

1 **ESPEN Guideline: Nutrição clínica no cancro**

2 Maurizio Muscaritoli^a, Jann Arends^b, Patrick Bachmann^c, Vickie Baracos^d, Nicole Barthelemy^e,
3 Hartmut Bertz^f, Federico Bozzetti^g, Elisabeth Hütterer^h, Elizabeth Isenring^j, Stein Kaasa^k,
4 Zeljko Krznaric^l, Barry Laird^m, Maria Larssonⁿ, Alessandro Laviano^a, Stefan Mühlebach^o, Line
5 Oldervoll^p, Paula Ravasco^q, Tora S. Solheim^r, Florian Strasser^s, Marian de van der Schueren^{t,u},
6 Jean-Charles Preiser^v, Stephan C. Bischoff^w

7 Arends J, Bachmann P , Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, Fearon K, Hütterer E,
8 Isenring E, Kaasa S, Krznaric Z, Laird B, Larsson M, Laviano A, Mühlebach S, Muscaritoli M,
9 Oldervoll L, Ravasco P, Solheim TS, Strasser F, de van der Schueren M, Preiser JC. ESPEN
10 guidelines on nutrition in cancer patients. Clin. Nutrition 36:11-48, 2017

11

12 Affiliations

13 ^a Department of Translational and Precision Medicine University La Sapienza, Rome, Italy

14 ^b Department of Medicine I, Medical Center - University of Freiburg, Faculty of Medicine,
15 University of Freiburg, Germany

16 ^c Centre Regional de Lutte Contre le Cancer Leon Berard, Lyon, France

17 ^d Department of Oncology, University of Alberta, Edmonton, Canada

18 ^e Centre hospitalier universitaire, Liege, Belgium

19 ^f Department of Medicine I, Medical Center - University of Freiburg, Faculty of Medicine,
20 University of Freiburg, Germany

21 ^g University of Milan, Milan, Italy

22 ^h Division of Oncology, Department of Medicine I, Medical University of Vienna, Austria

23 ⁱ Bond University, Gold Coast, Australia

24 ^k Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, Norway

25 ^l University Hospital Center and School of Medicine, Zagreb, Croatia

26 ^m Institute of Genetics and Molecular Medicine, University of Edinburgh, Edinburgh, UK

27 ⁿ Karlstad University, Karlstad, Sweden

28 ^o University of Basel, Basel, Switzerland

29 ^p Center for Crisis Psychology, University of Bergen, Norway/Department of Public Health and
30 Nursing, Faculty of Medicine and Health Sciences, The Norwegian University of Science and
31 Technology (NTNU), Trondheim, Norway

32 ^q Universidade Católica Portuguesa, Católica Medical School and Centre for Interdisciplinary
33 Research in Health, Lisbon, Portugal and Centre for Interdisciplinary Research in Health Egas
34 Moniz (CiiEM), Almada, Portugal

35 ^r Cancer clinic, St.Olavs hospital, Trondheim university hospital
36 Department of clinical and molecular medicine, Norway; Faculty of Medicine and Health
37 Sciences, Norwegian University of Science and Technology

38 ^s Oncological Palliative Medicine, Clinic Oncology/Hematology, Dept. Internal Medicine and
39 Palliative Center, Cantonal Hospital St. Gallen, Switzerland

40 ^t HAN University of Applied Sciences, Nijmegen, the Netherlands

41 ^u Wageningen University and Research, Wageningen, the Netherlands

42 ^vErasme University Hospital, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium

43 ^wDepartment for Clinical Nutrition, University of Hohenheim, Stuttgart, Germany

45 Background: Esta guideline é baseada nas diretrizes científicas atuais da ESPEN sobre
46 nutrição em doentes com cancro.

47 Métodos: as guidelines da ESPEN foram encurtadas e transformadas em fluxogramas para
48 facilitar o uso na prática clínica. O guia prático é dedicado a todos os profissionais, incluindo
49 médicos, dietistas, nutricionistas e enfermeiras que trabalham com doentes oncológicos.

50 Resultados: São apresentadas 43 recomendações com comentários curtos para o
51 manuseamento nutricional e metabólico de doentes com doenças neoplásicas. As
52 recomendações relacionadas com a doença são precedidas por recomendações gerais sobre o
53 diagnóstico do estado nutricional em doentes com cancro.

54 Conclusão: Esta guideline vai orientar os profissionais de saúde que tratam de doentes
55 oncológicos para oferecer cuidados nutricionais ideais.

56 **Keywords**

57 Cancer, Cachexia, Malnutrition, Sarcopenia, Anorexia, Surgery, Radiotherapy, Chemotherapy

58

59 **Palavras-chave**

60 Cancro, Caquexia, Desnutrição, Sarcopénia, Anorexia, Cirurgia, Radioterapia, Quimioterapia

61

62 **Abreviatutas**

63 IMC, índice de massa corporal; NE, nutrição entérica; RAPC, recuperação aprimorada pós
64 cirurgia; GI, gastrointestinal; BHM, butirato de p-hidroxi-p-metilo; TCTH, transplante de
65 células-tronco hematopoéticas; AINE, anti-inflamatório não esteroides; SNO, suplementos de
66 nutrição oral; PEG, gastrostomia endoscópica percutânea; NP, nutrição parentérica; ECR,
67 ensaio clínico randomizado; GER, gasto energético de repouso; RIG, gastrostomia de inserção
68 radiológica; GET, gasto energético total; THC, Tetrahydrocannabinol.

69 **Introdução**

70 As doenças neoplásicas representam a segunda causa de morte em todo o mundo e espera-se
71 que o número de novos casos aumente significativamente nas próximas décadas. A
72 desnutrição é uma característica comum em doentes com cancro e é uma consequência tanto
73 da presença do tumor quanto dos tratamentos médicos e cirúrgicos anti cancro. A desnutrição
74 tem um impacto negativo na qualidade de vida e nas toxicidades do tratamento, e foi
75 erradicado que até 10-20% dos doentes com cancro morrem devido às consequências da
76 desnutrição, e não pelo tumor em si. Assim, a nutrição desempenha um papel crucial no
77 tratamento do cancro multimodal. Evidências vigorosas indicam que as questões nutricionais
78 devem ser levadas em consideração desde o momento do diagnóstico do cancro, dentro de
79 uma via diagnóstica e terapêutica, e devem ocorrer em paralelo aos tratamentos
80 antineoplásicos. No entanto, em todo o mundo, a desnutrição relacionada com o cancro ainda
81 é amplamente não reconhecida, subestimada e subtratada na prática clínica. Essas guidelines
82 baseadas em evidências foram desenvolvidas para traduzir as melhores evidências atuais e a
83 opinião de especialistas em recomendações para equipes multidisciplinares responsáveis pela
84 identificação, prevenção e tratamento de elementos reversíveis da desnutrição em doentes
85 adultos com cancro.

86 **Metodologia**

87 O presente guia prático consiste em 43 recomendações e é baseado nas guidelines da Sociedade
88 Europeia de Nutrição Clínica e Metabolismo (ESPEN) sobre nutrição em doentes com cancro, a
89 versão prática (1) e a versão científica (2). A diretriz original foi encurtada, restringindo os
90 comentários às evidências e literatura reunidas nas quais as recomendações se baseiam. As
91 recomendações não foram alteradas, mas a apresentação do conteúdo foi transformada numa
92 apresentação gráfica consistindo em fluxogramas de tomada de decisão sempre que possível. A
93 diretriz original foi desenvolvida com base na estrutura ESPEN para diretrizes específicas para
94 doenças (3) e os tópicos a serem cobertos foram decididos por meio de várias rodadas de
95 discussão e modificação, em busca de meta-análises, revisões sistemáticas e estudos
96 comparativos baseados em questões clínicas de acordo com o formato PICO. A evidência foi
97 avaliada e combinada para desenvolver recomendações clínicas usando o método GRADE.
98 Todas as recomendações não foram apenas baseadas em evidências, mas também passaram
99 por um processo de consenso, que resultou em um percentual de concordância (%). Sempre
100 que possível, estiveram envolvidos representantes de diferentes profissões (médicos,
101 nutricionistas, enfermeiras, outros), bem como representantes de doentes. Os membros do
102 grupo de orientação foram selecionados pela ESPEN para incluir uma variedade de profissões
103 e áreas de especialização. O processo de orientação foi encomendado e apoiado
104 financeiramente pelo ESPEN e pela Parceria Europeia para a Ação contra o Cancro (EPAAC),
105 uma iniciativa a nível da UE. A escassez e disseminação da diretriz foi financiada em parte pela
106 sociedade United European Gastroenterology (UEG), e também pela ESPEN. Para obter mais
107 detalhes sobre a metodologia, consulte a versão completa da guideline ESPEN (2) e a estrutura
108 ESPEN para guidelines específicas de doenças (3). A guideline prática ESPEN “Nutrição Clínica
109 no Cancro” foi estruturada de acordo com um fluxograma que cobre todos os aspectos
110 nutricionais do cancro (Figura 1).

111 **1. CONCEITOS GERAIS DE TRATAMENTO RELEVANTES PARA TODOS OS DOENTES COM**
112 **CANCRO**

113 **1.1 Triagem e Avaliação (Figura 2)**

114 *1) Para detectar distúrbios nutricionais num estadio inicial, recomendamos avaliar*
115 *regularmente a ingestão nutricional, alteração de peso e índice de massa corporal (IMC),*
116 *iniciamos com o diagnóstico de cancro e repetindo dependendo da estabilidade do quadro*
117 *clínico. (Recomendação B1-1; força da recomendação forte - nível de evidência muito baixo*
118 *- forte consenso)*

119 *2) Em doentes com rastreio anormal, recomendamos avaliação objetiva e quantitativa da*
120 *ingestão nutricional, sintomas de impacto nutricional, massa muscular, desempenho físico*
121 *e o grau de inflamação sistémica. (Recomendação B1-2; força da recomendação forte -*
122 *nível de evidência muito baixo - consenso)*

123 **1.2 Requisitos de energia e substrato**

124 *3) Recomendamos que o gasto energético total (GET) de doentes com cancro, se não*
125 *medido individualmente, seja considerado semelhante ao de indivíduos saudáveis e*
126 *geralmente variando entre 25 e 30 kcal/kg/dia. (Recomendação B2-1; força da*
127 *recomendação forte - Nível de evidência baixo - consenso)*

128 **Comentário**

129 É bem sabido que uma dieta insuficiente leva à desnutrição crónica. Para manter um estado
130 nutricional estável, a dieta deve atender às necessidades energéticas do paciente, que são a
131 soma do gasto energético de repouso (GER), atividade física e, numa pequena percentagem, da
132 termogénese induzida pela dieta. Em doentes com cancro, o GER determinado por calorimetria
133 indireta, o padrão ouro, foi relatado como inalterado, aumentado ou diminuído em relação aos

134 controles não portadores de tumor (4). Um grande estudo do grupo de Lundholm (5),
135 aproximadamente 50% de todos os doentes oncológicos que estavam a perder peso eram
136 hipermetabólicos quando comparados a controles apropriados, permitindo similaridade na
137 atividade física, composição corporal, idade e perda de peso. Da mesma forma, em doentes com
138 cancro recém-diagnosticado, 47% eram hipermetabólicos e exibiam uma proporção maior de
139 GER medido versus previsto por kg de massa livre de gordura (6). Embora o GER esteja
140 aumentado em muitos doentes com cancro, quando o GET é considerado, esse valor parece ser
141 menor em doentes com cancro avançado quando comparado aos valores previstos para
142 indivíduos saudáveis, a principal causa parece ser uma redução na atividade física diária (7, 8).
143 Em suma, parece sensato iniciar a terapia nutricional presumindo que a GET seja semelhante a
144 controles saudáveis. O GET pode ser estimado a partir de fórmulas padrão para GER e valores
145 padrão para nível de atividade física (8).

146 ***4) We recommend that protein intake should be above 1 g/kg/day and, if possible up to 1.5***
147 ***g/kg/day. (Recommendation B2-2; strength of recommendation strong – Level of evidence***
148 ***moderate – strong consensus)***

149 **Commentary**

150 Muscle protein synthesis is not blunted in patients with cancer. Several studies suggest that
151 this process is not impaired and remains responsive to the dietary supply of amino acids, albeit
152 a somewhat higher quantity amino acids (proteins) than in young, healthy individuals (9). Data
153 regarding the nutritional quality of proteins in cancer patients are very scarce (10-12).

154 ***4) Recomendamos que a ingestão de proteínas seja superior a 1 g/kg/dia e, se possível, até***
155 ***1,5 g/kg/dia. (Recomendação B2-2; força da recomendação forte - Nível de evidência***
156 ***moderado - forte consenso)***

157 **Comentário**

158 A síntese de proteínas musculares não é obstruída em doentes com cancro. Vários estudos
159 sugerem que esse processo não é prejudicado e permanece responsivo ao suprimento dietético
160 de aminoácidos, embora numa quantidade um pouco maior de aminoácidos (proteínas) do que
161 em indivíduos jovens e saudáveis (9). Os dados sobre a qualidade nutricional das proteínas em
162 doentes com cancro são muito escassos (10-12).

163 ***5) Recomendamos que vitaminas e minerais sejam fornecidos em quantidades***
164 ***aproximadamente iguais à dose diária recomendada e desencorajamos o uso de***
165 ***micronutrientes em altas doses na ausência de deficiências específicas. (Recomendação***
166 ***B2-4; força da recomendação forte - Nível de evidência baixo - forte consenso)***

167 **Comentário**

168 Estima-se que 50% de todos os doentes com cancro consomem produtos médicos
169 complementares ou alternativos (13); uma grande fração disso é responsável por suplementos
170 multivitamínicos.

171 A deficiência de vitamina D foi associada à incidência de cancro (14), mas uma meta-análise de
172 40 ensaios clínicos randomizados (RCTs) relatou que a suplementação de vitamina D com ou
173 sem cálcio não reduziu os resultados esqueléticos ou não esqueléticos em indivíduos residentes
174 na comunidade não selecionados em mais de 15% (15). Outras revisões sistemáticas chegaram
175 a uma conclusão semelhante (16).

176 Em um ECR 14.641, médicos norte-americanos combinaram a suplementação com vitamina E
177 (400 UI/dia) e vitamina C (500 mg/dia) por uma média de dez anos sem qualquer efeito na
178 incidência de cancro (17). Nem a suplementação a longo prazo com vitamina E (400 UI/dia)
179 nem selénio (200 µg de selenometionina) tiveram efeito benéfico na incidência de cancro da
180 próstata (18).

181 **6) Em doentes com perda de peso, com cancro e com resistência à insulina, recomendamos**
182 **aumentar a proporção de energia da gordura para a energia de hidratos de carbono. O**
183 **objetivo é aumentar a densidade energética da dieta e reduzir a carga glicémica.**
184 **(Recomendação B2-3; força da recomendação forte - Nível de evidência baixo - consenso)**

185 **Comentário**

186 Em doentes com resistência à insulina, a captação e a oxidação da glicose pelas células
187 musculares são prejudicadas; no entanto, a utilização de gordura é normal ou aumentada,
188 sugerindo assim um benefício para uma proporção mais alta de gordura para hidratos de
189 carbono. A gordura é eficientemente mobilizada e utilizada como fonte de combustível em
190 doentes com cancro (19). Em comparação com indivíduos saudáveis, a depuração metabólica
191 de diferentes emulsões lipídicas foi aumentada em doentes com cancro e com peso estável e
192 ainda mais em doentes com perda de peso e cancro (20). Além disso, há vantagens adicionais
193 em substituir a glicose por lipídios em regimes de nutrição parentérica (NP). Parece prudente
194 tentar limitar os riscos infecciosos associados à hiperglicemia, os quais, embora relatados
195 principalmente em ambientes não oncológicos, podem ser esperados de forma semelhante em
196 doentes com cancro e com resistência à insulina.

