentar. Avaliar com cautela a suplementação em pacientes com plaquetopenia.***

**Nível de evidência: baixo**

Em pacientes com câncer avançado em tratamento quimioterápico e risco de perda de peso ou desnutridos, sugerimos o uso de suplementação com ácidos graxos N-3 de cadeia longa ou óleo de peixe para estabilizar ou melhorar o apetite, a ingestão de alimentos, a massa corporal magra e o peso corporal.

O ácido eicosapentanoico (EPA) e o ácido docosahexaenoico (DHA) pertencem à família dos ácidos graxos ômega-3. Estes ácidos graxos são capazes de atenuar a degradação proteica na caquexia e reduzir a resposta inflamatória no paciente com câncer, evidenciada pela queda dos marcadores inflamatórios (IL-6 e proteína C reativa). O aumento do apetite em pacientes com câncer pode estar associado ao uso do ômega-3, assim como aumento da ingestão oral, ganho de massa muscular e peso corporal. Em pacientes com doença oncológica avançada, com desnutrição ou perda de peso, e em tratamento de quimioterapia, recomenda-se o uso do ômega-3 para estabilizar ou aumentar o apetite<sup>2</sup>.

Em revisão sistemática, a suplementação de ômega-3 durante radio e quimioterapia promoveu melhor manutenção do peso corporal<sup>147</sup>. Volpato M. et al. mostraram melhor controle da inflamação e melhor recuperação pós-operatória do trato gastrointestinal com o uso de ômega-3<sup>184</sup>. De maneira semelhante, a meta-análise de Yu J. et al. mostrou que o uso de ômega-3 em pacientes cirúrgicos de câncer do trato gastrintestinal esteve associada a uma redução da inflamação e aumento da imunidade, porém sem dose definida deste nutriente<sup>185</sup>.

Em 2015, Nabavi SF. et al. destacaram efeito protetor do ômega-3 nos cânceres de mama, pâncreas, colorretal, gástrico, leucemias, cabeça e pescoço, pulmão, próstata, esôfago e também na caquexia do câncer. Os benefícios deste nutriente podem estar ligados a sua capacidade de



alterar a composição da membrana celular, interferindo na comunicação intercelular e na regulação da inflamação<sup>186</sup>.

Apesar de alguns estudos promissores, as evidências para recomendação de ômega-3 no tratamento do câncer não são conclusivas, com estudos que sustentam principalmente a sua aplicação na modulação do sistema imune e regulação da inflamação.

Apesar da suplementação de ômega-3 ser bem tolerada, efeitos gastrointestinais leves podem ocorrer (desconforto abdominal, flatulência, náuseas, vômitos ou esteatorreia), além de relatos sobre sabor de óleo de peixe. Sangramentos não foram relatados pelos estudos atuais<sup>2,187</sup>. Novos pesquisas com maior nível de evidência são necessários para determinar a dose e o momento do seu uso durante o tratamento antineoplásico.

## 12 - Medicamentos orexígenos

### Há indicação de utilização de medicamentos orexígenos no paciente com câncer?

***Medicamentos orexígenos podem ser utilizados nos pacientes com câncer, mas a escolha do tipo do medicamento deve ser individualizada. As maiores evidências são para o uso de corticoide e progestinas, porém em curta duração e salvaguardando-se os efeitos colaterais.***

**Nível de evidência: baixo**

Cerca de 40% dos pacientes com câncer avançado sofrem de anorexia, sendo que esta prevalência é muito variável na literatura<sup>2,190,191</sup>. Neste contexto, medicamentos estimulantes do apetite poderiam auxiliar na melhora da anorexia. Há na literatura uma descrição de várias classes de medicamentos orexígenos no paciente com câncer.

Os corticosteroides têm sido largamente utilizados para o tratamento de alguns sintomas nesta população<sup>189</sup>. Vários mecanismos de ação são propostos como modulação das citocinas pró-inflamatórias. Os efeitos orexígenos dos corticosteroides são transitórios e desaparecem em poucas semanas (1-3 semanas)<sup>190</sup>. As revisões sistemáticas mostram aumento do apetite e qualidade de vida, porém sem alterações no ganho de peso. Os corticosteroides devem ser utilizados em pacientes com câncer e expectativa de vida curta, cuidados paliativos e performance status desfavorável, principalmente se outros sintomas, que também são aliviados por essas drogas, como náuseas e dor, estiverem presentes. Os principais efeitos colaterais são: resistência à insulina, infecção (a curto prazo) e osteopenia e balanço nitrogenado negativo (a longo prazo)<sup>2,189</sup>. A dexametasona tem sido o agente mais frequentemente utilizado<sup>192</sup>.

As progestinas (acetato de megestrol e acetato de medroxiprogesterona) são derivados sintéticos do hormônio progesterona e seu uso nos pacientes com câncer está associado ao aumento do apetite e o peso corporal, mas não da massa magra. As progestinas foram estudadas em mais de 30 ensaios clínicos randomizados e as evidências foram revisadas em várias revisões sistemáticas e meta-análises. Foram demonstrados benefícios para o acetato de medroxiprogesterona versus placebo em termos de melhora do apetite, aumento da ingestão calórica e ganho de peso ou atenuação da perda de peso, porém sem efeitos consistentes na qualidade de vida<sup>2</sup>. Deve-se ter cautela no seu uso devidos aos efeitos colaterais, principalmente fenômenos trombóticos, hipertensão arterial e edema<sup>2</sup>.

Uma revisão mais recente, realizada pela Cochrane, analisou o efeito do acetato de megestrol no tratamento da síndrome de anorexia-caquexia., foram incluídos 35 estudos, compreendendo 3963 pacientes. Concluiu-se que essa droga mostrou um benefício comparado ao placebo em relação ao apetite e peso, mas resultou em taxas mais altas de edema, fenômenos tromboembólicos e mortes<sup>2,193</sup>.

A ciproheptadina é um antagonista histamínico (H1) e serotoninérgico (5HT2). Foi associada ao ganho de peso em alguns estudos com população saudável, talvez pela sua ação periférica. Apesar de bastante utilizado em pacientes com câncer, as evidências são escassas e alguns estudos não mostraram uma melhora significativa no apetite. O principal efeito colateral é a sonolência, devido as suas propriedades anti-histamínicas<sup>190,194</sup>.

Outros medicamentos, como anti-inflamatórios não hormonais e olanzapina, têm sido estudados, porém ainda com evidências fracas. A olanzapina é um antipsicótico atípico que atua através de múltiplos neurotransmissores, incluindo a serotonina e a dopamina. Seu uso é associado ao ganho de peso em outras populações clínicas, e tem o benefício adicional de ser um potente antiemético. Um estudo mostrou que, em combinação com acetato de megestrol, a olanzapina resultou em maior melhora no peso e no apetite em comparação com o acetato de megestrol isoladamente<sup>190</sup>. Outro estudo com 80 pacientes utilizou uma dose baixa de olanzapina em pacientes com câncer, resultando numa melhora da anorexia<sup>195</sup>.

Um medicamento promissor, ainda em fase de testes clínicos e não disponível para uso clínico, é a anamorelina, um agonista seletivo do receptor de grelina, disponível por via oral. Apesar das evidências comprovando ganho de peso, massa muscular e qualidade de vida em pacientes com câncer avançado (caquexia), a anamorelina falhou em demonstrar melhora na função, avaliada por dinamometria, e, portanto, mais pesquisas são necessárias para demonstrar seu benefício clínico<sup>196,197</sup>.

A anorexia é um sintoma que normalmente vem associado a outros sintomas, tais como fadiga, dor e saciedade precoce, entre outros, além de gerar bastante angústia ao paciente e aos familiares. A abordagem deste sintoma deve ser multivariada e incluir plano alimentar adequado, exercícios e controle de outros sintomas associados<sup>2,190,191</sup>.

