

**UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS – UNISINOS**  
**ESPECIALIZAÇÃO EM NUTRIÇÃO CLÍNICA – ÊNFASE EM ADULTOS**

**Amaranta Rangel Ramos**

**Terapia nutricional e suplementação em pacientes com neoplasia esofágica: revisão da literatura**

Artigo apresentado como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Nutrição Clínica, pelo Curso de Especialização em Nutrição Clínica – Ênfase em adultos da Universidade do Vale do Rio dos Sinos - UNISINOS

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Esp. Cláudia Marchese

**Porto Alegre**

**2015**

## **Terapia Nutricional em pacientes com neoplasia esofágica: revisão da literatura**

Nutritional therapy in patients with esophageal cancer: a literature review

Amaranta Rangel Ramos<sup>1</sup>, Cláudia Balheteiro Marchese<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Especialização em Nutrição Clínica - Ênfase em Adultos, Universidade do Vale do Rio dos Sinos – UNISINOS

<sup>2</sup> Especialista em Administração Hospitalar (IACHS/PUCRS), Nutrição Clínica (UNISINOS) e Nutrição Parenteral e Enteral (SBNPE)

### **Resumo**

**Objetivos:** O tratamento mais eficaz para neoplasia de esôfago, com melhor expectativa de cura, é a ressecção total ou parcial do esôfago, podendo ser precedida por tratamentos quimioterápicos e/ou radioterápicos. A terapia nutricional adequada, contudo, é de extrema importância para a manutenção e recuperação do estado nutricional, favorecendo a eficácia dos tratamentos. O objetivo desta revisão foi avaliar verificar na literatura quais os benefícios associados com a suplementação da terapia nutricional.

**Métodos:** Foram feitas buscas nas bases de dados Medline/PubMed e Bireme, selecionando artigos publicados entre 2010 e 2015, utilizando os descritores Terapia nutricional; Neoplasia esofágica e seus respectivos MeSH. Foram incluídos estudos originais com intervenção nutricional pré e pós-ressecção tumoral.

**Resultados:** A procura realizada nas bases de dados resultou na identificação de 1574 artigos; destes 34 foram selecionados para leitura completa, dentre os quais quatro foram incluídos na revisão sistemática, abrangendo a análise de 388 pacientes. Todos os estudos são de caráter duplo-cego randomizados com pacientes adultos com histologia positiva, sendo o tumor ressecável. Três dos estudos não encontraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos analisados (Nutrição enteral x Nutrição parenteral; Nutrição enteral e parenteral pré e pós cirúrgico X Nutrição enteral pre e pós cirúrgico e parenteral pre cirúrgico; Oxepa® pre e pós cirúrgico x Ensure® pre e pós cirúrgico x Osmolite® pós-cirúrgico). Um dos artigos

verificou uma alteração positiva na avaliação subjetiva do estado nutricional do grupo intervenção, Supportan® mais nutrição enteral padrão, (Escore de Kondrup reduziu  $0,52 \pm 0,15$  pontos  $p > 0,0165$  ajustado e ASG melhorou em 28% no grupo intervenção  $p > 0,0065$ ).

**Conclusões:** As evidências científicas ainda são inconclusivas no que diz respeito a suplementação da nutrição, tanto enteral quando parenteral, de pacientes com neoplasia esofágica. Portanto são necessárias mais pesquisas avaliando o efeito da suplementação em pacientes com neoplasia esofágica durante todas as fases de tratamento.

**Descritores:** Terapia nutricional; Neoplasia esofágica

## **Abstract**

**Aims:** The most effective treatment for esophageal cancer with better expectation of cure is the total or partial resection of the esophagus and may be preceded by chemotherapy and / or radiotherapy. Proper nutrition therapy, however, is extremely important for the maintenance and recovery of the nutritional status, favoring the effectiveness of treatments. The objective of this review was to ascertain evaluate the literature which the benefits associated with supplementation of nutritional therapy.