197 Não houve estudos clínicos com comparação dos efeitos de diferentes emulsões de gordura em
198 doentes com cancro; o papel dessas emulsões alternativas ainda não está claramente definido.

199

200 **1.3 Intervenções nutricionais (Figura 3)**

201 **7) Recomendamos intervenção nutricional para aumentar a ingestão oral em doentes com**
202 **cancro que conseguem comer, mas estão desnutridos ou em risco de desnutrição. Isso**
203 **inclui aconselhamento nutricional, tratamento de sintomas e distúrbios que prejudicam a**
204 **ingestão de alimentos (sintomas de impacto nutricional) e oferta de suplementos**

205 *nutricionais orais (ONS). (Recomendação B3-1; força da recomendação forte - Nível de*
206 *evidência moderado - consenso)*

207 **Comentário**

208 A terapia nutricional deve ser iniciada preferencialmente quando os doentes ainda não estão
209 gravemente desnutridos. A primeira forma de suporte nutricional deve ser o aconselhamento
210 nutricional para ajudar a controlar os sintomas e estimular a ingestão de alimentos e líquidos
211 ricos em proteínas e energia que sejam bem tolerados; uma dieta rica em energia e proteína é
212 a forma preferida de manter ou melhorar o estado nutricional. O uso adicional de SNO é
213 aconselhado quando uma dieta enriquecida não é eficaz para atingir os objetivos nutricionais.
214 A nutrição médica é indicada se os doentes são incapazes de comer adequadamente (por
215 exemplo, menos de 50% da necessidade por mais de uma semana ou apenas 50 a 75% da
216 necessidade por mais de duas semanas). Se a decisão foi tomada para alimentar um paciente,
217 recomendamos nutrição entérica (NE) se a nutrição oral continuar inadequada apesar das
218 intervenções nutricionais (aconselhamento, SNO), e NP se NE não for suficiente ou viável. A
219 terapia nutricional em doentes com cancro que estão desnutridos ou em risco de desnutrição
220 demonstrou melhorar o peso corporal e a ingestão de energia, mas não a sobrevivência (21,
221 22). Em doentes submetidos à radioterapia (adjuvante), há boas evidências de que o suporte
222 nutricional melhora também alguns aspectos da qualidade de vida (23), mas esses resultados
223 ainda não foram confirmados em doentes em quimioterapia (21, 24).

224

225

226

227 **8) Recomendamos não usar disposições dietéticas que restrinjam a ingestão de energia**
228 **em doentes com ou em risco de desnutrição. (Recomendação B3-2; força da recomendação**
229 **forte - Nível de evidência baixo - forte consenso)**

230 **Comentário**

231 Recomendamos contra todas as formas de dieta que não são baseadas em evidências clínicas,
232 não têm eficácia comprovada e que podem ser potencialmente prejudiciais. Não há dietas
233 conhecidas para curar o cancro de forma reprodutível ou prevenir a recorrência do mesmo. Em
234 muitos casos, os argumentos de apoio não são baseados em raciocínios científicos nem em
235 evidências sólidas e as informações de apoio são derivadas de anedotas e fontes não verificáveis
236 na literatura popular e na Internet, em vez de literatura revisada por pares (25). Essas dietas
237 aumentam o risco de ingestão insuficiente de energia, gordura e proteína, bem como o risco
238 geral de deficiência de micronutrientes.

239 Não há ensaios clínicos que demonstrem o benefício de uma dieta cetogénica em doentes
240 oncológicos (26, 27). Devido à sua baixa palatabilidade, as dietas cetogénicas podem levar à
241 ingestão insuficiente de energia e perda de peso (27). Uma pequena série observacional e um
242 pequeno ensaio randomizado relataram boa tolerabilidade do jejum em humanos (28, 29), mas
243 sem evidência de benefício do jejum durante a quimioterapia, não recomendamos o uso desta
244 abordagem antes, durante ou após a aplicação de agentes anticâncer. A razão para esta
245 recomendação também se deve aos riscos conhecidos de desnutrição e porque os doentes
246 podem ser tentados a prolongar os episódios de jejum.

247 **9) Se for tomada a decisão de alimentar um paciente, recomendamos NE se a nutrição oral**
248 **permanecer inadequada apesar das intervenções nutricionais (aconselhado, SNO), e NP se**
249 **a NE não for suficiente ou viável. (Recomendação B3-3; força da recomendação forte - Nível**
250 **de evidência moderado - forte consenso)**

251 **Comentário**

252 Em doentes com cancro que não conseguem comer, digerir ou absorver alimentos, a nutrição
253 médica pode estabilizar o estado nutricional. Em doentes com tumores que prejudicam a
254 ingestão oral ou o transporte de alimentos no trato gastrointestinal superior (GI), o estado
255 nutricional pode ser estabilizado por NE (30, 31). Em casos de insuficiência intestinal grave
256 devido a enterite por radiação, obstrução intestinal crónica, síndrome do intestino curto,
257 carcinose peritoneal ou quilotórax, o estado nutricional pode ser mantido por NP (32-34). Foi
258 relatado que em doentes com cancro de cabeça e pescoço as taxas de complicações foram
259 menores com sondas nasogástricas em comparação com a alimentação via PEG, enquanto as
260 taxas de sucesso foram altas (35). Recomendamos aumentar a invasividade da abordagem
261 nutricional somente após avaliar cuidadosamente a inadequação da via oral mais fisiológica. A
262 prática clínica, contra-indicações, complicações e monitoramento de NE e NP não diferem entre
263 doentes com cancro e doentes com doenças benignas (36). Os riscos e prejuízos, bem como a
264 possível futilidade da nutrição médica, devem ser pesados contra os possíveis benefícios
265 fisiológicos e/ou psicológicos, para um determinado paciente e família. Como regra geral,
266 considera-se que os riscos da NP superam seus benefícios para doentes com prognóstico
267 inferior a dois meses.

268 **Comentário**

269 A característica bioquímica clássica da síndrome de realimentação é a hipofosfatemia, mas
270 também pode apresentar equilíbrio anormal de sódio e fluidos, alterações no metabolismo da
271 glicose, proteína e gordura, deficiência de tiamina, hipocalcemia e hipomagnesemia. Antes e
272 durante a reposição nutricional, é prudente fornecer vitamina B1 em doses diárias de 200-300
273 mg, bem como uma mistura balanceada de micronutrientes. Os seguintes eletrólitos devem ser
274 monitorizados e substituídos, se necessário, pela via oral, entérica ou parentérica: potássio

275 (necessidade de aproximadamente 24 mmol/kg/dia), fosfato (necessidade de
276 aproximadamente 0,3-0,6 mmol/kg/dia) e magnésio (necessidade de aproximadamente 0,2
277 mmol/kg/ dia se fornecido por via intravenosa ou 0,4 mmol/kg/dia se fornecido por via oral)

278 **11) Em doentes com ingestão alimentar crónica insuficiente e/ou má absorção**

279 ***incontrolável, recomendamos NE domiciliar ou NP em doentes adequados.***

280 ***(Recomendação B3-5; força da recomendação forte - Nível de evidência baixo - forte***

281 ***consenso)***

282 **Comentário**

283 A suspensão da nutrição médica ou a decisão de não iniciar a nutrição médica num paciente
284 que é incapaz de consumir alimentos geralmente é considerada apenas em um cenário de final
285 de vida. Existem dados que mostram os benefícios da NE ou NP domiciliar em doentes com
286 cancro com defeitos crónicos de ingestão ou absorção de nutrientes, mesmo no cancro
287 avançado, desde que haja uma sobrevivência de mais de algumas semanas (37, 38). Um benefício
288 pode ser inferido pelo fato de que alguns doentes com cancro sobrevivam muitos meses e até
289 anos exclusivamente com NP, ou seja, períodos de tempo durante os quais qualquer pessoa
290 sem comida teria sucumbido à fome (32, 39). É importante avaliar as habilidades cognitivas e
291 físicas do paciente antes de iniciar um programa de treinamento de NP em casa.

292 **1.4 Exercício**

293 **12) Recomendamos manutenção ou aumento do nível de atividade física em doentes com**

294 ***cancro para apoiar a massa muscular, a função física e o padrão metabólico.***

295 ***(Recomendação B4-1; força da recomendação forte - Nível de evidência alto - consenso)***

296

297

298 **Comentário**

299 A atividade física é bem tolerada e segura em diferentes estádios do cancro e também os
300 doentes com estádios avançados da doença são capazes e desejam envolver-se em atividades
301 físicas (40, 41). Consiste em treino de intensidade moderada supervisionado ou domiciliar (50
302 - 75% da frequência cardíaca máxima ou capacidade aeróbia da linha de base), três sessões por
303 semana, por 10 - 60 minutos por sessão de exercício. A atividade física em doentes com câncer
304 está associada à manutenção ou melhorias significativas na capacidade aeróbia, força muscular,
305 qualidade de vida relacionada à saúde, autoestima e redução da fadiga e ansiedade (42-44).
306 Para alguns doentes, as recomendações de atividade física devem consistir em motivar os
307 doentes a uma caminhada diária, a fim de reduzir os riscos de atrofia por inatividade.

308 ***13) Sugerimos exercícios de resistência individualizados, além de exercícios aeróbios, para***
309 ***manter a força muscular e a massa muscular. (Recomendação B4-2; força da***
310 ***recomendação fraca - Nível de evidência baixo - forte consenso)***

311 **Comentário**

312 Doentes oncológicos, em geral, relatam baixos níveis de atividade física e tanto a inatividade
313 quanto o tratamento do cancro (45, 46) têm sérios efeitos adversos na massa muscular (47).
314 Uma revisão sistemática recente concluiu que os exercícios aeróbios e de resistência melhoram
315 a força muscular da parte superior e inferior do corpo mais do que o cuidado usual, e há alguma
316 indicação de que o exercício de resistência talvez seja mais eficaz para melhorar a força
317 muscular do que o exercício aeróbio (44).

318 **1.5 Farmaconutrientes e agentes farmacológicos (Figura 4)**

319 ***14) Sugerimos considerar corticosteroides para aumentar o apetite de doentes com cancro***
320 ***anorexígeno com doença avançada por um período restrito (1-3 semanas), mas estar***
321 ***ciente dos efeitos colaterais (por exemplo, perda de massa muscular, resistência à insulina,***

322 *infecções). (Recomendação B5-1; força da recomendação fraca - Nível de evidência alto -*
323 *consenso)*

324 **Comentário**

325 Uma revisão sistemática de terapias farmacológicas para anorexia associada ao cancro e perda
326 de peso em doentes adultos com neoplasias não hematológicas, Yavuzsen et al (2005)
327 encontraram apenas duas classes de medicamentos (progestágenos e corticosteroides) com
328 evidências suficientes sobre eficácia e segurança de estimulantes do apetite, para apoiar o uso
329 em doentes com cancro. O efeito antianorético dos corticosteroides é transitório e desaparece
330 após algumas semanas (48), quando a miopatia e a imunossupressão se manifestam; a
331 resistência à insulina é um efeito adverso metabólico precoce, a osteopenia é um efeito de longo
332 prazo. Devido a esses efeitos adversos, principalmente com uso mais prolongado, os
333 corticosteroides podem ser mais adequados para doentes com expectativa de vida curta,
334 principalmente se apresentarem outros sintomas que podem ser atenuados por essa classe de
335 medicamentos, como dor ou náusea.

336 ***15) Sugerimos considerar progestágenos para aumentar o apetite de doentes com cancro***
337 ***anorexígeno com doença avançada, mas estar ciente dos efeitos colaterais potencialmente***
338 ***graves (por exemplo, tromboembolismo). (Recomendação B5-2; força da recomendação***
339 ***fraca - Nível de evidência alto - consenso)***

340 **Comentário**

341 Os progestágenos (acetato de megestrol e acetato de medroxiprogesterona) aumentam o
342 apetite e o peso corporal, mas não a massa livre de gordura; podem induzir impotência,
343 sangramento vaginal, tromboembolismo e, em alguns casos, morte (49-51).

344

345 **16) Em doentes com cancro avançado submetidos à quimioterapia e em risco de perda de**
346 **peso ou desnutridos, sugerimos o uso de suplementação com ácidos gordos ómega 3 de**
347 **cadeia longa ou óleo de peixe para estabilizar ou melhorar o apetite, ingestão de**
348 **alimentos, massa corporal magra e peso corporal . (Recomendação B5-7; força da**
349 **recomendação fraca - Nível de evidência baixo - forte consenso)**

350 **Comentário**

351 Apesar de algumas revisões sistemáticas, como Dewey et al 2007, que concluíram que não havia
352 evidências suficientes para apoiar uma recomendação de ácidos gordos ómega-3 de cadeia
353 longa para tratar a caquexia do cancro (52), duas revisões recentes demonstram que os ácidos
354 gordos de cadeia longa melhoraram apetite, peso corporal, morbidade pós-cirúrgica e
355 qualidade de vida em doentes oncológicos com perda de peso(53) e ácidos gordos ómega 3 de
356 cadeia longa numa população semelhante durante quimio e/ou radioterapia e relataram efeitos
357 benéficos quando comparados a um braço de controle, principalmente a conservação da
358 composição corporal (54). Curiosamente, existem vários relatórios sobre os efeitos protetores
359 do óleo de peixe nas toxicidades induzidas por quimioterapia, como a neuropatia periférica (55,
360 56).

361 Quando suplementados em doses usuais, óleo de peixe e ácidos gordos ómega 3 de cadeia longa
362 são geralmente bem tolerados. Efeitos gastrointestinais leves foram relatados; o sabor, um
363 sabor residual ou arroteo de peixe, pode prejudicar a adesão (57). Recentemente, o ibrutinibe
364 foi associado à epistaxe em doentes que tomam suplementos de óleo de peixe; portanto, os
365 doentes que recebem ibrutinibe devem ser aconselhados a evitar suplementos de óleo de peixe.

366 Devido às inconsistências nos efeitos relatados, mas com vários ensaios positivos publicados
367 durante os últimos anos relatando benefícios nutricionais, uma justificativa biológica plausível,
368 apenas efeitos colaterais leves e nenhum problema de segurança convincentemente sério, uma

369 recomendação fraca para o uso de óleo de peixe e longo prazo cadeia de ácidos gordos ómega
370 3.

371 **17) Em doentes com queixa de saciedade precoce, após diagnóstico e tratamento da**
372 **constipação, sugerimos considerar agentes procinéticos, mas estar atentos aos efeitos**
373 **adversos da metoclopramida no sistema nervoso central e da domperidona no ritmo**
374 **cardíaco. (Recomendação B5-8; força da recomendação fraca - nível de evidência**
375 **moderado - consenso)**

376 **Comentário**

377 Agentes pró-cinéticos como metoclopramida ou domperidona estimulam o esvaziamento
378 gástrico e são usados para melhorar a saciedade precoce (58). Dois ECRs compararam uma
379 metoclopramida em doses de 40 ou 80 mg / dia com placebo em doentes com cancro avançado
380 e náusea crónica e observaram uma melhora na náusea, mas não no apetite ou ingestão calórica
381 (59, 60).