### **13- Terapias nutricionais complementares e alternativas**

#### **Qual cuidado com a utilização de fitoterápicos na população oncológica?**

*Não existe recomendação segura quanto ao uso dos fitoterápicos em pacientes com câncer, pois podem contribuir com interações metabólicas, hematológicas e medicamentosas, assim como na eficácia do tratamento antineoplásicos. São necessários mais estudos sobre a segurança no uso de fitoterápicos e suplementos dietéticos, considerando-se a falta de evidências em relação à sua eficácia.*

**Nível de evidência: baixo**

A Fitoterapia é uma das terapias complementares e alternativas mais comumente usadas por pessoas com câncer, já pertence ao conhecimento da medicina tradicional e popular, sendo as práticas de automedicação muito difundidas. Dentre as substâncias de vegetais mais estudadas estão Aloe (Aloe Vera) como tratamento para a mucosite relacionadas às terapias antineoplásicas, Cannabis sativa para controlar a dor em pacientes com câncer, e extrato de gengibre (Zingiber officinale) para tratar náuseas e vômitos pós-quimioterapia<sup>198</sup>. As diretrizes de prática clínica da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) mostraram a mesma relação do uso do gengibre no câncer de mama, porém nível de recomendação baixo (GRADE C)<sup>199</sup>.

O uso de plantas medicinais em oncologia requer atenção, devido a ocorrência de possíveis interações farmacocinéticas com drogas antineoplásicas, podendo interferir na eficácia do tratamento. Além dos efeitos graves relacionados ao uso concomitante a terapia, podendo também ocasionar toxicidade<sup>200</sup>.

As principais considerações sobre o uso de fitoterápicos por pacientes em tratamento oncológico devem ser sobre segurança e eficácia. Conforme estratégia da própria OMS (Organização Mundial de Saúde) sobre o papel da medicina tradicional na saúde, são necessários mais estudos sobre a segurança no uso de fitoterápicos e suplementos dietéticos, considerando-se a falta de evidências em relação à sua eficácia<sup>201,202</sup>. No principal centro de referência em oncologia dos EUA, o MD Anderson Cancer

Center, 52% dos pacientes tinham feito uso de medicina alternativa ou complementar, sendo que destes, 77% relatou uso de fitoterápico e vitaminas<sup>202</sup>. Estudos apontam que muitos pacientes não informam a equipe de saúde sobre este uso<sup>203,204</sup> e que menos da metade dos oncologistas aborda o tema com seus pacientes<sup>205</sup>. De forma geral, fitoterápicos e outros produtos botânicos não devem ser utilizados durante o tratamento oncológico (quimioterapia, radioterapia, pré-cirurgia) porque podem interferir com os medicamentos, alterar a coagulação, modular o nível e ativação de enzimas metabolizadoras de drogas e produzir interações medicamentosas<sup>206</sup>.

O National Center for Complementary and Integrative Health, órgão oficial do NIH (National Institute of Health), em junho de 2018, lançou o aplicativo HerbList™ para auxiliar consumidores a consultarem informações sobre fitoterápicos e suplementos, em relação à segurança e eficácia, baseado em evidências científicas.

Outra fonte de consulta online é o site do centro oncológico americano Memorial Sloan-Kettering Cancer Center “About Herbs, Botanicals and Other Products”, disponível também em aplicativo AboutHerbs, com informações sobre benefícios, interações medicamentosas, efeitos adversos.

Devido à escassez de evidências do uso na prática clínica na população com câncer, não há indicação de fitoterápicos nesses pacientes<sup>57</sup>. Os estudos clínicos são insuficientes e inconsistentes para recomendar fitoterápicos durante o tratamento do paciente com câncer.

#### **Existe recomendação para dietas alternativas no tratamento do câncer?**

*Não existe recomendação para indicação de dietas alternativas no tratamento do paciente com câncer, pois podem proporcionar alterações do estado nutricional e deficiência secundária de micronutrientes.*

**Nível de evidência: baixo**

A maioria dos pacientes com câncer, na esperança de melhorar a sobrevida e prevenir a recidiva da doença, recorrem ao uso de dietas alternativas e alimentos, tais como: alcalina, cetogênica, jejum intermitente, entre outras.

Dependendo da região e da cultura, sugestões dietéticas, muitas vezes complexas e contraditórias, são propostas como dietas anticâncer, porém não há dietas específicas conhecidas para curar o câncer ou prevenir a sua recorrência<sup>2</sup>.

Dietas alternativas podem proporcionar alterações do estado nutricional, uma vez que há a diminuição da variedade de alimentos e conseqüentemente menor oferta de alguns nutrientes. Danos específicos podem incluir deficiência secundária de micronutrientes, alterações da composição

corporal (diminuição de massa muscular) e aumento do risco de desnutrição<sup>12</sup>.

Os profissionais de saúde têm papel fundamental em aconselhar os pacientes a seguir recomendações nutricionais baseadas em evidências, de acordo com a condição clínica e o tratamento antineoplásico proposto<sup>207</sup>. As restrições dietéticas são uma causa potencial de desnutrição, em especial nos pacientes idosos, onde recomenda-se não utilizar restrições alimentares com a finalidade de melhorar a sobrevida, diminuição de efeitos colaterais ou maior resposta ao tratamento proposto<sup>12</sup>. Caso seja necessária a adoção desta prática, ela mesma deve ser realizada sempre com acompanhamento do médico e do nutricionista, com o objetivo de não prejudicar o estado nutricional e o tratamento antineoplásico.

## 14- Medicina integrativa

### Quais os benefícios ou as evidências científicas da medicina integrativa no paciente com câncer?

**Revisões sistemáticas para algumas práticas integrativas como meditação, yoga, musicoterapia, relaxamento, técnicas de gestão de estresse e massagem permitem concluir que há evidências suficientes na área sobre os benefícios destas práticas na melhora de determinados sintomas em pacientes com câncer.**

**Nível de evidência: moderado**

Medicina Integrativa é a prática da medicina que reafirma a importância da relação de parceria entre paciente e profissional da saúde. É direcionada ao indivíduo em sua totalidade, baseando-se em evidências e utilizando todas as abordagens terapêuticas adequadas para obter melhores resultados na saúde e no tratamento da doença<sup>208</sup>. Portanto, não deve ser confundida com o termo medicina alternativa que se refere ao uso de práticas ou técnicas de forma alternativa, em detrimento do tratamento convencional e que pode comprometer o prognóstico do paciente oncológico.

Especificamente na área da oncologia, de acordo com a mais recente definição, a oncologia integrativa tem como objetivos: otimizar a saúde, qualidade de vida e prognóstico durante todo o cuidado oncológico, empoderar o indivíduo na prevenção do câncer e a tornar-se participante ativo antes, durante e após o tratamento antineoplásico<sup>209</sup>.

Pesquisas nesta área evidenciam benefícios relacionados ao manejo de sintomas durante e após o tratamento oncológico, principalmente dor, ansiedade, depressão, alterações de humor, fadiga, distúrbios do sono<sup>210</sup>. O uso das terapias integrativas e complementares por pacientes por câncer pode

chegar a 69-83% nos principais centros de referência americanos como o MD Anderson Cancer Center e o Memorial Sloan-Kettering<sup>204</sup>.