**Methods:** Searches were made in Medline / PubMed and Bireme databases, selecting articles published between 2010 and 2015, using the descriptors nutritional therapy; Esophageal cancer and their respective MeSH. Original studies with pre nutritional intervention and tumor after resection were included.

**Results:** The search performed in the databases resulted in the identification of 1574 articles, of which 34 were selected to complete reading, among which four were included in systematic review covering analysis of 388 patients. All studies are double-blind randomized character with adult patients with histologically positive, being resectable tumor. Three of the studies found no statistically significant difference among the groups (enteral x parenteral nutrition; enteral and parenteral nutrition pre and post surgical x enteral nutrition pre and post

surgical and parenteral pre surgical; Oxepa® pre and post surgical x Ensure pre and post surgical x postsurgical Osmolite®). One article noted a positive change in the subjective assessment of nutritional status in the intervention group, Supportan® with additional standard enteral nutrition (score of Kondrup reduced  $0.52 \pm 0.15$  points  $P > 0.0165$  adjusted and ASG improved in 28% of patients in the intervention group  $p > 0.0065$ ).

**Conclusions:** The scientific evidence is still inconclusive regarding the supplementation of nutrition, enteral when both parenteral, in patients with esophageal cancer. Therefore more research is required to evaluate the effect of supplementation, at all phases of treatment in patients with esophageal cancer.

**Key words:** Nutritional therapy; esophageal cancer

## INTRODUÇÃO

De acordo com o “*World Cancer Research Fund International*” 456.000 indivíduos foram diagnosticados com neoplasia esofágica no ano de 2012, no mundo [1]. No Brasil, em 2014, ocorreu o registro de 10.780 novos casos de indivíduos com câncer de esôfago, sendo 74,3% em homens e o restante nas mulheres [2]. A alta incidência pode estar relacionada com os fatores de risco associados como: idade, histórico familiar, consumo de álcool, tabagismo, infecções orais, deficiência de vitamina B2 e consumo elevado de erva mate [3]. No entanto estes dados são hipoteticamente apresentados para a população diagnosticada, não havendo relatos científicos que estabeleçam as relações entre ambos os gêneros.

O Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) indicou o óbito de 7.930 indivíduos com neoplasia esofágica, em 2013 [2]. O alto número de mortes estaria associado ao fato dessa apresentar um início assintomático, acarretando em um diagnóstico tardio, quando há comprometimento muscular, caracterizado por disfagia obstrução progressiva, aspiração de alimentos, e surgimento de sintomas como hemorragias, sepse, pirose, regurgitação, dor epigástrica e hematêmese ou melena [4].