382 **18) Não há dados clínicos consistentes suficientes para recomendar a suplementação com**
383 **cadeia ramificada ou outros aminoácidos ou metabólitos para melhorar a massa livre de**
384 **gordura. (Recomendação B5-5; força da recomendação nenhuma - Nível de evidência baixo**
385 **- forte consenso)**

386 **Comentário**

387 A depleção de proteína muscular é uma marca da caquexia associada ao cancro e, devido à
388 presença frequente de resistência anabólica, a incorporação de aminoácidos na dieta é
389 prejudicada. Dados sugerem que, no cancro, o equilíbrio protéico prejudicado pela caquexia e
390 a resistência anabólica no músculo podem ser superados pela suplementação simultânea de
391 insulina e aminoácidos (61). O tratamento a longo prazo com insulina na hora de dormir, no
392 entanto, não teve efeito sobre a massa corporal magra. Um estudo randomizado em 338

393 doentes com caquexia de cancro, o tratamento diário com insulina (0,11 UI / kg / d), além dos
394 cuidados básicos de suporte, aumentou a gordura corporal total, mas não a massa corporal
395 magra (62).

396 O β -hidroxi- β -metil butirato (HMB), um metabólito da leucina, na dose usual de 3 g / dia, tem
397 sido reivindicado como um agente anticatabólico que minimiza a degradação de proteínas. Um
398 ECR maior em 472 doentes com cancro caquético tentou comparar uma mistura oral de HMB,
399 glutamina e arginina com uma mistura de controle isonitrogénica, mas falhou devido às
400 dificuldades em cumprir tal regime ao longo de oito semanas; apenas 37% dos doentes
401 completaram o protocolo e não foram observadas diferenças estatisticamente significativas
402 entre os grupos de estudo (63).

403 ***19) Não há dados clínicos suficientes e consistentes para recomendar medicamentos anti-***
404 ***inflamatórios não esteroides para melhorar o peso corporal em doentes oncológicos com***
405 ***perda de peso. (Recomendação B5-6; força da recomendação nenhuma - Nível de evidência***
406 ***baixo - forte consenso)***

407 **Comentário**

408 Os antiinflamatórios não esteroides (AINEs) podem reduzir a libertação de proteínas e citocinas
409 de fase aguda pelo tumor e pelos tecidos do hospedeiro. A evidência é muito limitada para
410 recomendar AINEs ou outras drogas antiinflamatórias para o tratamento da caquexia fora dos
411 ensaios clínicos. Os AINEs podem melhorar o peso em doentes com cancro com caquexia, e há
412 algumas evidências de seu efeito sobre o desempenho físico, qualidade de vida autorrelatada e
413 parâmetros inflamatórios (64-66). A razão para não recomendar AINEs com a intenção de
414 tratar a caquexia fora dos ensaios clínicos é baseada na inconsistência dos ensaios e na baixa
415 qualidade dos ensaios (67), mas também é apoiada pelos efeitos colaterais potencialmente

416 graves conhecidos dos AINEs, mesmo embora a literatura revisada sobre o uso em caquexia
417 relata apenas toxicidade quase insignificante (68).

418 **20) Não há dados clínicos suficientes para recomendar canabinóides para melhorar os**
419 **distúrbios do paladar ou anorexia em doentes com cancro. (Recomendação B5-3; força da**
420 **recomendação nenhuma - Nível de evidência baixo - consenso)**

421 **Comentário**

422 O tetraidrocanabinol (THC) é o principal constituinte psicoativo da cannabis e está disponível
423 comercialmente como dronabinol. Um estudo multicentrico prospectivo e randomizado
424 controlado por placebo em 164 doentes com cancro avançado e síndrome de anorexia-
425 caquexia, o extrato de cannabis ou THC fornecido em uma dose fixa de 5 mg por dia durante
426 seis semanas não melhorou o apetite ou a qualidade de vida (69) . No entanto, num pequeno
427 RCT piloto em doentes com cancro avançado, falta de apetite e alterações quimiossensoriais, o
428 THC (2,5 mg bid) por 18 dias resultou em melhora da percepção quimiossensorial, melhor
429 percepção do paladar dos alimentos e melhora do apetite antes das refeições em comparação
430 ao placebo (70).

431 Assim, embora o dronabinol possa ter o potencial de melhorar a percepção quimiossensorial e
432 o apetite em doentes com anorexia do cancro, a evidência limitada e inconsistente não apoia
433 uma recomendação.

434 **21) Não há dados clínicos suficientes para recomendar esteróides androgénicos**
435 **atualmente aprovados para aumentar a massa muscular. (Recomendação B5-4; força da**
436 **recomendação nenhuma - Nível de evidência baixo - consenso)**

437

438

439 **Comentário**

440 Agentes endógenos e exógenos têm sido investigados e usados para diminuir a perda
441 muscular (proteólise) ou para estimular a síntese de proteínas. Entre eles, os esteróides
442 anabólicos ou anabólicos androgénicos foram abordados porque mimetizam as hormonas
443 sexuais masculinas (testosterona e diidrotestosterona e a menos potente androstenediona)
444 aumentando a síntese protéica. Em doentes com cancro avançado, níveis pequenos de
445 testosterona livre são frequentemente observados (71). Representantes típicos de
446 andrógenos investigados em doentes com cancro incluem decanoato de nandrolona (para uso
447 i.m. 200 mg por semana) e oxandrolona oral ou fluoximesterona (20 mg por dia).

448 Um estudo randomizado de 37 doentes com carcinoma de células não pequenas do pulmão
449 em quimioterapia, o decanoato de nandrolona (200 mg por semana) foi comparado a
450 nenhuma terapia adicional; o grupo tratado com nandrolona mostrou uma tendência para
451 uma menor perda de peso corporal (72). Um RCT que incluiu 475 doentes com cancro
452 caquético comparou um esteróide, uma progestina e fluoximesterona. A fluoximesterona (20
453 mg / dia) resultou em menos estimulação do apetite em comparação ao acetato de megestrol
454 (800 mg / dia) e dexametasona (3 mg / dia), enquanto a taxa de descontinuação devido à
455 toxicidade foi semelhante entre os três braços de tratamento (73).

456 **2.INTERVENÇÕES RELEVANTES PARA CATEGORIAS DE DOENTES ESPECÍFICOS**

457 **2.1 Cirurgia (Figura 5)**

458 **22)**

459 **Comentário**

460 No ambiente cirúrgico atual, os doentes com cancro submetidos à cirurgia devem ser tratados
461 dentro de um programa ERAS que busca minimizar o stress cirúrgico, manter o estado
462 nutricional, reduzir complicações e otimizar a taxa de recuperação. Os componentes
463 nutricionais do ERAS incluem evitar jejum, carga de líquidos e hidratos de carbono pré-
464 operatórios e recomeço da dieta oral no primeiro dia pós-operatório. Os dados sugerem que,
465 quando todos os doentes recebem esses cuidados nutricionais e metabólicos otimizados, a
466 resposta metabólica à cirurgia pode ser minimizada.

467 ***23) Para um paciente submetido a cirurgias repetidas como parte de uma via oncológica***
468 ***multimodal, recomendamos o manejo de cada episódio cirúrgico dentro de um programa***
469 ***ERAS. (Recomendação C1-2; força da recomendação forte - Nível de evidência baixo -***
470 ***consenso)***

471 **Comentário**

472 Doentes submetidos a cuidados oncológicos multimodais estão em risco particular de declínio
473 nutricional progressivo. Para minimizar um declínio gradual no estado nutricional durante essa
474 árdua terapia anticancro, é essencial minimizar o impacto nutricional / metabólico de cirurgias
475 repetidas e gerenciar cada episódio cirúrgico dentro do contexto de uma via ERAS.

476

477

478 **24) Em doentes cirúrgicos com cancro em risco de desnutrição ou que já estão desnutridos,**
479 **recomendamos suporte nutricional adequado durante o atendimento hospitalar e pós a**
480 **alta hospitalar. (Recomendação C1-3; força da recomendação forte - Nível de evidência**
481 **moderado - consenso)**

482 **Comentário**

483 Doentes com risco nutricional moderado ou grave (especialmente aqueles submetidos à
484 cirurgia de cancro gastrointestinal superior) devem ser considerados para suporte nutricional
485 pós-operatório de rotina (quando relevante por via oral ou entérica) e deve-se considerar a
486 extensão de tal suporte quando o paciente tiver alta (74, 75).

487 **25) Em doentes com cancro gastrointestinal superior submetidos à ressecção cirúrgica no**
488 **contexto do cuidado perioperatório tradicional, recomendamos imunonutrição oral /**
489 **entérica (arginina, ácidos gordos n-3, nucleotidos). (Recomendação C1-4; força da**
490 **recomendação forte - Nível de evidência alto - forte consenso)**

491 **Comentário**

492 Doentes com cancro gastrointestinal superior com previsão de risco nutricional grave
493 experimentaram complicações reduzidas de NP pré-operatória (76). Posteriormente, foi
494 demonstrado que os doentes com cancro gastrointestinal superior tratados dentro de um
495 padrão tradicional de cuidados peri-operatórios experimentaram uma redução nas
496 complicações infecciosas pós-operatórias quando administrados oral/entérica, a chamada
497 "nutrição imunomoduladora" no período peri-operatório (77). O termo "nutrição
498 imunomoduladora" ou "imunonutrição" refere-se a suplementos nutricionais líquidos ricos em
499 nutrientes específicos (arginina, ácidos gordos n-3, nucleotidos).

500

501 **2.2 Radioterapia** (Figura6)

502 ***26) Recomendamos que durante a radioterapia - com atenção especial à radioterapia de***
503 ***cabeça e pescoço, tórax e trato gastrointestinal - uma ingestão nutricional adequada seja***
504 ***assegurada principalmente por aconselhamento nutricional individualizado e / ou com***
505 ***uso de SNO, a fim de evitar deterioração nutricional, mantenha a ingestão e evite***
506 ***interrupções da radioterapia. (Recomendação C2-1; força da recomendação forte - Nível***
507 ***de evidência moderado - forte consenso)***

508 **Comentário**

509 A radioterapia na cabeça e pescoço ou esôfago induz mucosite, diminuição da ingestão de
510 alimentos e perda de peso em até 80% dos doentes (78-89). Da mesma forma, a radioterapia
511 da região pélvica está associada a sintomas gastrointestinais em até 80% dos doentes (90). Por
512 essas razões, todos os doentes submetidos à radiação do trato gastrointestinal ou da região de
513 cabeça e pescoço devem receber avaliação nutricional completa, aconselhamento nutricional
514 adequado e, se necessário, suporte nutricional de acordo com os sintomas e estado nutricional
515 (23, 91). Se o suporte nutricional for necessário, ele deve ser iniciado precocemente e se a
516 ingestão de energia for inadequada, SNO são recomendados (80) ou NE (79) devem ser
517 oferecidos.

518 ***27) Recomendamos a triagem e o tratamento da disfagia, encorajar e educar os doentes***
519 ***sobre como manter a função de deglutição durante a NE. (Recomendação C2-3; força da***
520 ***recomendação forte - Nível de evidência baixo - forte consenso)***

521 **Comentário**

522 Um grupo de consenso recomendou recentemente a avaliação de todos os doentes com risco
523 de dificuldades de deglutição antes e durante o tratamento e regularmente durante o
524 acompanhamento, e que todos os doentes com disfagia recebam prescrição de exercícios de

525 deglutição supervisionados por um profissional. Portanto, avaliação da disfagia e intervenções
526 profiláticas e terapêuticas devem ser utilizadas regularmente.

527 ***28) Recomendamos NE utilizando tubos nasogástricos ou percutâneos (por exemplo,***
528 ***gastrostomias endoscópicas percutâneas (PEG)) em mucosite grave induzida por radiação***
529 ***ou tumores obstrutivos de cabeça-pescoço ou tórax. (Recomendação C2-2; força da***
530 ***recomendação forte - Nível de evidência baixo - forte consenso)***

531 **Comentário**

532 Doentes com obstrução de cabeça e pescoço ou cancros de esófago e em ambientes com
533 mucosite oral ou esofágica induzida por radiação severa esperada, há um alto risco de perda de
534 peso, diminuição do desempenho físico, desidratação, diminuição da tolerância ao tratamento
535 e aumento das interrupções do tratamento. Em situações de alto risco, por ex. sítio primário
536 hipofaríngeo, tumor T4, sexo feminino ou radioquimioterapia combinada (92), NE profilática
537 (em oposição à alimentação entérica iniciada após o desenvolvimento de disfagia) pode manter
538 o estado nutricional e evitar a interrupção do tratamento. Vários estudos, principalmente
539 observacionais retrospectivos, observaram melhora do peso corporal e menores incidências de
540 reinternação e interrupções do tratamento para doentes tratados com NE precoce em
541 comparação com NE tardia ou sem NE (79, 93). O PEG em comparação com gastrostomias
542 inseridas radiologicamente (RIG) parece estar associado a um menor risco de peritonite e
543 mortalidade (94). O PEG, em comparação com as sondas nasogástricas, mostra que o peso
544 corporal pode ser mantido de forma semelhante (95), o risco de deslocamento da sonda é
545 menor (95) e a qualidade de vida é possivelmente melhor (96), enquanto as sondas
546 nasogástricas estão associadas a menos disfagia (95) e desmame precoce após o término da
547 radioterapia (95). Os riscos de pneumonia e outras infeções são semelhantes (95).

548 **29) Não recomendamos NP como um tratamento geral em radioterapia, mas apenas se a**
549 **nutrição oral / entérica adequada não for possível, por ex. em enterite de radiação severa**
550 **ou má absorção severa. (Recomendação C2-6; força da recomendação forte - Nível de**
551 **evidência moderado - consenso)**

552 **Comentário**

553 A radioterapia da cabeça e pescoço ou região pélvica está associada a sintomas gastrointestinais
554 e perda de peso em até 80% dos doentes (81, 84, 97). O uso de NP é indicado se a tolerância
555 alimentar oral / entérica for insuficiente para fornecer as quantidades necessárias de energia e
556 nutrientes. Esse é o caso da intolerância alimentar entérica crônica grave (como náuseas,
557 vômitos, dor abdominal, má absorção ou diarreias intratáveis) que não pode ser superada pela
558 NE. A insuficiência intestinal desenvolve-se em aproximadamente 5% (32) e, nesses doentes, a
559 NP domiciliar parece ser uma opção de tratamento razoável, possivelmente superior à
560 intervenção cirúrgica (98).

561 **30) Não há dados clínicos consistentes suficientes para recomendar a glutamina para**
562 **prevenir enterite / diarreia induzida por radiação, estomatite, esofagite ou toxicidade**
563 **cutânea. (Recomendação C2-4; força da recomendação nenhuma - Nível de evidência baixo**
564 **- forte consenso)**

565 **Comentário**

566 Existem algumas evidências de potenciais efeitos benéficos da glutamina contra a mucosite
567 induzida por radiação e toxicidade cutânea. Dois pequenos estudos randomizados relataram
568 que os enxagatários bucais com glutamina (16 g / dia; 17 doentes) (99) ou glutamina
569 intravenosa (0,3 g / kg / dia; 29 doentes) (100) quando comparados ao placebo (cloreto de
570 sódio), diminuíram o incidência, gravidade e duração da mucosite induzida por radiação. A
571 glutamina foi associada a taxas mais altas de recidiva tumoral em doentes com transplante de

572 células-tronco hematopoéticas (TCTH) (101); portanto, recomendar a glutamina exigirá a
573 resolução desse problema de segurança e dados de eficácia mais robustos (102).