O National Comprehensive Cancer Network - NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)<sup>211</sup>, em sua mais recente versão de 2019, inclui intervenções integrativas para controle de sintomas como:

- Dor: acupuntura, massagem, redução do estresse através do *mindfulness* - MBSR, técnicas de relaxamento, hipnose, apoio espiritual
- Náusea antecipatória: musicoterapia, acupuntura e yoga
- Fadiga: yoga e massagem
- Estresse: relaxamento, musicoterapia, arteterapia, dança, apoio espiritual

Em junho de 2018, pela primeira vez, a ASCO endossou a diretriz da Society of Integrative Oncology (SIO) com as evidências científicas sobre o uso de terapias integrativas em mulheres com câncer de mama durante o tratamento e pós-tratamento<sup>199</sup>. Através de revisões sistemáticas, foram classificadas as terapias/práticas integrativas e complementares mais indicadas de acordo com seu nível de evidência e aplicabilidade para este grupo específico de pacientes<sup>199</sup>. Dentre as práticas com maior nível de evidências temos:

- Meditação, musicoterapia, técnicas de manejo de estresse e yoga para ansiedade
- Meditação (MBSR), relaxamento, musicoterapia, yoga e massagem para depressão e alterações de humor

Importante lembrar que a busca por estas terapias está relacionada principalmente com o desejo do paciente de melhorar suas chances de cura, participar ativamente do processo e diminuir os efeitos colaterais do tratamento oncológico<sup>212</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa Incidência de Câncer no Brasil - Biênio 2018-2019. Vol. 1, Inca. 2018. 124 p.
2. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clin Nutr. 2017;36(1):11-48.
3. Prockmann S, Ruschel Freitas AH, Gonçalves Ferreira M, Kunradi Vieira FG, Kuerten de Salles R. Evaluation of diet acceptance by patients with haematological cancer during chemotherapeutic treatment. Nutr Hosp. 2015 Aug 1;32(2):779-84.
4. Arends J, Baracos V, Bertz H, Bozzetti F, Calder PC, Deutz NEP, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. Clin Nutr. 2017 Oct;36(5):1187-96.
5. Planas M, Álvarez-Hernández J, León-Sanz M, Celaya-Pérez S, Araujo K, García de Lorenzo A. Prevalence of hospital malnutrition in cancer patients: a sub-analysis of the PREDyCES® study. Support Care Cancer. 2016 Jan 23;24(1):429-35.
6. Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, Antoun S, Bozzetti F, Deans C, et al. Diagnostic Criteria for the Classification of Cancer-Associated Weight Loss. J Clin Oncol. 2015 Jan;33(1):90-9.
7. Li Y-F, Nie R-C, Wu T, Li S-M, Chen S, Wang W, et al. Prognostic Value of the Nutritional Risk Screening 2002 Scale in

- Metastatic Gastric Cancer: A Large-Scale Cohort Study. *J Cancer*. 2019;10(1):112–9.
8. Abbott J, Teleni L, McKavanagh D, Watson J, McCarthy AL, Isenring E. Patient-Generated Subjective Global Assessment Short Form (PG-SGA SF) is a valid screening tool in chemotherapy outpatients. *Support Care Cancer*. 2016 Sep 19;24(9):3883–7.
  9. Jager-Wittenaar H, Ottery FD. Assessing nutritional status in cancer: the role of the Patient-Generated Subjective Global Assessment. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2017 Sep;20(5):322–9.
  10. Paula S, Cunha T, Cabral E, Soares B, Maio R, Burgos G. Triagem Nutricional por meio do MUST no Paciente Oncológico em Radioterapia. *Rev Bras Cancerol*. 2016;62(1):27–34.
  11. Castillo-Martínez L, Castro-Eguiluz D, Copca-Mendoza ET, Pérez-Camargo DA, Reyes-Torres CA, Damasco-Ávila EA, et al. Nutritional Assessment Tools for the Identification of Malnutrition and Nutritional Risk Associated with Cancer Treatment. *Rev Inves Clin*. 2018 Jun 5;70(3):121–5.
  12. Volkert D, Beck AM, Cederholm T, Cruz-Jentoft A, Goisser S, Hooper L, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin Nutr*. 2019 Feb;38(1):10–47.
  13. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr*. 2017;36(3):623–50.
  14. Identifying patients at risk: ADA's definitions for nutrition screening and nutrition assessment. *J Am Diet Assoc*. 1994 Aug;94(8):838–9.
  15. Detsky A, McLaughlin, Baker J, Johnston N, Whittaker S, Mendelson R, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *J Parenter Enter Nutr*. 1987 Jan 25;11(1):8–13.
  16. Ottery FD. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. *Nutrition*. 1996 Jan;12(1 Suppl):S15–9.
  17. Gonzalez MC, Borges LR, Silveira DH, Assunção MC, Orlandi SP. Validação da versão em português da avaliação subjetiva global produzida pelo paciente. *Rev Bras Nutr Clínica*. 2010;102–8.
  18. (PG-SGA). AGS - P pelo D. Avaliação Global Subjetiva - Preenchida pelo Doente (PG-SGA). Traduzido, Adapt e validado para Popul Bras Scored Patient-Generated Subj Glob Assess PG-SGA (©FD Ottery, 2005, 2006, 2015). 2015;18-008 v.05.21.18.
  19. Norman K, Stobäus N, Pirlich M, Bösy-Westphal A. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis - Clinical relevance and applicability of impedance parameters. *Clin Nutr*. 2012 Dec;31(6):854–61.
  20. Ni Bhuachalla ÉB, Daly LE, Power DG, Cushen SJ, MacEneaney P, Ryan AM. Computed tomography diagnosed cachexia and sarcopenia in 725 oncology patients: is nutritional screening capturing hidden malnutrition? *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018 Apr;9(2):295–305.