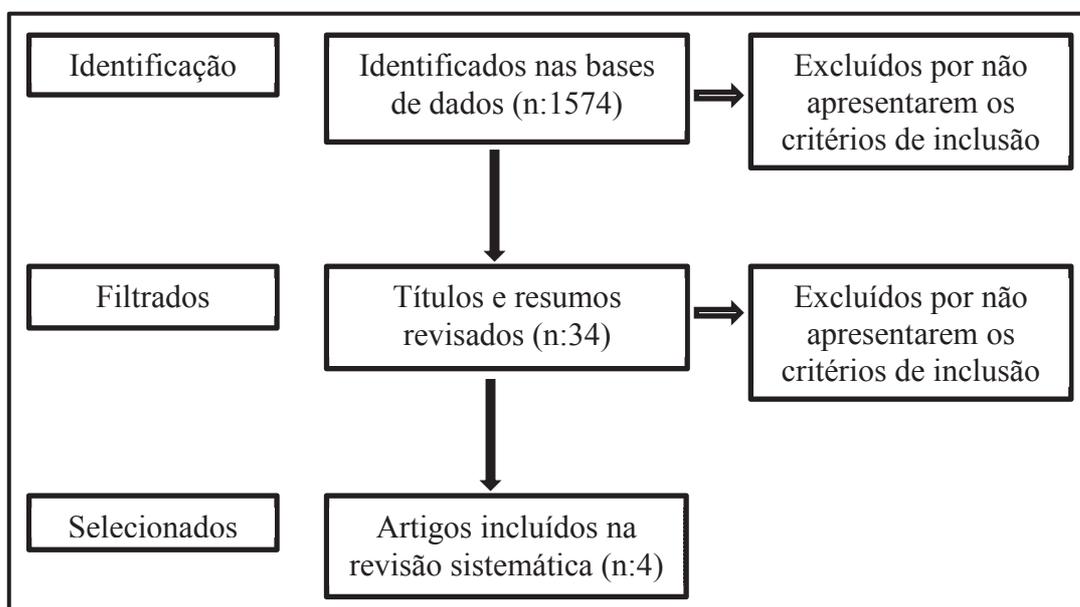
Em virtude do diagnóstico tardio o tratamento mais utilizado é a associação de terapias quimio e radioterápicas seguidas por cirurgia de ressecção [5]. Juntamente com a intervenção médica, uma terapia nutricional enteral e/ou parenteral adequada deve ser iniciada precocemente com a finalidade de auxiliar no período pré-cirúrgico, aliviar os sintomas decorrentes da patologia e posteriormente garantir um aporte nutricional adequado para a recuperação e manutenção do estado nutricional [6]. O propósito do presente artigo é revisar na literatura estudos referentes à suplementação oral em pacientes com neoplasia esofágica.

## MÉTODOS

Foi realizada uma busca dos bancos de dados Medline/PubMed e Bireme até novembro de 2015, com as palavras chave, “Nutrition Therapy” e “Esophageal Neoplasms” e seus respectivos MeSH. Selecionaram-se os artigos redigidos em inglês devido à ausência de publicações em outros idiomas. Todos os estudos que abordaram a análise de suplementação ou via de administração foram selecionados. Artigos publicados antes de 2010 foram excluídos.

## RESULTADOS DA SELEÇÃO

A pesquisa resultou em 1574 artigos sendo 701 da Bireme e 873 da Medline/PubMed. Após aplicação dos filtros e leitura dos artigos pré-selecionados somente quatro contemplaram todos os requisitos (Figura 1)



**Figura 1:** Fluxograma da seleção dos artigos incluídos.

## CONTEÚDO DA REVISÃO

Os quatro artigos selecionados realizaram uma avaliação duplo-cego randomizado com pacientes adultos com histologia positiva de câncer esofágico, avaliando em conjunto 388 pacientes. A tabela 1 apresenta as informações gerais de cada estudo.

Autor/ano	Título	Local	Tratamento	VET	Resultados
Seike e col 2011 [6]	The effect of nutritional support on the immune function in the acute postoperative period after esophageal cancer surgery: total parenteral nutrition versus enteral nutrition	Japão	<u>Intervenção 1</u> Terapia nutricional parenteral → Neoparen® + emulsão de lipídios  <u>Intervenção 2</u> Terapia nutricional enteral → Racol® → dieta baixa em resíduos	2000 kcal	Sem diferença significativa entre os grupos
Sultan e col 2012 [7]	Randomized clinical trial of omega-3 fatty acid-supplemented enteral nutrition versus standard enteral nutrition in patients undergoing oesophagogastric cancer surgery	Reino Unido	<u>Intervenção 1</u> Oxepa® → 7 dias antes e depois da cirurgia  <u>Intervenção 2</u> Ensure Plus® → 7 dias antes e depois da cirurgia  <u>Intervenção 3</u> Osmolite® → 7 dias depois da cirurgia	1000 kcal	Inconclusivos
Fietkau e col. 2013 [8]	A Disease-Specific Enteral Nutrition Formula Improves Nutritional Status and Functional Performance in Patients With Head and Neck and Esophageal Cancer Undergoing Chemoradiotherapy: Results of a Randomized, Controlled,	Alemanha	<u>Intervenção:</u> Supportan® + nutrição enteral padrão por 14 semanas  <u>Controle:</u> Fresubin energy fibre® + nutrição enteral padrão por 14 semanas	30-33 kcal/kg	Menor redução do IMC sem significância estatística  Parâmetros antropométricos inalterados