574 **31) Não há dados clínicos suficientes para recomendar probióticos para reduzir a diarreia**
575 **induzida por radiação. (Recomendação C2-5; força da recomendação nenhum - Nível de**
576 **evidência baixo - forte consenso)**

577 **Comentário**

578 Há alguma indicação de efeitos protetores dos probióticos, devido à heterogeneidade dos dados
579 e à qualidade limitada do estudo, nenhuma recomendação pode ser feita. Além disso, a
580 segurança do uso de probióticos deve ser abordada de forma confiável, antes que esses
581 produtos possam ser recomendados em doentes imunocomprometidos (103-105).

582 **2.3 Oncologia médica: tratamento com drogas anticâncer curativas ou paliativas** (Figura
583 7)

584 **32) Durante o tratamento com medicamentos anticâncer, recomendamos garantir uma**
585 **ingestão nutricional adequada e manter a atividade física. (Recomendação C3-1; força da**
586 **recomendação forte - Nível de evidência muito baixo - forte consenso)**

587 **Comentário**

588 A perda de peso é um efeito colateral comum de terapias direcionadas e foi relatado que
589 inibidores da multiquinase resultam em perda de músculo esquelético (45). Além disso, baixa
590 massa muscular demonstrou ser um fator de risco para toxicidade nesses doentes (106). De
591 fato, a estabilização do peso para doentes com câncer gastrointestinal e pulmonar está
592 correlacionada com melhorias significativas na sobrevivência (107, 108). Até ao momento, há
593 poucos estudos que mostram se isso é atribuído à melhoria da ingestão nutricional ou apenas
594 ao tratamento do câncer.

595 **33) Num paciente em tratamento com drogas anticancro curativas, se a ingestão de**
596 **alimentos por via oral for inadequada, apesar do aconselhamento e SNO, recomendamos**
597 **NE suplementar ou, se isso não for suficiente ou possível, NP. (Recomendação C3-2; força**
598 **da recomendação forte - Nível de evidência muito baixo - consenso)**

599 **Comentário**

600 Os dados sobre nutrição médica fornecidos de acordo com a demanda calórica durante as
601 terapias citostáticas padrão são escassos. Estudos que compararam NE com NP mostram que a
602 NE é viável em comparação com NP, pode estar associada a uma taxa menor de neutropénia
603 (109).

604 **34) Não há dados clínicos suficientes para recomendar a suplementação de glutamina**
605 **durante a terapia convencional citotóxica ou direcionada. (Recomendação C3-3; força**
606 **da recomendação nenhuma - Nível de evidência baixo - forte consenso)**

607 **Comentário**

608 Os efeitos benéficos da suplementação oral e parentérica de glutamina foram relatados na
609 inflamação da mucosa induzida por quimioterapia (100), vômitos e diarreia (110, 111) e
610 citopenia (112). Uma revisão sistemática mais recente analisando 15 estudos prospectivos e
611 retrospectivos em doentes com cancro submetidos a quimioterapia, rádio ou
612 radioquimioterapia (113) encontrou efeitos positivos da glutamina oral na mucosite em 11
613 desses 15 estudos. Entre os seis estudos prospectivos e controlados por placebo, no entanto,
614 dois estudos relataram um benefício da glutamina, enquanto em quatro estudos nenhum efeito
615 foi observado (113). Considerando a heterogeneidade desses dados e a falta de informações
616 sobre os efeitos da glutamina na resposta tumoral, nenhuma recomendação sobre o uso
617 terapêutico da glutamina é possível.

618

619 **2.4 Oncologia médica: Quimioterapia de alta dose e TCTH**

620 *35) Durante a quimioterapia intensiva e após o transplante de células-tronco,*
621 *recomendamos manter a atividade física e garantir uma ingestão nutricional adequada.*
622 *Isso pode exigir NE e / ou NP. (Recomendação C4-1; força da recomendação forte - Nível de*
623 *evidência muito baixo - forte consenso)*

624 **Comentário**

625 Muitos doentes encaminhados para autólogo e principalmente aqueles encaminhados para
626 TCTH alogénico estão desnutridos na admissão. A alta dose de rádio / quimioterapia associada
627 ao tratamento e seu espectro típico de efeitos colaterais, incluindo náuseas, vômitos, mucosite,
628 diarreia e infecções, impacta ainda mais a tolerância alimentar oral e os doentes perdem peso,
629 particularmente nos primeiros 40 dias após a admissão (114). Portanto, os doentes devem ser
630 triados e avaliados quanto à desnutrição iminente ou evidente na admissão e, em seguida,
631 monitorizados semanalmente durante o TCTH para ingestão adequada de nutrientes,
632 metabolismo e atividade física. Se forem observados défices, o suporte nutricional, incluindo
633 aconselhamento, SNO, NE e / ou NP, deve ser iniciado precocemente para evitar ou minimizar
634 a perda adicional de peso e massa celular corporal.

635 A NP pode ter benefícios específicos ao fornecer a opção de dar misturas de nutrientes
636 selecionadas. Em doentes submetidos a transplante de medula óssea alogénica para
637 malignidades hematológicas, taxas reduzidas de doença aguda letal do enxerto contra
638 hospedeiro foram observadas com regimes de NP contendo um alto teor de ácidos gordos de
639 cadeia longa (115).

640 Uma vez que vários fatores são responsáveis pela fraqueza muscular e perda muscular (doença
641 maligna subjacente, terapia pré-TCTH, imobilização durante o TCTH e efeitos colaterais de
642 medicamentos como corticosteroides), recomenda-se que os doentes sejam encorajados e

643 apoiados para realizar o treino muscular e aumentar a atividade física antes, durante e após o
644 TCTH (116, 117).

645 **36) Se a nutrição oral for inadequada, sugerimos preferir NE a NP, a menos que haja**
646 **mucosite severa, vômitos intratáveis, íleo, má absorção severa, diarreia prolongada ou**
647 **enxerto gastrointestinal sintomático versus doença do hospedeiro. (Recomendação C4-2;**
648 **força da recomendação fraca - Nível de evidência baixo - forte consenso)**

649 **Comentário**

650 A nutrição médica é indicada se um paciente não puder ser alimentado adequadamente por via
651 oral. Se o trato intestinal não estiver gravemente comprometido, a NE geralmente deve ser
652 preferida. Vários estudos recentes apoiam a preferência pela NE em relação à NP no TCTH
653 alogénico (118). Os dados mostram uma tendência de menos complicações com o uso de NE em
654 comparação com NP durante esse procedimento, especialmente para complicações infecciosas
655 (118). Após o TCTH autólogo, a NP será necessária apenas em alguns casos. Após o TCTH
656 alogénico, a NP será necessária com mais frequência e por períodos prolongados devido a
657 mucosite tóxica grave, infecções gastrointestinais e doença do hospedeiro versus enxerto
658 gastrointestinal.

659

660 **37) Não há dados clínicos consistentes suficientes para recomendar uma dieta com baixo**
661 **teor de bactérias para doentes mais de 30 dias após o transplante alogénico.**
662 **(recomendação C4-3; força da recomendação nenhuma - Nível de evidência baixo - forte**
663 **consenso)**

664

665

666 **Comentário**

667 Devido à severa e às vezes prolongada imunossupressão induzida pela quimioterapia, existe o
668 risco de infecções de origem alimentar. Na década de 1980, o uso de dietas neutropénicas após
669 o TCTH foi instituído como meio de prevenir a infeção de organismos que colonizam o trato
670 gastrointestinal (119). Uma revisão do banco de dados Cochrane identificou 619 estudos
671 investigando dietas com baixo teor de bactérias durante a neutropenia induzida por
672 quimioterapia, mas encontrou apenas três ECRs entre esses estudos, cada um com limitações
673 metodológicas e nenhum considerado a fase pós-neutropenia (120). Os autores concluíram que
674 não havia evidências para apoiar o uso de uma dieta com baixo teor de bactérias para a
675 prevenção de infeções e desfechos relacionados (120).

676 ***38) Não há dados clínicos consistentes suficientes para recomendar a glutamina para***
677 ***melhorar o desfecho clínico em doentes submetidos à quimioterapia em altas doses e TCTH.***
678 ***(Recomendação C4-4; força da recomendação nenhuma - Nível de evidência baixo - forte***
679 ***consenso)***

680 **Comentário**

681 Alguns substratos nutricionais, como a glutamina, podem influenciar os mecanismos
682 fisiológicos e têm sido propostos para proteger a mucosa intestinal do impacto da
683 quimioterapia e radioterapia agressiva, apoiar a recuperação do sistema hematopoiético e
684 imunológico após terapias citorrredutivas, otimizar o equilíbrio de nitrogénio e a síntese de
685 proteína muscular, e melhorar os sistemas antioxidantes (121). Um RCT comparado à NP
686 suplementado com glutamina com NP livre de glutamina em doentes com transplante autólogo
687 relatou mucosite oral mais grave e mais recidivas no grupo de glutamina (101). Nos últimos
688 anos, apenas mais um RCT foi publicado que comparou a suplementação de glutamina de NP
689 com NP padrão em 120 crianças com neoplasias hematológicas e o TCTH não afetou a gravidade

690 ou a duração da mucosite, enxerto, doença do enxerto versus hospedeiro, taxa de recidiva ou
691 mortalidade (122). Com base nessas informações, o uso de glutamina no TCTH não é
692 recomendado.

693 **2.5 Sobreviventes ao cancro** (Figura 8)

694 ***39) Recomendamos que os sobreviventes de cancro participem em atividades físicas***
695 ***regulares. (Recomendação C5-1; força da recomendação forte - Nível de evidência baixo -***
696 ***consenso)***

697 **Comentário**

698 Há uma base teórica sólida para aconselhar os sobreviventes de cancro a praticar atividades
699 físicas. A atividade física é uma estratégia eficaz para melhorar a capacidade aeróbia, aptidão
700 física e função em sobreviventes de cancro (43, 123, 124) (RCT e meta-análise; evidência de
701 alto grau). Vários estudos observacionais mostraram que a atividade física está associada à
702 redução da recorrência e mortalidade entre os sobreviventes de cancro de mama e cólon, no
703 entanto, atualmente não há evidências suficientes sobre a associação entre atividade física e
704 mortalidade para sobreviventes de outros cancros (125-127) (Sobrevivência geral: evidência
705 de baixo grau). Resultados preliminares de estudos randomizados de atividade física sugerem
706 mudanças benéficas nos níveis circulantes de insulina, vias relacionadas à insulina e
707 parâmetros de inflamação (127).

708 ***40) Em sobreviventes de cancro, recomendamos manter um peso saudável (IMC 18,5-25 kg***
709 ***/ m²) e um estilo de vida saudável, que inclui ser fisicamente ativo e uma dieta à base de***
710 ***vegetais, frutas e grãos inteiros e com baixo teor de gordura saturada, carne vermelha e***
711 ***álcool. (Recomendação C5-2; força da recomendação forte - Nível de evidência baixo - forte***
712 ***consenso)***

713

714 **Comentário**

715 Os sobreviventes de cancro devem-se esforçar para manter um peso saudável e evitar o ganho
716 excessivo de peso ao longo da vida, equilibrando a ingestão de calorias com a atividade física.
717 Sobreviventes com sobrepeso ou obesos devem se esforçar para reduzir o peso e, de maneira
718 razoável, até que um IMC saudável seja alcançado. A obesidade e a síndrome metabólica podem
719 ser fatores de risco independentes para recorrência e redução da sobrevida em doentes com
720 cancro de mama e gástrico (128). O alto consumo de carne vermelha (vaca, porco, carneiro)
721 está associado a um aumento no risco de cancro de mama (129) e mortalidade geral por cancro
722 (130). Não está claro se os alimentos vegetais afetam as taxas de recorrência do cancro, em
723 particular, o consumo de vegetais e frutas exerce efeitos protetores limitados contra o cancro
724 associado ao fumo ou à bebida (131). Portanto, uma dieta rica em frutas e vegetais deve ser
725 recomendada aos sobreviventes de cancro. Pierce et al. relataram pequenas taxas de
726 recorrência de cancro de mama apenas em mulheres que tiveram uma alta ingestão de
727 alimentos vegetais em combinação com atividade física moderada regular quando comparadas
728 a mulheres com menos atividade física e / ou menor ingestão de vegetais e frutas (132).

729 **2.6 Doentes com cancro avançado que não recebem tratamento anticancro (situação**
730 **paliativa)**

731 *41) Recomendamos a triagem rotineira de todos os doentes com cancro avançado para*
732 *ingestão nutricional inadequada, perda de peso e baixo IMC e, se estiverem em risco,*
733 *avaliar esses doentes mais detalhadamente para sintomas de impacto nutricional*
734 *tratáveis e distúrbios metabólicos. (Recomendação C6-1; força da recomendação forte -*
735 *Nível de evidência baixo - consenso)*

736

737

738 **Comentário**

739 Doentes com cancro avançado podem ter uma expectativa de vida de vários meses a vários
740 anos. Nesses doentes, os défices do estado nutricional podem prejudicar o desempenho, a
741 qualidade de vida, a tolerância a tratamentos anticancro e a sobrevida. Em doentes com
742 sobrevida esperada mais curta, o alívio dos sintomas de impacto na nutrição pode aliviar o
743 fardo da doença (133). Recomenda-se prosseguir com a triagem e avaliação em doentes com
744 cancro avançado, conforme descrito na seção 1.1.

745 ***42) Recomendamos a oferta e implementação de intervenções nutricionais em doentes***
746 ***com cancro avançado somente após considerar com o paciente o prognóstico da doença***
747 ***maligna e tanto o benefício esperado na qualidade de vida e potencialmente a sobrevida,***
748 ***quanto a carga associada ao cuidado nutricional. (Recomendação C6-2; força da***
749 ***recomendação forte - Nível de evidência baixo - consenso)***

750 **Comentário**

751 O benefício do suporte nutricional em doentes com cancro avançado deve ser considerado
752 cuidadosamente, e ter em consideração todos os aspectos relevantes, incluindo o prognóstico
753 do mesmo (134, 135). A sobrevivência esperada é o mais importante. Se a sobrevida esperada
754 for de vários meses ou anos, a terapia nutricional deve ser administrada com o objetivo de
755 assegurar uma ingestão adequada de energia e proteína, diminuir os distúrbios metabólicos e
756 manter um *status* de desempenho adequado e qualidade de vida subjetiva. Se um paciente neste
757 grupo de prognóstico é incapaz de comer, a nutrição médica pode melhorar a sobrevida (32),
758 mas a evidência é fraca (ref Tobberup R et al 2019). Se a sobrevida esperada estiver na faixa de
759 poucas a várias semanas, as intervenções devem ser não invasivas e principalmente voltadas
760 para o suporte psicossocial e existencial. Doentes com um prognóstico comparativamente bom
761 e uma sobrevida global esperada de pelo menos vários meses (135), bem como doentes com

762 baixa atividade tumoral e nenhuma reação inflamatória (CRP <10mg / dl) (134) devem receber
763 aconselhamento nutricional adequado e suporte incluindo oral, entérica ou, se necessário, NP
764 ou combinações. O *status* de desempenho não deve influenciar a tomada de decisão a favor ou
765 contra o suporte nutricional nesses doentes se este for considerado baixo devido à ingestão
766 nutricional reduzida e não à doença rapidamente progressiva. Doentes que, apesar da terapia
767 oncológica, apresentam doença rapidamente progressiva, inflamação sistémica ativa e/ou um
768 *status* de desempenho do Eastern Co-operative of Oncology Group (ECOG) ≥ 3 , são menos
769 propensos a beneficiar do suporte nutricional. Há um consenso de que a nutrição médica
770 incondicional em todos os doentes submetidos à terapia anticâncer está associada de modo
771 geral a mais danos do que benefícios (136, 137).