  21. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2010;39(4):412–23.
  22. Ribaldo JM, Cella D, Hahn EA, Lloyd SR, Tchekmedyan NS, Von Roenn J, et al. Re-validation and shortening of the Functional Assessment of Anorexia/Cachexia Therapy (FAACT) questionnaire. *Qual Life Res*. 2000;9(10):1137–46.
  23. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Dues NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993 Mar 3;85(5):365–76.
  24. Stubbs RJ, Hughes DA, Johnstone AM, Rowley E, Reid C, Elia M, et al. The use of visual analogue scales to assess motivation to eat in human subjects: a review of their reliability and validity with an evaluation of new hand-held computerized systems for temporal tracking of appetite ratings. *Br J Nutr*. 2000 Oct;84(4):405–15.
  25. Toledo DO, Piovacari SMF, Horie LM, Matos LBN, Castro MG, Ceniccola GD, Corrêa FG, Giacomassi IWS, Barrêre APN, Campos LF, Verotti CCG, Matsuba CST, Gonçalves RC, Falcão H, Dib R, Lima TEC, Souza IAO, Gonzalez MC, Correia MID. Campanha "Diga não à desnutrição": 11 passos importantes para combater a desnutrição hospitalar. *BRASPEN J*. 2018;33(1):86–100.
  26. Huebner J, Marienfeld S, Abbenhardt C, Ulrich C, Muenstedt K, Micke O, et al. Counseling patients on cancer diets: a review of the literature and recommendations for clinical practice. *Anticancer Res*. 2014 Jan;34(1):39–48.
  27. Arends J, Baumann FT, Lampe H, Paul A. Was nehmen wir nicht (ausreichend) wahr? *Onkologie*. 2012;35(s5):12–20.
  28. McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: A decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treat Rev*. 2013 Aug;39(5):534–40.
  29. Pan H, Cai S, Ji J, Jiang Z, Liang H, Lin F, et al. The Impact of Nutritional Status, Nutritional Risk, and Nutritional Treatment on Clinical Outcome of 2248 Hospitalized Cancer Patients: A Multi-Center, Prospective Cohort Study in Chinese Teaching Hospitals. *Nutr Cancer*. 2013 Jan;65(1):62–70.
  30. Colloca G, Di Capua B, Bellieni A, Cesari M, Marzetti E, Valentini V, et al. Musculoskeletal aging, sarcopenia and cancer. *J Geriatr Oncol*. 2019 May;10(3):504–9.
  31. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011 May;12(5):489–95.
  32. Ryan AM, Power DG, Daly L, Cushen SJ, Ni Bhuachalla É, Prado CM. Cancer-associated malnutrition, cachexia and sarcopenia: the skeleton in the hospital closet 40 years later. *Proc Nutr Soc*. 2016 May 20;75(2):199–211.
  33. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31.
  34. Baracos VE, Mazurak VC, Bhullar AS. Cancer cachexia is defined by an ongoing loss of skeletal muscle mass. *Ann Palliat Med*. 2019;8(1):3–12.
  35. Anker SD, Coats AJS, Morley JE, Rosano G, Bernabei R, von Haehling S, et al. Muscle wasting disease: A proposal for a new disease classification. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2014;5(1):1–3.
  36. Fearon K, Evans WJ, Anker SD. Myopenia—a new universal term for muscle wasting. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2011 Mar;2(1):1–3.
  37. Williams GR, Deal AM, Muss HB, Weinberg MS, Sanoff HK, Nyrop KA, et al. Skeletal muscle measures and physical function in older adults with cancer: sarcopenia or myopenia? *Oncotarget*. 2017;8(20):33658–65.
  38. Martin L, Birdsell L, MacDonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, et al. Cancer Cachexia in the Age of Obesity: Skeletal Muscle Depletion Is a Powerful Prognostic Factor, Independent of Body Mass Index. *J Clin Oncol*. 2013 Apr 20;31(12):1539–47.
  39. Caan BJ, Meyerhardt JA, Kroenke CH, Alexeeff S, Xiao J, Weltzien E, et al. Explaining the Obesity Paradox: The Association between Body Composition and Colorectal Cancer Survival (C-SCANS Study). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017 Jul;26(7):1008–15.
  40. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2008 Jul;9(7):629–35.
  41. Derstine BA, Holcombe SA, Ross BE, Wang NC, Su GL, Wang SC. Skeletal muscle cutoff values for sarcopenia diagnosis using T10 to L5 measurements in a healthy US population. *Sci Rep*. 2018 Dec 27;8(1):11369.
  42. van der Werf A, Langius JAE, de van der Schueren MAE, Nurmohamed SA, van der Pant KAMI, Blauwhoff-Busker molen S, et al. Percentiles for skeletal muscle index, area and radiation attenuation based on computed tomography imaging in a healthy Caucasian population. *Eur J Clin Nutr*. 2018 Feb 15;72(2):288–96.
  43. Barbosa-Silva TG, Bielemann RM, Gonzalez MC, Menezes AMB. Prevalence of sarcopenia among community-dwelling elderly of a medium-sized South American city: Results of the COMO VAI? Study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7(2):136–43.
  44. Gonzalez MC, Barbosa-Silva TG, Heymsfield SB. Bioelectrical impedance analysis in the assessment of sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2018 Jun;1.
  45. Gonzalez MC, Orlandi SP, Santos LP, Barros AJD. Body composition using bioelectrical impedance: Development and validation of a predictive equation for fat-free mass in a middle-income country. *Clin Nutr*. 2018 Sep;
  46. Janssen I. Skeletal Muscle Cutpoints Associated with Elevated Physical Disability Risk in Older Men and Women. *Am J Epidemiol*. 2004 Feb 15;159(4):413–21.
  47. Gonzalez MC, Barbosa-Silva TG, Bielemann RM, Gallagher D, Heymsfield SB. Phase angle and its determinants in healthy