772 ***43) Em doentes terminais, recomendamos que o tratamento seja baseado no conforto. É***
773 ***improvável que a hidratação e nutrição parentérica forneçam qualquer benefício para a***
774 ***maioria dos doentes. No entanto, em estados confusionais agudos, sugerimos o uso de uma***
775 ***hidratação curta e limitada para descartar a desidratação como causa precipitante.***
776 ***(Recomendação C6-3; força da recomendação forte - Nível de evidência baixo - forte***
777 ***consenso)***

778 **Comentário**

779 Há pouco ou nenhum benefício com o suporte nutricional nas últimas semanas de vida, uma
780 vez que não resultará em nenhum benefício funcional ou de conforto para o paciente. Na
781 verdade, durante o hipometabolismo terminal, as quantidades normais de energia e substratos
782 podem ser excessivas e induzir sofrimento metabólico. Ainda assim, não raramente, parentes e
783 cuidadores podem exigir nutrição médica ou hidratação para doentes em estado terminal
784 (138). É obrigatório explicar que o objetivo é o conforto e explicar e comunicar os prós e os
785 contras do tratamento nutricional continuado aos doentes, familiares e equipa de atendimento

786 (139). A fome é rara em doentes que estão a morrer e quantidades mínimas de alimentos
787 desejados podem fornecer conforto apropriado (140). Um paciente que foi classificado como
788 prestes a morrer, mas está acordado e com fome, pode ter sido diagnosticado incorretamente.
789 Nesses casos, o paciente deve ser reavaliado e pode necessitar de tratamento. A hidratação de
790 rotina não mostrou melhoras em (138) ou apenas efeitos limitados (139, 141) nos sintomas e
791 na qualidade de vida em doentes com cancro que estão a morrer (139, 141, 142). No paciente
792 que está na ultima fase de vida, a hidratação parentérica pode ser tentada na tentativa de
793 melhorar ou manter a cognição. A hidratação parentérica não deve ser usada para aliviar a sede
794 ou secura da boca (geralmente causada por medicamentos como opioides) (139); medidas de
795 higiene bucal são eficazes para confortar esses doentes (140),

796

797 **Conflito de interesses:** Sem conflito de interesses

798 **Agradecimento:** O desenvolvimento desta guideline foi apoiado pela ESPEN, EPAAC e UEG.

799

800 **References**

801 **Referência:**

- 802 1. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, et al. ESPEN
803 practical guideline: Clinical nutrition in cancer. *Clin Nutr.* 2021.
- 804 2. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN
805 guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr.* 2017;36:11-48.
- 806 3. Preiser J-C, Schneider SM. ESPEN disease-specific guideline framework. *Clin Nutr.*
807 2011;30:549-52.
- 808 4. Knox LS, Crosby LO, Feurer ID, Buzby GP, Miller CL, Mullen JL. Energy expenditure in
809 malnourished cancer patients. *Ann Surg.* 1983;197:152-62.
- 810 5. Bosaeus I, Daneryd P, Svanberg E, Lundholm K. Dietary intake and resting energy
811 expenditure in relation to weight loss in unselected cancer patients. *Int J Cancer.*
812 2001;93:380-3.
- 813 6. Cao DX, Wu GH, Zhang B, Quan YJ, Wei J, Jin H, et al. Resting energy expenditure and
814 body composition in patients with newly detected cancer. *Clin Nutr.* 2010;29:72-7.
- 815 7. Gibney E, Elia M, Jebb SA, Murgatroyd P, Jennings G. Total energy expenditure in
816 patients with small-cell lung cancer: results of a validated study using the bicarbonate-urea
817 method. *Metabolism.* 1997;46:1412-7.
- 818 8. Moses AW, Slater C, Preston T, Barber MD, Fearon KC. Reduced total energy
819 expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be
820 modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with n-3 fatty acids. *Br J*
821 *Cancer.* 2004;90:996-1002.
- 822 9. MacDonald AJ, Johns N, Stephens N, Greig C, Ross JA, Small AC, et al. Habitual
823 Myofibrillar Protein Synthesis Is Normal in Patients with Upper GI Cancer Cachexia. *Clin*
824 *Cancer Res.* 2015;21:1734-40.
- 825 10. Deutz NE, Safar A, Schutzler S, Memelink R, Ferrando A, Spencer H, et al. Muscle protein
826 synthesis in cancer patients can be stimulated with a specially formulated medical food. *Clin*
827 *Nutr.* 2011;30:759-68.
- 828 11. Hunter DC, Weintraub M, Blackburn GL, Bistrian BR. Branched chain amino acids as the
829 protein component of parenteral nutrition in cancer cachexia. *Br J Surg.* 1989;76:149-53.
- 830 12. Tayek JA, Bistrian BR, Hehir DJ, Martin R, Moldawer LL, Blackburn GL. Improved
831 protein kinetics and albumin synthesis by branched chain amino acid-enriched total
832 parenteral nutrition in cancer cachexia. A prospective randomized crossover trial. *Cancer.*
833 1986;58:147-57.
- 834 13. Horneber M, Bueschel G, Dennert G, Less D, Ritter E, Zwahlen M. How many cancer
835 patients use complementary and alternative medicine: a systematic review and metaanalysis.
836 *Integr Cancer Ther.* 2012;11:187-203.
- 837 14. Łuczynańska A, Kaaks R, Rohrmann S, Becker S, Linseisen J, Buijsse B, et al. Plasma 25-
838 hydroxyvitamin D concentration and lymphoma risk: results of the European Prospective
839 Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr.* 2013;98:827-38.

- 840 15. Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR. The effect of vitamin D supplementation on
841 skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential meta-analysis. *Lancet Diabetes*
842 *Endocrinol.* 2014;2:307-20.
- 843 16. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic
844 review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:76-89.
- 845 17. Wang L, Sesso HD, Glynn RJ, Christen WG, Bubes V, Manson JE, et al. Vitamin E and C
846 supplementation and risk of cancer in men: posttrial follow-up in the Physicians' Health Study
847 II randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2014;100:915-23.
- 848 18. Klein EA, Thompson IM, Jr., Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, et al.
849 Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial
850 (SELECT). *JAMA.* 2011;306:1549-56.
- 851 19. Waterhouse C, Kemperman JH. Carbohydrate metabolism in subjects with cancer.
852 *Cancer Res.* 1971;31:1273-8.
- 853 20. Körber J, Pricelius S, Heidrich M, Müller MJ. Increased lipid utilization in weight losing
854 and weight stable cancer patients with normal body weight. *Eur J Clin Nutr.* 1999;53:740-5.
- 855 21. Baldwin C, Spiro A, Ahern R, Emery PW. Oral nutritional interventions in malnourished
856 patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.*
857 2012;104:371-85.
- 858 22. Bourdel-Marchasson I, Blanc-Bisson C, Doussau A, Germain C, Blanc JF, Dauba J, et al.
859 Nutritional advice in older patients at risk of malnutrition during treatment for
860 chemotherapy: a two-year randomized controlled trial. *PLoS One.* 2014;9:e108687.
- 861 23. Langius JA, Zandbergen MC, Eerenstein SE, van Tulder MW, Leemans CR, Kramer MH,
862 et al. Effect of nutritional interventions on nutritional status, quality of life and mortality in
863 patients with head and neck cancer receiving (chemo)radiotherapy: a systematic review. *Clin*
864 *Nutr.* 2013;32:671-8.
- 865 24. Baldwin C, Spiro A, McGough C, Norman AR, Gillbanks A, Thomas K, et al. Simple
866 nutritional intervention in patients with advanced cancers of the gastrointestinal tract, non-
867 small cell lung cancers or mesothelioma and weight loss receiving chemotherapy: a
868 randomised controlled trial. *J Hum Nutr Diet.* 2011;24:431-40.
- 869 25. Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, Selker HP, Schaefer EJ. Comparison of the Atkins,
870 Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a
871 randomized trial. *JAMA.* 2005;293:43-53.
- 872 26. Rieger J, Bähr O, Maurer GD, Hattingen E, Franz K, Brucker D, et al. ERGO: a pilot study
873 of ketogenic diet in recurrent glioblastoma. *Int J Oncol.* 2014;44:1843-52.
- 874 27. Schmidt M, Pfetzer N, Schwab M, Strauss I, Kämmerer U. Effects of a ketogenic diet on
875 the quality of life in 16 patients with advanced cancer: A pilot trial. *Nutr Metab (Lond).*
876 2011;8:54.
- 877 28. de Groot S, Vreeswijk MP, Welters MJ, Gravesteijn G, Boei JJ, Jochems A, et al. The
878 effects of short-term fasting on tolerance to (neo) adjuvant chemotherapy in HER2-negative
879 breast cancer patients: a randomized pilot study. *BMC Cancer.* 2015;15:652.
- 880 29. Safdie FM, Dorff T, Quinn D, Fontana L, Wei M, Lee C, et al. Fasting and cancer
881 treatment in humans: A case series report. *Aging (Albany N Y).* 2009;1:988-1007.

- 882 30. Corry J, Poon W, McPhee N, Milner A, Cruickshank D, Porceddu S, et al. Randomized
883 study of percutaneous endoscopic gastrostomy versus nasogastric tubes for enteral feeding in
884 head and neck cancer patients treated with (chemo) radiation. *J Med Imaging Radiat Oncol*.
885 2008;52:503-10.
- 886 31. Nugent B, Parker MJ, McIntyre IA. Nasogastric tube feeding and percutaneous
887 endoscopic gastrostomy tube feeding in patients with head and neck cancer. *J Hum Nutr Diet*.
888 2010;23:277-84.
- 889 32. Bozzetti F, Santarpia L, Pironi L, Thul P, Klek S, Gavazzi C, et al. The prognosis of
890 incurable cachectic cancer patients on home parenteral nutrition: a multi-centre
891 observational study with prospective follow-up of 414 patients. *Ann Oncol*. 2014;25:487-93.
- 892 33. Brennan MF, Pisters PW, Posner M, Quesada O, Shike M. A prospective randomized trial
893 of total parenteral nutrition after major pancreatic resection for malignancy. *Ann Surg*.
894 1994;220:436-41; discussion 41-4.
- 895 34. Scolapio JS, Ukleja A, Burnes JU, Kelly DG. Outcome of patients with radiation enteritis
896 treated with home parenteral nutrition. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:662-6.
- 897 35. Sheth CH, Sharp S, Walters ER. Enteral feeding in head and neck cancer patients at a UK
898 cancer centre. *J Hum Nutr Diet*. 2013;26:421-8.
- 899 36. Staun M, Hebuterne X, Shaffer J, Haderslev KV, Bozzetti F, Pertkiewicz M, et al.
900 Management of intestinal failure in Europe. A questionnaire based study on the incidence and
901 management. *Dyn Med*. 2007;6:7.
- 902 37. Orrevall Y, Tishelman C, Permert J, Lundström S. A national observational study of the
903 prevalence and use of enteral tube feeding, parenteral nutrition and intravenous glucose in
904 cancer patients enrolled in specialized palliative care. *Nutrients*. 2013;5:267-82.
- 905 38. Ruggeri E, Agostini F, Fettucciari L, Giannantonio M, Pironi L, Pannuti F. Home artificial
906 nutrition in advanced cancer patients. *Tumori*. 2013;99:218-24.
- 907 39. Fan BG. Parenteral nutrition prolongs the survival of patients associated with
908 malignant gastrointestinal obstruction. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2007;31:508-10.
- 909 40. Lowe SS, Watanabe SM, Courneya KS. Physical activity as a supportive care
910 intervention in palliative cancer patients: a systematic review. *J Support Oncol*. 2009;7:27-34.
- 911 41. Oldervoll LM, Loge JH, Lydersen S, Paltiel H, Asp MB, Nygaard UV, et al. Physical
912 exercise for cancer patients with advanced disease: a randomized controlled trial. *Oncologist*.
913 2011;16:1649-57.
- 914 42. Fong DY, Ho JW, Hui BP, Lee AM, Macfarlane DJ, Leung SS, et al. Physical activity for
915 cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2012;344:e70.
- 916 43. Speck RM, Courneya KS, Mâsse LC, Duval S, Schmitz KH. An update of controlled
917 physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer*
918 *Surviv*. 2010;4:87-100.
- 919 44. Stene GB, Helbostad JL, Balstad TR, Riphagen, II, Kaasa S, Oldervoll LM. Effect of
920 physical exercise on muscle mass and strength in cancer patients during treatment--a
921 systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;88:573-93.
- 922 45. Antoun S, Birdsell L, Sawyer MB, Venner P, Escudier B, Baracos VE. Association of
923 skeletal muscle wasting with treatment with sorafenib in patients with advanced renal cell
924 carcinoma: results from a placebo-controlled study. *J Clin Oncol*. 2010;28:1054-60.

- 925 46. Awad S, Tan BH, Cui H, Bhalla A, Fearon KC, Parsons SL, et al. Marked changes in body
926 composition following neoadjuvant chemotherapy for oesophagogastric cancer. *Clin Nutr.*
927 2012;31:74-7.
- 928 47. Kortebein P, Ferrando A, Lombeida J, Wolfe R, Evans WJ. Effect of 10 days of bed rest
929 on skeletal muscle in healthy older adults. *JAMA.* 2007;297:1772-4.
- 930 48. Moertel CG, Schutt AJ, Reitemeier RJ, Hahn RG. Corticosteroid therapy of preterminal
931 gastrointestinal cancer. *Cancer.* 1974;33:1607-9.
- 932 49. Maltoni M, Nanni O, Scarpi E, Rossi D, Serra P, Amadori D. High-dose progestins for the
933 treatment of cancer anorexia-cachexia syndrome: a systematic review of randomised clinical
934 trials. *Ann Oncol.* 2001;12:289-300.
- 935 50. Ruiz Garcia V, López-Briz E, Carbonell Sanchis R, Gonzalvez Perales JL, Bort-Marti S.
936 Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.*
937 2013;2013:Cd004310.
- 938 51. Yavuzsen T, Davis MP, Walsh D, LeGrand S, Lagman R. Systematic review of the
939 treatment of cancer-associated anorexia and weight loss. *J Clin Oncol.* 2005;23:8500-11.
- 940 52. Dewey A, Baughan C, Dean T, Higgins B, Johnson I. Eicosapentaenoic acid (EPA, an
941 omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia. *Cochrane Database*
942 *Syst Rev.* 2007;2007:Cd004597.
- 943 53. Colomer R, Moreno-Nogueira JM, García-Luna PP, García-Peris P, García-de-Lorenzo A,
944 Zarazaga A, et al. N-3 fatty acids, cancer and cachexia: a systematic review of the literature. *Br*
945 *J Nutr.* 2007;97:823-31.
- 946 54. de Aguiar Pastore Silva J, Emilia de Souza Fabre M, Waitzberg DL. Omega-3
947 supplements for patients in chemotherapy and/or radiotherapy: A systematic review. *Clin*
948 *Nutr.* 2015;34:359-66.
- 949 55. Ghoreishi Z, Esfahani A, Djazayeri A, Djalali M, Golestan B, Ayromlou H, et al. Omega-3
950 fatty acids are protective against paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a randomized
951 double-blind placebo controlled trial. *BMC Cancer.* 2012;12:355.
- 952 56. Sánchez-Lara K, Turcott JG, Juárez-Hernández E, Nuñez-Valencia C, Villanueva G,
953 Guevara P, et al. Effects of an oral nutritional supplement containing eicosapentaenoic acid on
954 nutritional and clinical outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer:
955 randomised trial. *Clin Nutr.* 2014;33:1017-23.
- 956 57. Bruera E, Strasser F, Palmer JL, Willey J, Calder K, Amyotte G, et al. Effect of fish oil on
957 appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and anorexia/cachexia: a
958 double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol.* 2003;21:129-34.
- 959 58. Del Fabbro E, Hui D, Dalal S, Dev R, Nooruddin ZI, Bruera E. Clinical outcomes and
960 contributors to weight loss in a cancer cachexia clinic. *J Palliat Med.* 2011;14:1004-8.
- 961 59. Bruera E, Belzile M, Neumann C, Harsanyi Z, Babul N, Darke A. A double-blind,
962 crossover study of controlled-release metoclopramide and placebo for the chronic nausea and
963 dyspepsia of advanced cancer. *J Pain Symptom Manage.* 2000;19:427-35.
- 964 60. Bruera ED, Maceachern TJ, Spachynski K, Legatt DF, MacDonald RN, Babul N, et al.
965 Comparison of the efficacy, safety, and pharmacokinetics of controlled release and immediate
966 release metoclopramide for the management of chronic nausea in patients with advanced
967 cancer. *Cancer.* 1994;74:3204-11.

- 968 61. Winter A, MacAdams J, Chevalier S. Normal protein anabolic response to
969 hyperaminoacidemia in insulin-resistant patients with lung cancer cachexia. *Clin Nutr.*
970 2012;31:765-73.
- 971 62. Lundholm K, Körner U, Gunnebo L, Sixt-Ammilon P, Fouladiun M, Daneryd P, et al.
972 Insulin treatment in cancer cachexia: effects on survival, metabolism, and physical
973 functioning. *Clin Cancer Res.* 2007;13:2699-706.
- 974 63. Berk L, James J, Schwartz A, Hug E, Mahadevan A, Samuels M, et al. A randomized,
975 double-blind, placebo-controlled trial of a beta-hydroxyl beta-methyl butyrate, glutamine, and
976 arginine mixture for the treatment of cancer cachexia (RTOG 0122). *Support Care Cancer.*
977 2008;16:1179-88.
- 978 64. Lai V, George J, Richey L, Kim HJ, Cannon T, Shores C, et al. Results of a pilot study of the
979 effects of celecoxib on cancer cachexia in patients with cancer of the head, neck, and
980 gastrointestinal tract. *Head Neck.* 2008;30:67-74.
- 981 65. Madeddu C, Dessì M, Panzone F, Serpe R, Antoni G, Cau MC, et al. Randomized phase III
982 clinical trial of a combined treatment with carnitine + celecoxib ± megestrol acetate for
983 patients with cancer-related anorexia/cachexia syndrome. *Clin Nutr.* 2012;31:176-82.
- 984 66. McMillan DC, Wigmore SJ, Fearon KC, O'Gorman P, Wright CE, McArdle CS. A
985 prospective randomized study of megestrol acetate and ibuprofen in gastrointestinal cancer
986 patients with weight loss. *Br J Cancer.* 1999;79:495-500.
- 987 67. Reid J, Mills M, Cantwell M, Cardwell CR, Murray LJ, Donnelly M. Thalidomide for
988 managing cancer cachexia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2012:Cd008664.
- 989 68. Solheim TS, Fearon KC, Blum D, Kaasa S. Non-steroidal anti-inflammatory treatment in
990 cancer cachexia: a systematic literature review. *Acta Oncol.* 2013;52:6-17.
- 991 69. Strasser F, Luftner D, Possinger K, Ernst G, Ruhstaller T, Meissner W, et al. Comparison
992 of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients
993 with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized,
994 double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. *J*
995 *Clin Oncol.* 2006;24:3394-400.
- 996 70. Brisbois TD, de Kock IH, Watanabe SM, Mirhosseini M, Lamoureux DC, Chasen M, et al.
997 Delta-9-tetrahydrocannabinol may palliate altered chemosensory perception in cancer
998 patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Ann Oncol.*
999 2011;22:2086-93.
- 1000 71. Burney BO, Hayes TG, Smiechowska J, Cardwell G, Papusha V, Bhargava P, et al. Low
1001 testosterone levels and increased inflammatory markers in patients with cancer and
1002 relationship with cachexia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:E700-9.
- 1003 72. Chlebowski RT, Herrold J, Ali I, Oktay E, Chlebowski JS, Ponce AT, et al. Influence of
1004 nandrolone decanoate on weight loss in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer.*
1005 1986;58:183-6.
- 1006 73. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Mailliard JA, Krook JE, Wilwerding MB, et al.
1007 Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone
1008 for the treatment of cancer anorexia/cachexia. *J Clin Oncol.* 1999;17:3299-306.
- 1009 74. Beattie AH, Prach AT, Baxter JP, Pennington CR. A randomised controlled trial
1010 evaluating the use of enteral nutritional supplements postoperatively in malnourished
1011 surgical patients. *Gut.* 2000;46:813-8.

- 1012 75. Mortensen K, Nilsson M, Slim K, Schäfer M, Mariette C, Braga M, et al. Consensus
1013 guidelines for enhanced recovery after gastrectomy: Enhanced Recovery After Surgery
1014 (ERAS®) Society recommendations. *Br J Surg.* 2014;101:1209-29.
- 1015 76. Group. VATPNCS. Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. *N Engl J*
1016 *Med.* 1991;325:525-32.
- 1017 77. Marimuthu K, Varadhan KK, Ljungqvist O, Lobo DN. A meta-analysis of the effect of
1018 combinations of immune modulating nutrients on outcome in patients undergoing major open
1019 gastrointestinal surgery. *Ann Surg.* 2012;255:1060-8.
- 1020 78. Bozzetti F, Cozzaglio L, Gavazzi C, Bidoli P, Bonfanti G, Montalto F, et al. Nutritional
1021 support in patients with cancer of the esophagus: impact on nutritional status, patient
1022 compliance to therapy, and survival. *Tumori.* 1998;84:681-6.
- 1023 79. Fietkau R, Iro H, Sailer D, Sauer R. Percutaneous endoscopically guided gastrostomy in
1024 patients with head and neck cancer. *Recent Results Cancer Res.* 1991;121:269-82.
- 1025 80. Isenring EA, Capra S, Bauer JD. Nutrition intervention is beneficial in oncology
1026 outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal or head and neck area. *Br J Cancer.*
1027 2004;91:447-52.
- 1028 81. Lee JH, Machtay M, Unger LD, Weinstein GS, Weber RS, Chalian AA, et al. Prophylactic
1029 gastrostomy tubes in patients undergoing intensive irradiation for cancer of the head and
1030 neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;124:871-5.
- 1031 82. Nayel H, el-Ghoneimy E, el-Haddad S. Impact of nutritional supplementation on
1032 treatment delay and morbidity in patients with head and neck tumors treated with
1033 irradiation. *Nutrition.* 1992;8:13-8.
- 1034 83. Nugent B, Lewis S, O'Sullivan JM. Enteral feeding methods for nutritional management
1035 in patients with head and neck cancers being treated with radiotherapy and/or
1036 chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013:Cd007904.
- 1037 84. Odelli C, Burgess D, Bateman L, Hughes A, Ackland S, Gillies J, et al. Nutrition support
1038 improves patient outcomes, treatment tolerance and admission characteristics in oesophageal
1039 cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2005;17:639-45.
- 1040 85. Paccagnella A, Morello M, Da Mosto MC, Baruffi C, Marcon ML, Gava A, et al. Early
1041 nutritional intervention improves treatment tolerance and outcomes in head and neck cancer
1042 patients undergoing concurrent chemoradiotherapy. *Support Care Cancer.* 2010;18:837-45.
- 1043 86. Thiel HJ, Fietkau R, Sauer R. Malnutrition and the role of nutritional support for
1044 radiation therapy patients. *Recent Results Cancer Res.* 1988;108:205-26.
- 1045 87. Tyldesley S, Sheehan F, Munk P, Tsang V, Skarsgard D, Bowman CA, et al. The use of
1046 radiologically placed gastrostomy tubes in head and neck cancer patients receiving
1047 radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;36:1205-9.
- 1048 88. van den Berg MG, Rasmussen-Conrad EL, van Nispen L, van Binsbergen JJ, Merkx MA. A
1049 prospective study on malnutrition and quality of life in patients with head and neck cancer.
1050 *Oral Oncol.* 2008;44:830-7.
- 1051 89. van den Berg MG, Rasmussen-Conrad EL, Wei KH, Lintz-Luidens H, Kaanders JH, Merkx
1052 MA. Comparison of the effect of individual dietary counselling and of standard nutritional care
1053 on weight loss in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Br J Nutr.*
1054 2010;104:872-7.

- 1055 90. Khalid U, McGough C, Hackett C, Blake P, Harrington KJ, Khoo VS, et al. A modified
1056 inflammatory bowel disease questionnaire and the Vaizey Incontinence questionnaire are
1057 more sensitive measures of acute gastrointestinal toxicity during pelvic radiotherapy than
1058 RTOG grading. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64:1432-41.
- 1059 91. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Camilo M. Individualized nutrition intervention is of
1060 major benefit to colorectal cancer patients: long-term follow-up of a randomized controlled
1061 trial of nutritional therapy. *Am J Clin Nutr.* 2012;96:1346-53.
- 1062 92. Mekhail TM, Adelstein DJ, Rybicki LA, Larto MA, Saxton JP, Lavertu P. Enteral nutrition
1063 during the treatment of head and neck carcinoma: is a percutaneous endoscopic gastrostomy
1064 tube preferable to a nasogastric tube? *Cancer.* 2001;91:1785-90.
- 1065 93. Daly JM, Hearne B, Dunaj J, LePorte B, Vikram B, Strong E, et al. Nutritional
1066 rehabilitation in patients with advanced head and neck cancer receiving radiation therapy.
1067 *Am J Surg.* 1984;148:514-20.
- 1068 94. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, et al. Mucositis incidence,
1069 severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving
1070 radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol.*
1071 2003;66:253-62.
- 1072 95. Wang J, Liu M, Liu C, Ye Y, Huang G. Percutaneous endoscopic gastrostomy versus
1073 nasogastric tube feeding for patients with head and neck cancer: a systematic review. *J Radiat*
1074 *Res.* 2014;55:559-67.
- 1075 96. Lees J. Nasogastric and percutaneous endoscopic gastrostomy feeding in head and neck
1076 cancer patients receiving radiotherapy treatment at a regional oncology unit: a two year
1077 study. *Eur J Cancer Care (Engl).* 1997;6:45-9.
- 1078 97. Henson CC, Burden S, Davidson SE, Lal S. Nutritional interventions for reducing
1079 gastrointestinal toxicity in adults undergoing radical pelvic radiotherapy. *Cochrane Database*
1080 *Syst Rev.* 2013;Cd009896.
- 1081 98. Kalaiselvan R, Theis VS, Dibb M, Teubner A, Anderson ID, Shaffer JL, et al. Radiation
1082 enteritis leading to intestinal failure: 1994 patient-years of experience in a national referral
1083 centre. *Eur J Clin Nutr.* 2014;68:166-70.
- 1084 99. Huang EY, Leung SW, Wang CJ, Chen HC, Sun LM, Fang FM, et al. Oral glutamine to
1085 alleviate radiation-induced oral mucositis: a pilot randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol*
1086 *Phys.* 2000;46:535-9.
- 1087 100. Cerchiatti LC, Navigante AH, Lutteral MA, Castro MA, Kirchuk R, Bonomi M, et al.
1088 Double-blinded, placebo-controlled trial on intravenous L-alanyl-L-glutamine in the incidence
1089 of oral mucositis following chemoradiotherapy in patients with head-and-neck cancer. *Int J*
1090 *Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65:1330-7.
- 1091 101. Pytlík R, Benes P, Patorková M, Chocenská E, Gregora E, Procházka B, et al.
1092 Standardized parenteral alanyl-glutamine dipeptide supplementation is not beneficial in
1093 autologous transplant patients: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Bone*
1094 *Marrow Transplant.* 2002;30:953-61.
- 1095 102. Crowther M, Avenell A, Culligan DJ. Systematic review and meta-analyses of studies of
1096 glutamine supplementation in haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow*
1097 *Transplant.* 2009;44:413-25.

- 1098 103. Gibson RJ, Keefe DM, Lalla RV, Bateman E, Blijlevens N, Fijlstra M, et al. Systematic
1099 review of agents for the management of gastrointestinal mucositis in cancer patients. *Support*
1100 *Care Cancer*. 2013;21:313-26.
- 1101 104. Hamad A, Fragkos KC, Forbes A. A systematic review and meta-analysis of probiotics
1102 for the management of radiation induced bowel disease. *Clin Nutr*. 2013;32:353-60.
- 1103 105. Wedlake LJ, Shaw C, Whelan K, Andreyev HJ. Systematic review: the efficacy of
1104 nutritional interventions to counteract acute gastrointestinal toxicity during therapeutic
1105 pelvic radiotherapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:1046-56.
- 1106 106. Massicotte MH, Borget I, Broutin S, Baracos VE, Leboulleux S, Baudin E, et al. Body
1107 composition variation and impact of low skeletal muscle mass in patients with advanced
1108 medullary thyroid carcinoma treated with vandetanib: results from a placebo-controlled
1109 study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:2401-8.
- 1110 107. Andreyev H, Norman A, Oates J, Cunningham D. Why do patients with weight loss have
1111 a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J*
1112 *Cancer*. 1998;34:503-9.
- 1113 108. Ross PJ, Ashley S, Norton A, Priest K, Waters JS, Eisen T, et al. Do patients with weight
1114 loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers? *Br J Cancer*.
1115 2004;90:1905-11.
- 1116 109. Miyata H, Yano M, Yasuda T, Hamano R, Yamasaki M, Hou E, et al. Randomized study of
1117 clinical effect of enteral nutrition support during neoadjuvant chemotherapy on
1118 chemotherapy-related toxicity in patients with esophageal cancer. *Clin Nutr*. 2012;31:330-6.
- 1119 110. Li Y, Ping X, Yu B, Liu F, Ni X, Li J. Clinical trial: prophylactic intravenous alanyl-
1120 glutamine reduces the severity of gastrointestinal toxicity induced by chemotherapy--a
1121 randomized crossover study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30:452-8.
- 1122 111. Sun J, Wang H, Hu H. Glutamine for chemotherapy induced diarrhea: a meta-analysis.
1123 *Asia Pac J Clin Nutr*. 2012;21:380-5.
- 1124 112. Sornsuvit C, Komindr S, Chuncharunee S, Wanikiat P, Archararit N, Santanirand P. Pilot
1125 Study: effects of parenteral glutamine dipeptide supplementation on neutrophil functions and
1126 prevention of chemotherapy-induced side-effects in acute myeloid leukaemia patients. *J Int*
1127 *Med Res*. 2008;36:1383-91.
- 1128 113. Sayles C, Hickerson SC, Bhat RR, Hall J, Garey KW, Trivedi MV. Oral Glutamine in
1129 Preventing Treatment-Related Mucositis in Adult Patients With Cancer: A Systematic Review.
1130 *Nutr Clin Pract*. 2016;31:171-9.
- 1131 114. Urbain P, Birlinger J, Lambert C, Finke J, Bertz H, Biesalski HK. Longitudinal follow-up
1132 of nutritional status and its influencing factors in adults undergoing allogeneic hematopoietic
1133 cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:446-51.
- 1134 115. Muscaritoli M, Conversano L, Torelli GF, Arcese W, Capria S, Cangiano C, et al. Clinical
1135 and metabolic effects of different parenteral nutrition regimens in patients undergoing
1136 allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation*. 1998;66:610-6.
- 1137 116. van Haren IE, Timmerman H, Potting CM, Blijlevens NM, Staal JB, Nijhuis-van der
1138 Sanden MW. Physical exercise for patients undergoing hematopoietic stem cell
1139 transplantation: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Phys*
1140 *Ther*. 2013;93:514-28.