- subjects: influence of body composition. *Am J Clin Nutr.* 2016 Mar 1;103(3):712–6.
48. Bourgeois B, Fan B, Johannsen N, Gonzalez MC, Ng BK, Sommer MJ, et al. Improved strength prediction combining clinically available measures of skeletal muscle mass and quality. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2019 Feb;10(1):84–94.
  49. Barbosa-Silva TG, Menezes AMB, Bielemann RM, Malmstrom TK, Gonzalez MC. Enhancing SARC-F: Improving Sarcopenia Screening in the Clinical Practice. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17(12):1136–41.
  50. West H (Jack), Jin JO. Performance Status in Patients With Cancer. *JAMA Oncol.* 2015 Oct 1;1(7):998.
  51. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982 Dec;5(6):649–55.
  52. Maione P, Perrone F, Gallo C, Manzione L, Piantedosi F, Barbera S, et al. Pretreatment Quality of Life and Functional Status Assessment Significantly Predict Survival of Elderly Patients With Advanced Non—Small-Cell Lung Cancer Receiving Chemotherapy: A Prognostic Analysis of the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly S. *J Clin Oncol.* 2005 Oct;23(28):6865–72.
  53. Ponzetto M, Maero B, Maina P, Rosato R, Ciccone G, Merletti F, et al. Risk Factors for Early and Late Mortality in Hospitalized Older Patients: The Continuing Importance of Functional Status. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2003 Nov 1;58(11):M1049–54.
  54. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol.* 1994 Mar;49(2):M85–94.
  55. Perera S, Studenski S, Chandler JM, Guralnik JM. Magnitude and Patterns of Decline in Health and Function in 1 Year Affect Subsequent 5-Year Survival. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005 Jul 1;60(7):894–900.
  56. Ries LAG, Harkins D, Krapcho M et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2003. *Natl Cancer Inst.* 2006;
  57. INCA. Consenso Nacional de Nutrição Oncológica 2ª Edição. Vol. II, Consenso Nacional de Nutrição Oncológica. 2016. 186 p.
  58. Purcell SA, Elliott SA, Baracos VE, Chu QSC, Prado CM. Key determinants of energy expenditure in cancer and implications for clinical practice. *Eur J Clin Nutr.* 2016 Nov 8;70(11):1230–8.
  59. Oshima T, Berger MM, De Waele E, Guttormsen AB, Heidegger C-P, Hiesmayr M, et al. Indirect calorimetry in nutritional therapy. A position paper by the ICALIC study group. *Clin Nutr.* 2017 Jun;36(3):651–62.
  60. Nguyen TYV, Batterham MJ, Edwards C. Comparison of Resting Energy Expenditure Between Cancer Subjects and Healthy Controls: A Meta-Analysis. *Nutr Cancer.* 2016 Apr 2;68(3):374–87.
  61. Deutz NEP, Bauer JM, Barazzoni R, Biolo G, Boirie Y, Bosy-Westphal A, et al. Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: Recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clin Nutr.* 2014 Dec;33(6):929–36.
  62. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE, et al. Evidence-Based Recommendations for Optimal Dietary Protein Intake in Older People: A Position Paper From the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc.* 2013 Aug;14(8):542–59.
  63. Cawood AL, Elia M, Stratton RJ. Systematic review and meta-analysis of the effects of high protein oral nutritional supplements. *Ageing Res Rev.* 2012 Apr;11(2):278–96.
  64. Nitenberg G, Raynard B. Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2000 Jun;34(3):137–68.
  65. Barrera R. Nutritional Support in Cancer Patients. *JPEN J Parenter Enter Nutr.* 2002 Sep 11;26(5\_suppl):S63–71.
  66. Baracos VE. Meeting the Amino Acid Requirements for Protein Anabolism in Cancer Cachexia. In: *Cachexia and Wasting: A Modern Approach.* 2007.
  67. Guadagni M, Biolo G. Effects of inflammation and/or inactivity on the need for dietary protein. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care.* 2009.
  68. Martin WF, Armstrong LE, Rodriguez NR. Dietary protein intake and renal function. In: *Clinical Nutrition: The Interface Between Metabolism, Diet, and Disease.* 2013.
  69. Baldwin C, Spiro A, Ahern R, Emery PW. Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(5):371–85.
  70. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação Geral de Gestão Assistencial. Hospital do Câncer I. Serviço de Nutrição e Dietética. MINISTÉRIO DA SAÚDE Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) Volume II 2ª Edição revista, ampliada e atualizada. Vol. II. 2016. 41–49 p.
  71. Isenring EA, Bauer JD, Capra S. Nutrition Support Using the American Dietetic Association Medical Nutrition Therapy Protocol for Radiation Oncology Patients Improves Dietary Intake Compared with Standard Practice. *J Am Diet Assoc.* 2007;
  72. Corry J, Poon W, McPhee N, Milner AD, Cruickshank D, Porceddu S V., et al. Randomized study of percutaneous endoscopic gastrostomy versus nasogastric tubes for enteral feeding in head and neck cancer patients treated with (chemo)radiation. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2008;
  73. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME. Impact of nutrition on outcome: A prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Head Neck.* 2005;
  74. Nugent B, Parker MJ, McIntyre IA. Nasogastric tube feeding and percutaneous endoscopic gastrostomy tube feeding in patients with head and neck cancer. *J Hum Nutr Diet.* 2010;
  75. Gellrich NC, Handschel J, Holtmann H, Krüskemper G. Oral cancer malnutrition impacts weight and quality of life. *Nutrients.* 2015;
  76. Crowder SL, Douglas KG, Yanina Pepino M, Sarma KP, Arthur AE. Nutrition impact symptoms and associated outcomes in post-chemoradiotherapy head and neck cancer survivors: a systematic review. *Journal of Cancer Survivorship.* 2018.
  77. Cereda E, Cappello S, Colombo S, Klersy C, Imarisio I, Turri A, et al. Nutritional counseling with or without systematic use of oral nutritional supplements in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2018;
  78. Talwar B, Donnelly R, Skelly R, Donaldson M. Nutritional management in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol.* 2016 May;130(S2):S32–40.
  79. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr.* 2017;
  80. Bozzetti F, Santarpia L, Pironi L, Thul P, Klek S, Gavazzi C, et al. The prognosis of incurable cachectic cancer patients on home parenteral nutrition: A multi-centre observational study with prospective follow-up of 414 patients. *Ann Oncol.* 2014;
  81. Brennan MF, Pisters PWT, Posner M, Quesada O, Shike M. A prospective randomized trial of total parenteral nutrition after major pancreatic resection for malignancy. In: *Annals of Surgery.* 1994.
  82. Scolapio JS, Ukleja A, Burnes JU, Kelly DG. Outcome of patients with radiation enteritis treated with home parenteral nutrition. *Am J Gastroenterol.* 2002;
  83. Bourdel-Marchasson I, Blanc-Bisson C, Doussau A, Germain C, Blanc JF, Dauba J, et al. Nutritional advice in older patients at risk of malnutrition during treatment for chemotherapy: A two-year randomized controlled trial. *PLoS One.* 2014;
  84. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME. Dietary counseling improves patient outcomes: A prospective, randomized, controlled trial in colorectal cancer patients undergoing radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2005;
  85. Langius JAE, Zandbergen MC, Eerenstein SEJ, van Tulder MW, Leemans CR, Kramer MHH, et al. Effect of nutritional interventions on nutritional status, quality of life and mortality in patients with head and neck cancer receiving (chemo)radiotherapy: A systematic review. *Clinical Nutrition.* 2013.
  86. Chow R, Bruera E, Chiu L, Chow S, Chiu N, Lam H, et al. Enteral and parenteral nutrition in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med.* 2016;5(1):30–41.
  87. Marin Caro MM, Laviano A, Pichard C. Nutritional intervention and quality of life in adult oncology patients. *Clin Nutr.* 2007 Jun;26(3):289–301.
  88. Ravasco P. Nutritional approaches in cancer: Relevance of individualized counseling and supplementation. *Nutrition.* 2015 Apr;31(4):603–4.
  89. Ackerman D, Laszlo M, Provisor A, Yu A. Nutrition Management for the Head and Neck Cancer Patient. In: *Multidisciplinary Care of the Head and Neck Cancer Patient Cancer Treatment and Research.* 174th ed. 2018. p. 187–208.