- 1141 117. Wiskemann J, Dreger P, Schwerdtfeger R, Bondong A, Huber G, Kleindienst N, et al.
1142 Effects of a partly self-administered exercise program before, during, and after allogeneic
1143 stem cell transplantation. *Blood*. 2011;117:2604-13.
- 1144 118. Guièze R, Lemal R, Cabrespine A, Hermet E, Tournilhac O, Combal C, et al. Enteral
1145 versus parenteral nutritional support in allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation.
1146 *Clin Nutr*. 2014;33:533-8.
- 1147 119. Trifilio S, Helenowski I, Giel M, Gobel B, Pi J, Greenberg D, et al. Questioning the role of a
1148 neutropenic diet following hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow*
1149 *Transplant*. 2012;18:1385-90.
- 1150 120. van Dalen EC, Mank A, Leclercq E, Mulder RL, Davies M, Kersten MJ, et al. Low bacterial
1151 diet versus control diet to prevent infection in cancer patients treated with chemotherapy
1152 causing episodes of neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:Cd006247.
- 1153 121. Brown S, Goringe A, Fegan C, Davies S, Giddings J, Whittaker J, et al. Parenteral
1154 glutamine protects hepatic function during bone marrow transplantation. *Bone Marrow*
1155 *Transplant*. 1998;22:281-4.
- 1156 122. Uderzo C, Rebora P, Marrocco E, Varotto S, Cichello F, Bonetti M, et al. Glutamine-
1157 enriched nutrition does not reduce mucosal morbidity or complications after stem-cell
1158 transplantation for childhood malignancies: a prospective randomized study. *Transplantation*.
1159 2011;91:1321-5.
- 1160 123. Knols RH, de Bruin ED, Uebelhart D, Aufdemkampe G, Schanz U, Stenner-Liewen F, et
1161 al. Effects of an outpatient physical exercise program on hematopoietic stem-cell
1162 transplantation recipients: a randomized clinical trial. *Bone Marrow Transplant*.
1163 2011;46:1245-55.
- 1164 124. Midtgaard J, Christensen JF, Tolver A, Jones LW, Uth J, Rasmussen B, et al. Efficacy of
1165 multimodal exercise-based rehabilitation on physical activity, cardiorespiratory fitness, and
1166 patient-reported outcomes in cancer survivors: a randomized, controlled trial. *Ann Oncol*.
1167 2013;24:2267-73.
- 1168 125. Ballard-Barbash R, Friedenreich CM, Courneya KS, Siddiqi SM, McTiernan A, Alfano CM.
1169 Physical activity, biomarkers, and disease outcomes in cancer survivors: a systematic review. *J*
1170 *Natl Cancer Inst*. 2012;104:815-40.
- 1171 126. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, Kroenke CH, Colditz GA. Physical activity and
1172 survival after breast cancer diagnosis. *JAMA*. 2005;293:2479-86.
- 1173 127. Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Holmes MD, Chan AT, Chan JA, Colditz GA, et al.
1174 Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. *J Clin Oncol*. 2006;24:3527-34.
- 1175 128. Kim EH, Lee H, Chung H, Park JC, Shin SK, Lee SK, et al. Impact of metabolic syndrome
1176 on oncologic outcome after radical gastrectomy for gastric cancer. *Clin Res Hepatol*
1177 *Gastroenterol*. 2014;38:372-8.
- 1178 129. Farvid MS, Cho E, Chen WY, Eliassen AH, Willett WC. Dietary protein sources in early
1179 adulthood and breast cancer incidence: prospective cohort study. *BMJ*. 2014;348:g3437.
- 1180 130. Sinha R, Cross AJ, Graubard BI, Leitzmann MF, Schatzkin A. Meat intake and mortality: a
1181 prospective study of over half a million people. *Arch Intern Med*. 2009;169:562-71.

- 1182 131. Boffetta P, Couto E, Wichmann J, Ferrari P, Trichopoulos D, Bueno-de-Mesquita HB, et
1183 al. Fruit and vegetable intake and overall cancer risk in the European Prospective
1184 Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:529-37.
- 1185 132. Pierce JP, Stefanick ML, Flatt SW, Natarajan L, Sternfeld B, Madlensky L, et al. Greater
1186 survival after breast cancer in physically active women with high vegetable-fruit intake
1187 regardless of obesity. *J Clin Oncol.* 2007;25:2345-51.
- 1188 133. Tong H, Isenring E, Yates P. The prevalence of nutrition impact symptoms and their
1189 relationship to quality of life and clinical outcomes in medical oncology patients. *Support Care*
1190 *Cancer.* 2009;17:83-90.
- 1191 134. Laird BJ, Kaasa S, McMillan DC, Fallon MT, Hjermland MJ, Fayers P, et al. Prognostic
1192 factors in patients with advanced cancer: a comparison of clinicopathological factors and the
1193 development of an inflammation-based prognostic system. *Clin Cancer Res.* 2013;19:5456-64.
- 1194 135. Martin L, Watanabe S, Fainsinger R, Lau F, Ghosh S, Quan H, et al. Prognostic factors in
1195 patients with advanced cancer: use of the patient-generated subjective global assessment in
1196 survival prediction. *J Clin Oncol.* 2010;28:4376-83.
- 1197 136. Koretz RL. Do data support nutrition support? Part II. enteral artificial nutrition. *J Am*
1198 *Diet Assoc.* 2007;107:1374-80.
- 1199 137. Koretz RL, Lipman TO, Klein S. AGA technical review on parenteral nutrition.
1200 *Gastroenterology.* 2001;121:970-1001.
- 1201 138. Bruera E, Hui D, Dalal S, Torres-Vigil I, Trumble J, Roosth J, et al. Parenteral hydration
1202 in patients with advanced cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized
1203 trial. *J Clin Oncol.* 2013;31:111-8.
- 1204 139. Raijmakers NJH, van Zuylen L, Costantini M, Caraceni A, Clark J, Lundquist G, et al.
1205 Artificial nutrition and hydration in the last week of life in cancer patients. A systematic
1206 literature review of practices and effects. *Ann Oncol.* 2011;22:1478-86.
- 1207 140. McCann RM, Hall WJ, Groth-Juncker A. Comfort care for terminally ill patients. The
1208 appropriate use of nutrition and hydration. *JAMA.* 1994;272:1263-6.
- 1209 141. Good P, Richard R, Syrmiss W, Jenkins-Marsh S, Stephens J. Medically assisted hydration
1210 for adult palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014:Cd006273.
- 1211 142. Cerchietti L, Navigante A, Sauri A, Palazzo F. Hypodermoclysis for control of
1212 dehydration in terminal-stage cancer. *Int J Palliat Nurs.* 2000;6:370-4.

1213
1214
1215
1216
1217
1218

1219 **Figure legends**

1220 Figure 1. Structure of the ESPEN practical guideline: "Clinical nutrition in cancer".

1221 Figure 2. General concepts of treatment relevant to all cancer patients: screening and
1222 assessment; energy and substrate requirements.

1223 Figure 3. General concepts of treatment relevant to all cancer patients: types of nutrition
1224 intervention; exercise.

1225 Figure 4. General concepts of treatment relevant to all cancer patients: pharmaconutrients and
1226 pharmacological agents.

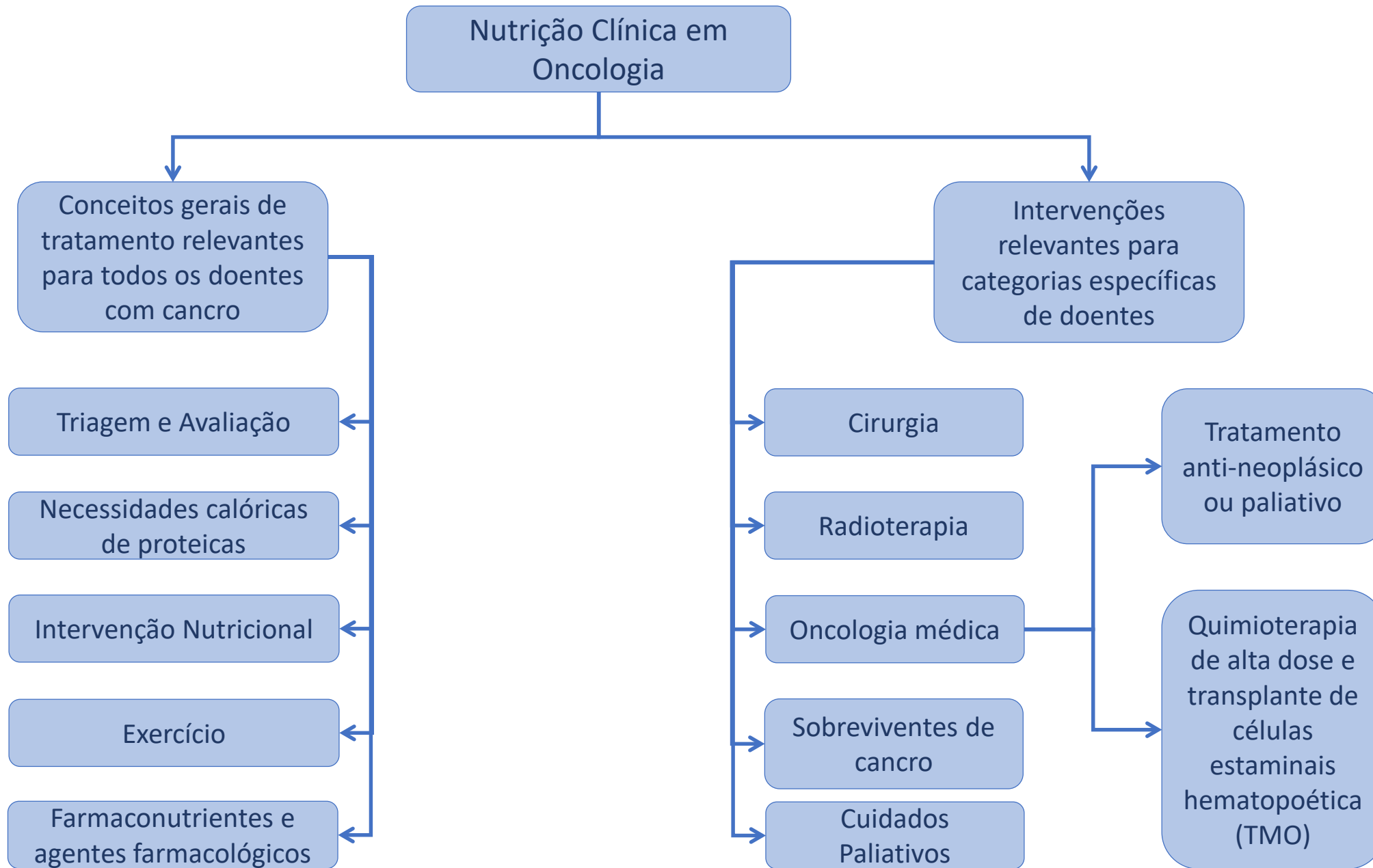
1227 Figure 5. Interventions relevant to specific patient categories: surgery.

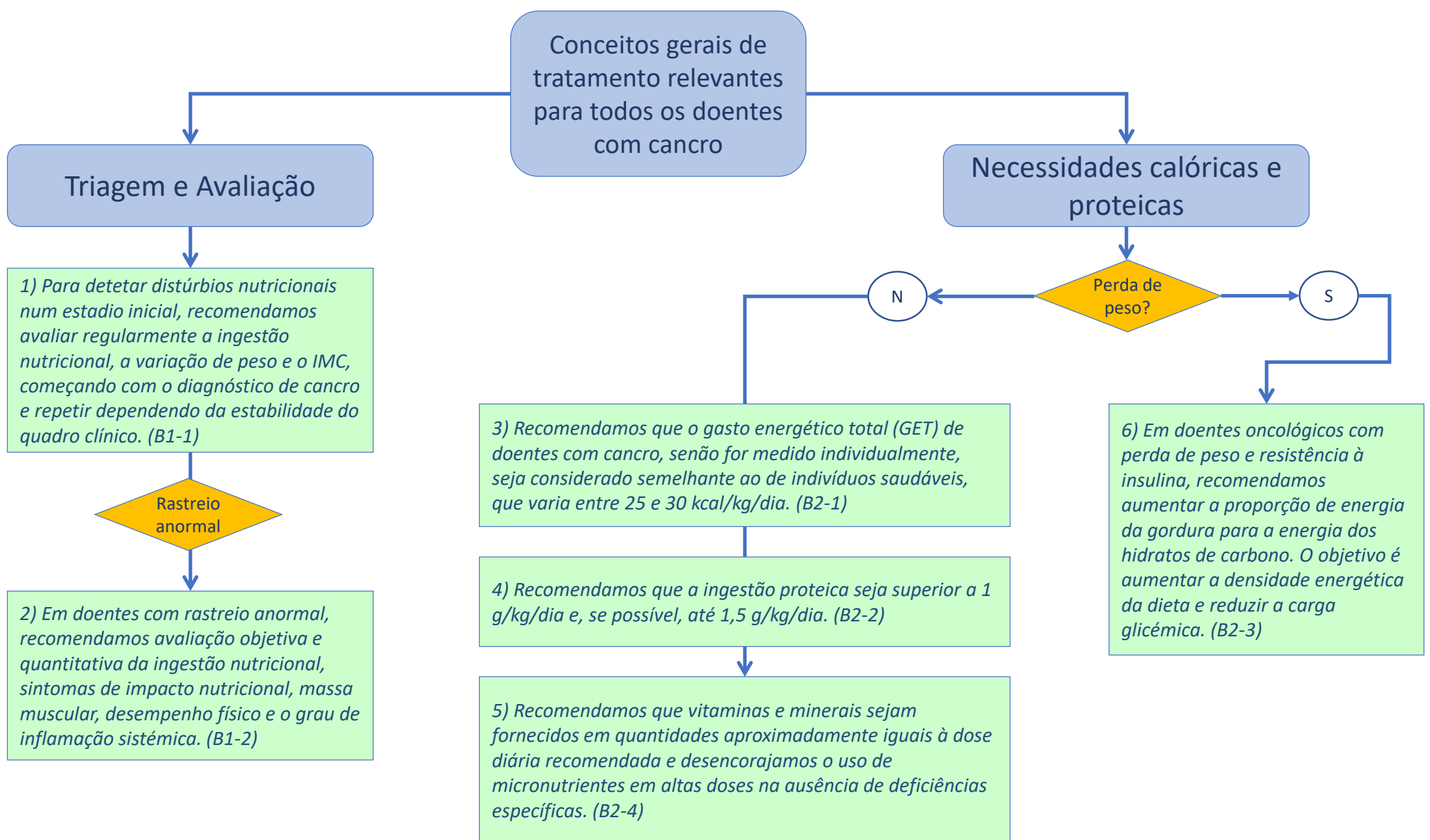
1228 Figure 6. Interventions relevant to patients undergoing radiotherapy.

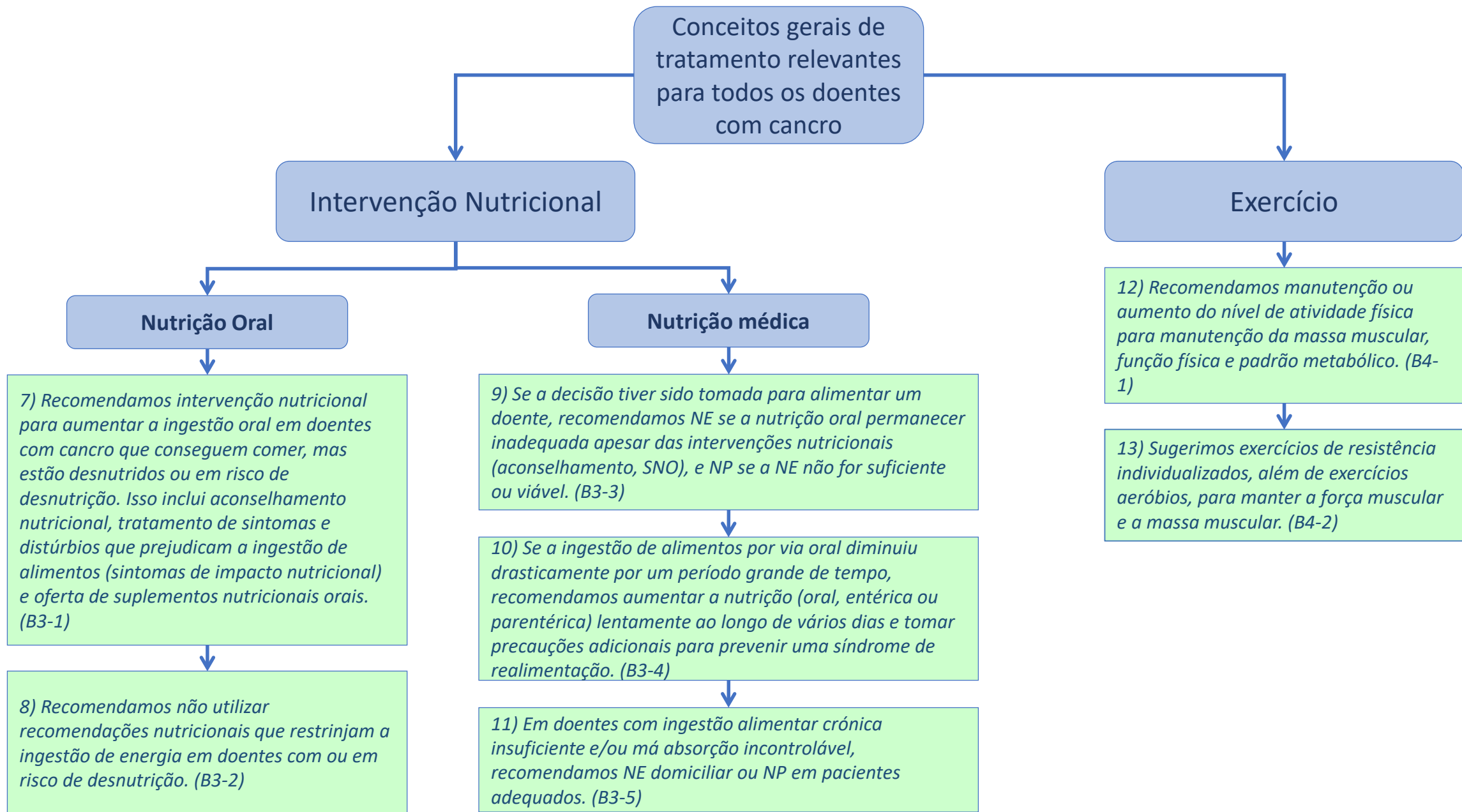
1229 Figure 7. Interventions relevant to medical oncology patients.

1230 Figure 8. Interventions relevant to cancer survivors and palliative care advanced cancer
1231 patients.

1232







Conceitos gerais de tratamento relevantes para todos os doentes com cancro

Farmaconutrientes e agentes farmacológicos

Agentes recomendados contra a desnutrição

14) Sugerimos considerar corticosteroides para aumentar o apetite em doentes oncológicos com anorexia e doença avançada, por um período restrito de tempo (1-3 semanas), mas ter em consideração os efeitos colaterais (como por exemplo, perda de massa muscular, resistência à insulina, infeções). (B5-1)

15) Sugerimos considerar progestagénios para aumentar o apetite em doentes com anorexia e doença avançada, mas ter em consideração os potenciais efeitos colaterais graves (por exemplo, tromboembolismo). (B5-2)

16) Em doentes com cancro avançado em quimioterapia e em risco de perda de peso ou desnutridos, sugerimos o uso de suplementação com ácidos gordos n-3 ou óleo de peixe para estabilizar ou melhorar o apetite, ingestão de alimentos, massa magra e peso corporal. (B5-7)

17) Em doentes com saciedade precoce, após tratamento da obstipação, sugerimos considerar agentes procinéticos, mas ter em consideração os potenciais efeitos adversos da metoclopramida no sistema nervoso central e da domperidona no ritmo cardíaco. (B5-8)

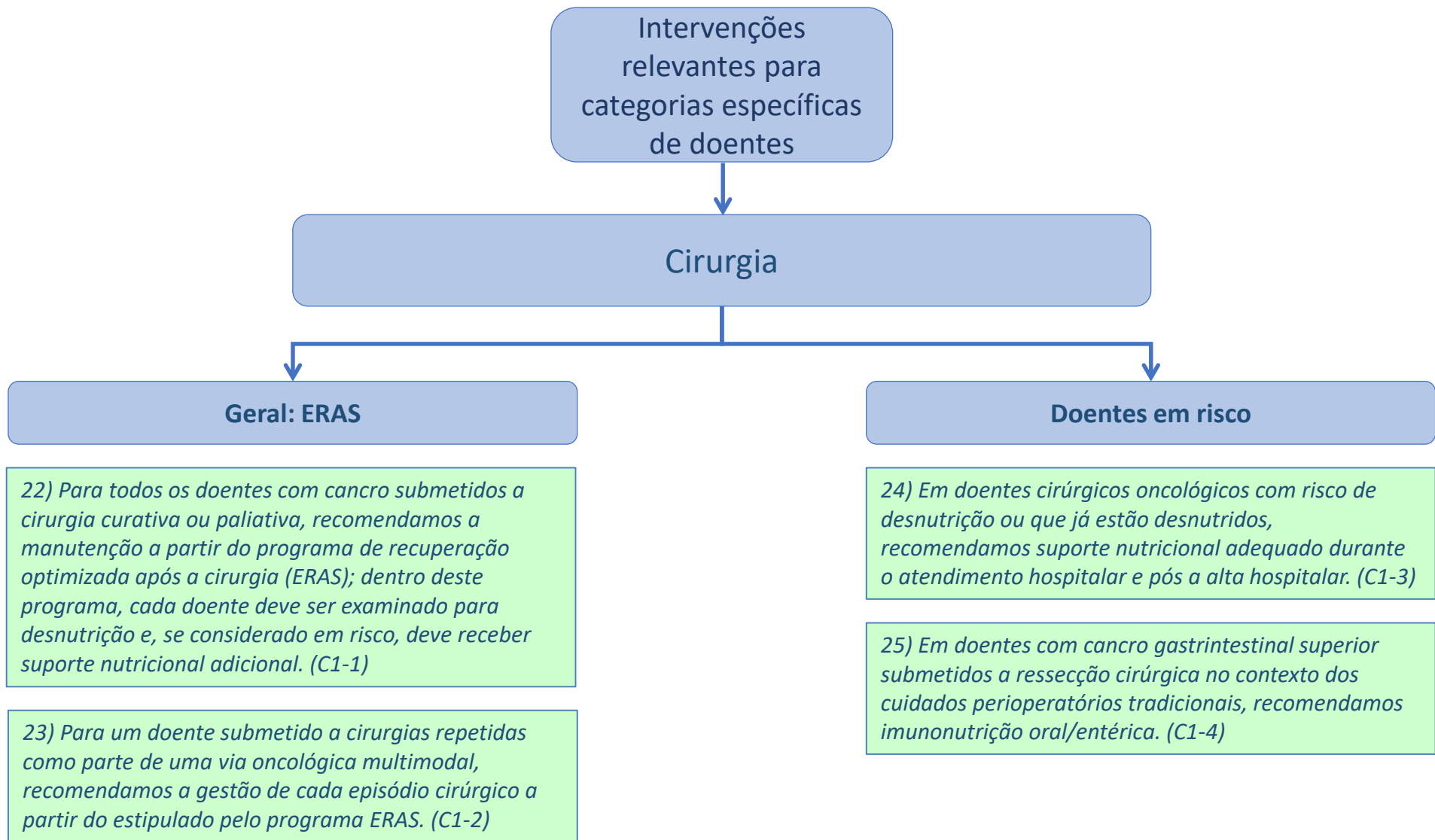
Agentes com prova insuficiente de eficácia

18) Não há dados clínicos suficientes para recomendar a suplementação com aminiácidos de cadeia ramificada, com outros aminoácidos ou metabolitos para melhorar a massa isenta de gordura. (B5-5)

19) Não há dados clínicos suficientes para recomendar fármacos antiinflamatórios não esteroides para melhorar o peso corporal em doentes com caquexia neoplásica (B5-6)

20) Não há dados clínicos suficientes para recomendar canabinóides para melhorar alterações do paladar ou anorexia em doentes com cancro. (B5-3)

21) Não há dados clínicos suficientes para recomendar esteróides androgénicos atualmente aprovados para aumentar a massa muscular. (B5-4)



Intervenções relevantes para categorias específicas de doentes

Radioterapia

Terapêutica Nutricional

Agentes com evidência insuficiente de eficácia

26) Recomendamos que durante a radioterapia, em particular a radioterapia de cabeça e pescoço, tórax e trato gastrointestinal - uma ingestão nutricional adequada deve ser assegurada principalmente por aconselhamento nutricional individualizado e/ou com uso de suplementos nutricionais orais (SNO), para evitar deterioração nutricional, manter a ingestão e evitar interrupções na radioterapia. (C2-1)

27) Recomendamos a avaliação e tratamento da disfagia, encorajar e educar os doentes sobre como manter a função de deglutição durante a NE. (C2-3)

28) Recomendamos NE com sonda nasogástrica ou percutânea (como por exemplo, a PEG) em mucosite grave induzida por radiação ou em tumores obstrutivos da cabeça-pescoço ou tórax. (C2-2)

29) Não recomendamos NP como tratamento geral em radioterapia, apenas se a nutrição oral/entérica adequada não for possível, como por ex. em enterite rádica grave ou má absorção severa. (C2-6)

30) Não há dados clínicos suficientes para recomendar a glutamina para prevenir enterite/diarreia induzida por radiação, estomatite, esofagite ou toxicidade cutânea. (C2-4)

31) Não há dados clínicos suficientes para recomendar probióticos para reduzir a diarreia induzida por radiação. (C2-5)

Intervenções relevantes para categorias específicas de doentes

Oncologia Médica

Tratamento anti-neoplásico curativo ou paliativo

Terapêutica Nutricional

32) Durante os tratamentos anti-neoplásicos, recomendamos garantir uma ingestão nutricional adequada e manter a atividade física. (C3-1)

33) Um doente em tratamento com medicamentos anticancerígenos curativos, se a ingestão de alimentos por via oral for inadequada, apesar do aconselhamento e SNO, recomendamos NE suplementar ou, se isso não for suficiente ou possível, NP. (C3-2)

Agentes com prova insuficiente de eficácia

34) Não há dados clínicos suficientes para recomendar a suplementação de glutamina durante a terapêutica citotóxica ou direcionada (C3-3)

Quimioterapia de alta dose e transplante de células estaminais hematopoéticas

Exercício e Terapêutica Nutricional

35) Durante a quimioterapia intensiva e após transplante de medulla óssea, recomendamos manter a atividade física e garantir uma ingestão nutricional adequada. Isso pode exigir uma NE e/ou NP. (C4-1)

36) Se a nutrição oral for inadequada, sugerimos uma NE a NP, a menos que haja mucosite grave, vômitos intratáveis, íleus, má absorção grave, diarreia prolongada ou doença do enxerto contra o hospedeiro gastrointestinal sintomático. (C4-2)

Agentes com evidência insuficiente de eficácia

37) Não há dados clínicos suficientes para recomendar uma dieta com baixo teor de bactérias para doentes mais de 30 dias após o transplante alogénico. (C4-3)

38) Não há dados clínicos suficientes para recomendar a glutamina para melhorar o resultado clínico em doentes submetidos a quimioterapia em altas doses e TMO (C4-4)

Intervenções relevantes para categorias específicas de doentes

Sobreviventes de cancro

Cuidados Paliativos

Recomendações de estilo de vida

Terapêutica Nutricional

Hidratação

39) Recomendamos que os sobreviventes de cancro participem em atividade física regulares. (C5-1)

41) Recomendamos a triagem rotineira de todos os doentes oncológicos com doença avançada para ingestão nutricional inadequada, perda de peso e baixo IMC e, se estiverem em risco, avaliar esses pacientes mais a fundo para sintomas de impacto nutricional tratáveis e distúrbios metabólicos. (C6-1)

43) Em doentes terminais, recomendamos que o tratamento seja baseado no conforto. É improvável que a hidratação e NP forneçam qualquer benefício para a maioria dos doentes. No entanto, em estados confusionais agudos, sugerimos o uso de uma hidratação curta e limitada para descartar a desidratação como causa precipitante. (C6-3)

40) Em sobreviventes de cancro, recomendamos manter um peso saudável (IMC 18,5-25 kg/m²) e um estilo de vida saudável, que inclui ser fisicamente ativo e uma dieta à base de vegetais, frutas e leguminosas e com baixo teor de gordura saturada, carne vermelha e álcool. (C5-2)

42) Recomendamos a oferta e implementação de intervenções nutricionais em doentes com cancro avançado, somente após considerar com o doente o prognóstico da doença e tanto o benefício esperado na qualidade de vida e potencialmente a sobrevida, quanto na carga associada ao cuidado nutricional. (C6-2)