90. Gianotti L, Braga M, Vignali A, Balzano G, Zerbi A, Bisagni P, et al. Effect of route of delivery and formulation of postoperative nutritional support in patients undergoing major operations for malignant neoplasms. *Arch Surg.* 1997 Nov;132(11):1222-30.
91. Braga M, Gianotti L, Radaelli G, Vignali A, Mari G, Gentilini O, et al. Perioperative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery: results of a randomized double-blind phase 3 trial. *Arch Surg.* 1999 Apr;134(4):428-33.
92. Waitzberg DL, Saito H, Plank LD, Jamieson GG, Jagannath P, Hwang T-L, et al. Postsurgical Infections are Reduced with Specialized Nutrition Support. *World J Surg.* 2006 Aug 16;30(8):1592-604.
93. Drover JW, Dhaliwal R, Weitzel L, Wischmeyer PE, Ochoa JB, Heyland DK. Perioperative Use of Arginine-supplemented Diets: A Systematic Review of the Evidence. *J Am Coll Surg.* 2011 Mar;212(3):385-399.e1.
94. Marimuthu K, Varadhan KK, Ljungqvist O, Lobo DN. A Meta-Analysis of the Effect of Combinations of Immune Modulating Nutrients on Outcome in Patients Undergoing Major Open Gastrointestinal Surgery. *Ann Surg.* 2012 Jun;255(6):1060-8.
95. Wong CS, Aly EH. The effects of enteral immunonutrition in upper gastrointestinal surgery: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2016 May;29:137-50.
96. Stableforth WD, Thomas S, Lewis SJ. A systematic review of the role of immunonutrition in patients undergoing surgery for head and neck cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2009 Feb;38(2):103-10.
97. Manzanares Campillo M del C, Martín Fernández J, Amo Salas M, Casanova Rituerto D. A randomized controlled trial of preoperative oral immunonutrition in patients undergoing surgery for colorectal cancer: hospital stay and health care costs. *Cir Cir.* 2017 Sep;85(5):393-400.
98. Braga M, Gianotti L, Vignali A, Carlo V Di. Preoperative oral arginine and n-3 fatty acid supplementation improves the immunometabolic host response and outcome after colorectal resection for cancer. *Surgery.* 2002 Nov;132(5):805-14. 99. Zhang Y, Gu Y, Guo T, Li Y, Cai H. Perioperative immunonutrition for gastrointestinal cancer: a systematic review of randomized controlled trials. *Surg Oncol.* 2012 Jun;21(2):e87-95.
100. McClave SA, Kozar R, Martindale RG, Heyland DK, Braga M, Carli F, et al. Summary Points and Consensus Recommendations From the North American Surgical Nutrition Summit. *JPEN J Parenter Enter Nutr.* 2013 Sep 5;37(5\_suppl):99S-105S.
101. Song G-M, Tian X, Zhang L, Ou Y-X, Yi L-J, Shuai T, et al. Immunonutrition Support for Patients Undergoing Surgery for Gastrointestinal Malignancy: Preoperative, Postoperative, or Perioperative? A Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore).* 2015 Jul;94(29):e1225.
102. Osland E, Hossain MB, Khan S, Memon MA. Effect of Timing of Pharmacconutrition (Immunonutrition) Administration on Outcomes of Elective Surgery for Gastrointestinal Malignancies. *JPEN J Parenter Enter Nutr.* 2014 Jan 14;38(1):53-69.
103. Hegazi RA, Hustead DS, Evans DC. Preoperative Standard Oral Nutrition Supplements vs Immunonutrition: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Surg.* 2014 Nov;219(5):1078-87.
104. Bruns ERJ, Argillander TE, Van Den Heuvel B, Buskens CJ, Van Duijvendijk P, Winkels RM, et al. Oral Nutrition as a Form of Pre-Operative Enhancement in Patients Undergoing Surgery for Colorectal Cancer: A Systematic Review. *Surg Infect (Larchmt).* 2018 Jan;19(1):1-10.
105. Ida S, Hiki N, Cho H, Sakamaki K, Ito S, Fujitani K, et al. Randomized clinical trial comparing standard diet with perioperative oral immunonutrition in total gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg.* 2017 Mar;104(4):377-83.
106. Mudge LA, Watson DI, Smithers BM, Isenring EA, Smith L, Jamieson GG. Multicentre factorial randomized clinical trial of perioperative immunonutrition versus standard nutrition for patients undergoing surgical resection of oesophageal cancer. *Br J Surg.* 2018 Sep;105(10):1262-72.
107. Moya P, Soriano-Irigaray L, Ramirez JM, Garcea A, Blasco O, Blanco FJ, et al. Perioperative Standard Oral Nutrition Supplements Versus Immunonutrition in Patients Undergoing Colorectal Resection in an Enhanced Recovery (ERAS) Protocol. *Medicine (Baltimore).* 2016 May;95(21):e3704.
108. Qiang H, Hang L, Shui SY. The curative effect of early use of enteral immunonutrition in postoperative gastric cancer: a meta-analysis. *Minerva Gastroenterol Dietol e dietol.* 2017 Sep;63(3):285-92.
109. Yildiz Sy, Yazicioğlu MB, Tiryaki Ç, Çiftçi A, Boyacıoğlu Z, Özyıld, et al. The effect of enteral immunonutrition in upper gastrointestinal surgery for cancer: a prospective study. *Turk J Med Sci.* 2016;46:393-400.
110. Braga M, Gianotti L, Nespoli L, Radaelli G, Di Carlo V. Nutritional approach in malnourished surgical patients: a prospective randomized study. *Arch Surg.* 2002 Feb;137(2):174-80.
111. Braga M, Gianotti L. Preoperative Immunonutrition: Cost-Benefit Analysis. *JPEN J Parenter Enter Nutr.* 2005 Jan 11;29(1\_suppl):S57-61.
112. Chevrou-Séverac H, Pinget C, Cerantola Y, Demartines N, Wasserfallen J-B, Schäfer M. Cost-effectiveness analysis of immune-modulating nutritional support for gastrointestinal cancer patients. *Clin Nutr.* 2014 Aug;33(4):649-54.
113. Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, Nygren J, Demartines N, Francis N, et al. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations: 2018. *World J Surg.* 2019 Mar 13;43(3):659-95.
114. Low DE, Allum W, De Manzoni G, Ferri L, Immanuel A, Kuppusamy M, et al. Guidelines for Perioperative Care in Esophagectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations. *World J Surg.* 2019 Feb 1;43(2):299-330.
115. de-Aguilar-Nascimento JE, Salomão AB, Waitzberg DL, Dock-Nascimento DB, Correa MITD, Campos ACL, et al. ACERTO guidelines of perioperative nutritional interventions in elective general surgery. *Rev Col Bras Cir.* 2017;44(6):633-48.
116. Fumagalli Romario U, Weindelmayer J, Coratti A, Cossu A, Gianotti L, Rausei S, et al. Enhanced recovery after surgery in gastric cancer: which are the main achievements from the Italian experience? *Updates Surg.* 2018 Jun 9;70(2):257-64.
117. Tweed T, van Eijden Y, Tegels J, Brenkman H, Ruurda J, van Hillegersberg R, et al. Safety and efficacy of early oral feeding for enhanced recovery following gastrectomy for gastric cancer: A systematic review. *Surg Oncol.* 2019 Mar;28:88-95.
118. Lopes LP, Menezes TM, Toledo DO, De-Oliveira ATT, Longatto-Filho A, Nascimento JE de A. Early oral feeding post-upper gastrointestinal tract resection and primary anastomosis in oncology. *Arq Bras Cir Dig.* 2018 Jun 21;31(1).
119. da Costa HCBAL, Santos RL, de Aguilar-Nascimento JE. Clinical outcome before and after the implementation of the ACERTO protocol. *Rev Col Bras Cir.* 2013;40(3):174-9.
120. Peixe-Machado PA, de Oliveira BD, Dock-Nascimento DB, de Aguilar-Nascimento JE. Shrinking preoperative fast time with maltodextrin and protein hydrolysate in gastrointestinal resections due to cancer. *Nutrition.* 2013 Jul;29(7-8):1054-9.
121. Bruna Esteban M, Vorwald P, Ortega Lucea S, Ramirez Rodríguez JM. Rehabilitación multimodal en la cirugía de resección gástrica. *Cir Esp.* 2017 Feb;95(2):73-82.
122. Wee IJY, Syn NL-X, Shabbir A, Kim G, So JBY. Enhanced recovery versus conventional care in gastric cancer surgery: a meta-analysis of randomized and non-randomized controlled trials. *Gastric Cancer.* 2019 May 25;22(3):423-34.
123. Ni X, Jia D, Chen Y, Wang L, Suo J. Is the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Program Effective and Safe in Laparoscopic Colorectal Cancer Surgery? A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Gastrointest Surg.* 2019 Mar 11;
124. Agarwal R, Rajanbabu A, P V N, Goel G, Madhusudanan L, U G U. A prospective study evaluating the impact of implementing the ERAS protocol on patients undergoing surgery for advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2019 Jan 4;29(3):605-12.
125. de las Peñas R, Majem M, Perez-Altozano J, Virizuola JA, Cancer E, Diz P, et al. SEOM clinical guidelines on nutrition in cancer patients (2018). *Clin Transl Oncol.* 2019 Jan 8;21(1):87-93.
126. Sheth CH, Sharp S, Walters ER. Enteral feeding in head and neck cancer patients at a UK cancer centre. *J Hum Nutr Diet.* 2013 Oct;26(5):421-8.
127. Marinella MA. Refeeding syndrome: an important aspect of supportive oncology. *J Support Oncol.* 2009;7(1):11-6.
128. Marinella MA. The Refeeding Syndrome and Hypophosphatemia. *Nutr Rev.* 2003 Sep 1;61(9):320-3.

129. Pourhassan M, Cuvelier I, Gehrke I, Marburger C, Modreker MK, Volkert D, et al. Prevalence of Risk Factors for the Refeeding Syndrome in Older Hospitalized Patients. *J Nutr Heal Aging*. 2018 Mar 8;22(3):321–7.
130. Crook M., Hally V, Panteli J. The importance of the refeeding syndrome. *Nutrition*. 2001 Jul;17(7–8):632–7.
131. Aubry E, Friedli N, Schuetz P, Stanga Z. Refeeding syndrome in the frail elderly population: prevention, diagnosis and management. *Clin Exp Gastroenterol*. 2018 Jul; Volume 11:255–64.
132. Rasmussen SO, Kristensen MB, Wessel I, Andersen JR. Incidence and Risk Factors of Refeeding Syndrome in Head and Neck Cancer Patients-An Observational Study. *Nutr Cancer*. 2016;68(8):1320–9.
133. Friedli N, Stanga Z, Sobotka L, Culkin A, Kondrup J, Laviano A, et al. Revisiting the refeeding syndrome: Results of a systematic review. *Nutrition*. 2017 Mar;35:151–60.
134. van Zanten ARH. Changing paradigms in metabolic support and nutrition therapy during critical illness. *Curr Opin Crit Care*. 2018 Aug;24(4):223–7.
135. Olthof LE, Koekkoek WACK, van Setten C, Kars JCN, van Bloklant D, van Zanten ARH. Impact of caloric intake in critically ill patients with, and without, refeeding syndrome: A retrospective study. *Clin Nutr*. 2018 Oct;37(5):1609–17.
136. Fernández López MT. Incidencia de hipofosfatemia en pacientes ingresados no críticos con nutrición enteral. *Nutr Hosp*. 2017 Jul 28;34(4):761-6.
137. Kaderbay A, Atallah I, Fontaine E, Chobert-Bakouline M, Schmitt S, Mitariu P, et al. Malnutrition and refeeding syndrome prevention in head and neck cancer patients: from theory to clinical application. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018 May 22;275(5):1049–58.
138. NICE. Nutrition Support for Adults Oral Nutrition Support, Enteral Tube Feeding and Parenteral Nutrition METHODS, EVIDENCE & GUIDANCE [Internet]. Vol. 1, National Collaborating Centre for Acute Care. 2006. 1–176 p.
139. Gwin JA, Maki KC, Alwattar AY, Leidy HJ. Examination of Protein Quantity and Protein Distribution across the Day on Ad Libitum Carbohydrate and Fat Intake in Overweight Women. *Curr Dev Nutr*. 2017 Dec;1(12):e001933.
140. Schoenfeld BJ, Aragon AA. How much protein can the body use in a single meal for muscle-building? Implications for daily protein distribution. *J Int Soc Sports Nutr*. 2018;15(1):4–9.
141. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, Arai H, Kritchevsky SB, Guralnik J, et al. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): Screening, Diagnosis and Management. *J Nutr Heal Aging*. 2018 Dec 22;22(10):1148–61.
142. May PE, Barber A, D'Olimpio JT, Hourihane A, Abumrad NN. Reversal of cancer-related wasting using oral supplementation with a combination of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, arginine, and glutamine. *Am J Surg*. 2002 Apr;183(4):471–9.
143. Berk L, James J, Schwartz A, Hug E, Mahadevan A, Samuels M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a  $\beta$ -hydroxyl  $\beta$ -methyl butyrate, glutamine, and arginine mixture for the treatment of cancer cachexia (RTOG 0122). *Support Care Cancer*. 2008 Oct 22;16(10):1179–88.
144. Deutz NEP, Safar A, Schutzler S, Memelink R, Ferrando A, Spencer H, et al. Muscle protein synthesis in cancer patients can be stimulated with a specially formulated medical food. *Clin Nutr*. 2011 Dec;30(6):759–68.
145. Engelen MPKJ, Safar AM, Bartter T, Koeman F, Deutz NEP. High anabolic potential of essential amino acid mixtures in advanced nonsmall cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26(9):1960–6.
146. Kuhn KS, Muscaritoli M, Wischmeyer P, Stehle P. Glutamine as indispensable nutrient in oncology: experimental and clinical evidence. *Eur J Nutr*. 2010 Jun 21;49(4):197–210.
147. Vazeille C, Jouinot A, Durand J-P, Neveux N, Boudou-Rouquette P, Huillard O, et al. Relation between hypermetabolism, cachexia, and survival in cancer patients: a prospective study in 390 cancer patients before initiation of anticancer therapy. *Am J Clin Nutr*. 2017 May;105(5):1139–47.
148. de Aguiar Pastore Silva J, Emilia de Souza Fabre M, Waitzberg DL. Omega-3 supplements for patients in chemotherapy and/or radiotherapy: A systematic review. *Clin Nutr*. 2015 Jun;34(3):359–66.
149. Mochamat, Cuhls H, Marinova M, Kaasa S, Stieber C, Conrad R, et al. A systematic review on the role of vitamins, minerals, proteins, and other supplements for the treatment of cachexia in cancer: a European Palliative Care Research Centre cachexia project. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2017.
150. Amamou T, Normandin E, Pouliot J, Dionne IJ, Brochu M, Riesco E. Effect of a high-protein energy-restricted diet combined with resistance training on metabolic profile in older individuals with metabolic impairments. *J Nutr Heal Aging*. 2017 Jan 17;21(1):67–74.
151. Hopkins BD, Goncalves MD, Cantley LC. Obesity and Cancer Mechanisms: Cancer Metabolism. *J Clin Oncol*. 2016;34(35):4277–83.
152. Al-Nimr RI. Optimal Protein Intake during Weight Loss Interventions in Older Adults with Obesity. *J Nutr Gerontol Geriatr*. 2019 Jan 2;38(1):50–68.
153. Barazzoni R, Bischoff S, Boirie Y, Busetto L, Cederholm T, Dicker D, et al. Sarcopenic Obesity: Time to Meet the Challenge. *Obes Facts*. 2018;11(4):294–305.
154. Wong PW, Enriquez A, Barrera R. Nutritional support in critically ill patients with cancer. *Crit Care Clin*. 2001 Jul;17(3):743–67.
155. Lach K, Peterson SJ. Nutrition Support for Critically Ill Patients With Cancer. *Nutr Clin Pract*. 2017 Oct 20;32(5):578–86.
156. Castro MG etl. Guideline brasileiro de nutrição em UTI DITEN Braspen J 2018. *BRASPEN J*. 2018;33(Supl 1):2–36.
157. POWERS SK, LYNCH GS, MURPHY KT, REID MB, ZIJDEWIND I. Disease-Induced Skeletal Muscle Atrophy and Fatigue. *Medi Sci Sport Exerc*. 2016 Nov;48(11):2307–19.
158. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*. 2019 Feb;38(1):48–79.
159. (Kristine) Koekkoek W, Panteleon V, van Zanten AR. Current evidence on  $\omega$ -3 fatty acids in enteral nutrition in the critically ill: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2019 Mar;59:56–68.
160. Druml C, Ballmer PE, Druml W, Oehmichen F, Shenkin A, Singer P, et al. ESPEN guideline on ethical aspects of artificial nutrition and hydration. *Clin Nutr*. 2016;1–12.
161. Volkert D, Chourdakis M, Faxen-Irving G, Frühwald T, Landi F, Suominen MH, et al. ESPEN guidelines on nutrition in dementia. *Clin Nutr*. 2015 Dec;34(6):1052–73.
162. Brody H, Hermer LD, Scott LD, Grumbles LL, Kutac JE, McCommon SD. Artificial nutrition and hydration: The evolution of ethics, evidence, and policy. *J Gen Intern Med*. 2011;26(9):1053–8.
163. August DA, Huhmann MB. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition Support Therapy During Adult Anticancer Treatment and in Hematopoietic Cell Transplantation. *JPEN J Parenter Enter Nutr*. 2009 Sep 27;33(5):472–500.
164. Hui D, Dev R, Bruera E. The Last Days of Life: Symptom Burden and Impact on Nutrition and Hydration in Cancer Patients. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2015;9(4):37–54.
165. Good P, Richard R, Syrmis W, Jenkins-Marsh S SJ. Medically assisted nutrition for palliative care in adult patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(4):1–21.
166. Seguy D, Duhamel A, Rejeb M Ben, Gomez E, Buhl ND, Bruno B, et al. Better Outcome of Patients Undergoing Enteral Tube Feeding After Myeloablative Conditioning for Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Transplant J*. 2012 Aug;94(3):287–94.
167. Guiéze R, Lemal R, Cabrespine A, Hermet E, Tournilhac O, Combal C, et al. Enteral versus parenteral nutritional support in allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *Clin Nutr*. 2014 Jun;33(3):533-8.
168. Tomblyn MB, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2009 Oct;15(10):1143–238.
169. Trifilio S, Helenowski I, Giel M, Gobel B, Pi J, Greenberg D, et al. Questioning the Role of a Neutropenic Diet following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2012 Sep;18(9):1385–90.
170. Sonbol MB, Firwana B, Diab M, Zarzour A, Witzig TE. The Effect of a Neutropenic Diet on Infection and Mortality Rates in Cancer Patients: A Meta-Analysis. *Nutr Cancer*. 2015 Nov 17;67(8):1232–40.
171. Gonçalves SEAB, Ribeiro AAF, Hirose EY, Santos FP de S, Ferreira FM, Koch L de OM, et al. Brazilian Nutritional Consensus in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Elderly. *Einstein (São Paulo)*. 2019 May 14;17(2).

172. Gauvreau JM, Lensen P, Cheney CL, Aker SN, Hutchinson ML, Barale K V. Nutritional management of patients with intestinal graft-versus-host disease. *J Am Diet Assoc.* 1981 Dec;79(6):673-7.
173. Lensen P, Bruemmer B, Aker SN, McDonald GB. Nutrient support in hematopoietic cell transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 25(4):219-28.
174. Imataki O, Nakatani S, Hasegawa T, Kondo M, Ichihashi K, Araki M, et al. Nutritional support for patients suffering from intestinal graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol.* 2006 Oct;81(10):747-52.
175. Crowther M, Avenell A, Culligan DJ. Systematic review and meta-analyses of studies of glutamine supplementation in haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transpl.* 2009 Oct 9;44(7):413-25.
176. Thomsen M, Vitetta L. Adjunctive Treatments for the Prevention of Chemotherapy- and Radiotherapy-Induced Mucositis. *Integr Cancer Ther.* 2018 Dec 23;17(4):1027-47.
177. Huang C-J, Huang M-Y, Fang P-T, Chen F, Wang Y-T, Chen C-H, et al. Randomized double-blind, placebo-controlled trial evaluating oral glutamine on radiation-induced oral mucositis and dermatitis in head and neck cancer patients. *Am J Clin Nutr.* 2019 Mar 1;109(3):606-14.
178. Lopez-Vaquero D, Gutierrez-Bayard L, Rodriguez-Ruiz J-A, Saldaña-Valderas M, Infante-Cossio P. Double-blind randomized study of oral glutamine on the management of radio/chemotherapy-induced mucositis and dermatitis in head and neck cancer. *Mol Clin Oncol.* 2017 Jun;6(6):931-6.
179. Lalla R V, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer.* 2014 May 15;120(10):1453-61.
180. Gul K, Mehmet K, Meryem A. The effects of oral glutamine on clinical and survival outcomes of non-small cell lung cancer patients treated with chemoradiotherapy. *Clin Nutr.* 2017 Aug;36(4):1022-8.
181. Javanmard A, Ashtari S, Sabet B, Davoodi SH, Rostami-Nejad M, Esmaeil Akbari M, et al. Probiotics and their role in gastrointestinal cancers prevention and treatment; an overview. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2018;11(4):284-95.
182. Vivarelli S, Salemi R, Candido S, Falzone L, Santagati M, Stefani S, et al. Gut Microbiota and Cancer: From Pathogenesis to Therapy. *Cancers (Basel).* 2019 Jan 3;11(1):38.
183. Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, Herrstedt J. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol.* 2015 Sep;26(suppl 5):v139-51.
184. Wardill HR, Van Sebillle YZA, Ciorba MA, Bowen JM. Prophylactic probiotics for cancer therapy-induced diarrhoea. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2018 Mar;12(2):187-97.
185. Ouyang X, Li Q, Shi M, Niu D, Song W, Nian Q, et al. Probiotics for preventing postoperative infection in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Color Dis.* 2019 Mar 11;34(3):459-69.
186. Volpato M, Hull MA. Omega-3 polyunsaturated fatty acids as adjuvant therapy of colorectal cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2018 Sep 3;37(2-3):545-55.
187. Yu J, Liu L, Zhang Y, Wei J, Yang F. Effects of omega-3 fatty acids on patients undergoing surgery for gastrointestinal malignancy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2017 Dec 14;17(1):271.
188. Nabavi SF, Bilotto S, Russo GL, Orhan IE, Habtemariam S, Daglia M, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cancer: lessons learned from clinical trials. *Cancer Metastasis Rev.* 2015 Sep;34(3):359-80.
189. Mattox TW. Cancer Cachexia: Cause, Diagnosis, and Treatment. *Nutr Clin Pr.* 2017 Oct 21;32(5):599-606.
190. Childs DS, Jatoi A. A hunger for hunger: a review of palliative therapies for cancer-associated anorexia. *Ann Palliat Med.* 2019 Jan;8(1):50-8.
191. Laviano A, Koverech A, Seelaender M. Assessing pathophysiology of cancer anorexia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2017 Sep;20(5):340-5.
192. Del Fabbro E. Combination therapy in cachexia. *Ann Palliat Med.* 2019 Jan;8(1):59-66.
193. Ruiz Garcia V, López-Briz E, Carbonell Sanchis R, Gonzalez Perales JL, Bort-Martí S. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Mar 28;3.
194. Harrison ME, Norris ML, Robinson A, Spettigue W, Morrissey M, Isserlin L. Use of cyproheptadine to stimulate appetite and body weight gain: A systematic review. *Appetite.* 2019 Jun;137:62-72.
195. Okamoto H, Shono K, Nozaki-Taguchi N. Low-dose of olanzapine has ameliorating effects on cancer-related anorexia. *Cancer Manag Res.* 2019 Mar; Volume 11:2233-9.
196. Nishie K, Yamamoto S, Nagata C, Koizumi T, Hanaoka M. Anamorelin for advanced non-small-cell lung cancer with cachexia: Systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer.* 2017 Oct;112:25-34.
197. Advani SM, Advani PG, VonVille HM, Jafri SH. Pharmacological management of cachexia in adult cancer patients: a systematic review of clinical trials. *BMC Cancer.* 2018 Dec 27;18(1):1174.
198. Rossi E, Di Stefano M, Firenzoli F, Monechi M, Baccetti S. Add-On Complementary Medicine in Cancer Care: Evidence in Literature and Experiences of Integration. *Medicines.* 2017;
199. Lyman GH, Greenlee H, Bohlke K, Bao T, DeMichele AM, Deng GE, et al. Integrative therapies during and after breast cancer treatment: ASCO endorsement of the SIO clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2018;36(25):2647-55.
200. ÖZDEMİR A, ABA YA. Cancer and Cam (Complementary and Alternative Medicine) Paradox. *Int J Heal Serv Res Policy.* 2017;1(2):28-35.
201. WHO | WHO traditional medicine strategy: 2014-2023. WHO. 2015;
202. Alsanad SM, Howard RL, Williamson EM. An assessment of the impact of herb-drug combinations used by cancer patients. *BMC Complement Altern Med.* 2016 Dec 18;16(1):393.
203. Davis EL, Oh B, Butow PN, Mullan BA, Clarke S. Cancer Patient Disclosure and Patient-Doctor Communication of Complementary and Alternative Medicine Use: A Systematic Review. *Oncologist.* 2012 Nov;17(11):1475-81.
204. Cassileth BR, Deng G. Complementary and Alternative Therapies for Cancer. *Oncologist.* 2004;9:80-9.
205. Lee RT, Barbo A, Lopez G, Melhem-Bertrandt A, Lin H, Olopade OI, et al. National Survey of US Oncologists' Knowledge, Attitudes, and Practice Patterns Regarding Herb and Supplement Use by Patients With Cancer. *J Clin Oncol.* 2014 Dec 20;32(36):4095-101.
206. Deng G, Cassileth BR. Integrative oncology: complementary therapies for pain, anxiety, and mood disturbance. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(2):109-16.
207. Zick SM, Snyder D, Abrams DI. Pros and Cons of Dietary Strategies Popular Among Cancer Patients. *Oncology (Williston Park).* 2018;
208. Lima PTR, RD W, OGD F. Medicina Integrativa/coordenador Paulo de Tarso Ricieri de Lima Série de manuais de especialização. 2nd ed. RD W, OGD F, editors. São Paulo: Editora Manole LTDA; 2018. 392 p.
209. Witt CM, Balneaves LG, Cardoso MJ, Cohen L, Greenlee H, Johnstone P, et al. A comprehensive definition for integrative oncology. *J Natl Cancer Inst - Monogr.* 2017;
210. Hofmann SG, Sawyer AT, Witt AA, Oh D. The effect of mindfulness-based therapy on anxiety and depression: A meta-analytic review. *J Consult Clin Psychol.* 2010;78(2):169-83.
211. National Comprehensive Cancer Network.
212. Diehl V. The bridge between patient and doctor: the shift from CAM to integrative medicine. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009;2009(1):320-5.