	Multicenter Trial				
Wang e col. 2013 [9]	Effects of Lipid Emulsions in Parenteral Nutrition of Esophageal Cancer Surgical Patients Receiving Enteral Nutrition: A Comparative Analysis	China	<p><u>Intervenção 1</u> Terapia nutricional enteral padrão + emulsão lipídica contendo azeite de oliva</p> <p><u>Intervenção 2</u> Terapia nutricional enteral padrão + emulsão lipídica contendo lipídios de cadeia média e longa</p>	<p>Pré-cirurgia 25-30 kcal/kg</p> <p>Pós-cirurgia 17,5 kcal/kg</p>	Não houve diferença entre os grupos no estado clínico pós-cirúrgico.

Com o objetivo de verificar a eficácia da terapia nutricional parenteral em relação à terapia nutricional enteral no período pós-operatório, o estudo realizado por Seike e colaboradores (2011) comparou o efeito das duas terapias nutricionais avaliando a função do sistema imunológico, assim como o estado nutricional de pacientes com câncer de esôfago. Para analisar a função do sistema imunológico foram mensurados os níveis de proteína C reativa, marcador inflamatório, e relação entre dois tipos de células CD4 (Th1 e Th2), cuja função é a síntese de citocinas, através dos níveis de IFN- $\gamma$  e IL4 respectivamente. O estado nutricional foi avaliado através dos níveis de albumina plasmática.

Os indivíduos que participaram do estudo foram selecionados conforme os seguintes critérios: idade superior a 20 anos, confirmação histológica de neoplasia esofágica, ausência de tratamento radioterápico antes da cirurgia, nível de desempenho de acordo com o *Eastern Cooperative Oncology Group* de 0 a 1 (ferramenta que avalia a capacidade do indivíduo de cuidar de si próprio e sua capacidade e atividade física diária [10]). Foram excluídos aqueles que eram alérgicos a algum componente presente nos tratamentos ou que possuíam contraindicação para as terapias nutricionais [6].

Após tratamento de 30 pacientes conforme a Tabela 1 os pesquisadores não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os marcadores analisados nos dois grupos. A ausência de disparidade entre as duas terapias demonstra que apesar do estado nutricional dos pacientes com câncer esofágico já estar comprometido antes da realização da cirurgia, devido à incapacidade de alimentação decorrente da evolução da doença, e ao estresse causado pela cirurgia, uma terapia nutricional adequada, independente da via de administração possui um impacto na recuperação durante o período pós-operatório [6].

Baseado em estudos prévios que demonstraram um efeito benéfico da suplementação de ácidos graxos ômega 3, especialmente o ácido eicosapentaenoico (EPA) e o ácido docosahexaenóico (DHA), em paciente críticos com síndrome da angustia respiratória aguda e em indivíduos submetidos a grandes cirurgias abdominais Sultan e colaboradores (2012) avaliaram o efeito da imunonutrição parenteral perioperatória com EPA e DHA no estado clínico de 195 pacientes com câncer esofagogástrico, assim como seu efeito imunológico sobre os mesmos. Os critérios de inclusão consistiram na confirmação histológica da neoplasia esofágica e na possibilidade de esofagectomia subtotal ou gastrectomia total. Adicionalmente foi oferecido a todos os pacientes elegíveis acesso a tratamento quimioterápico neoadjuvante.

Durante o tratamento todos os 195 pacientes tiveram acompanhamento nutricional, o qual mensurou peso, índice de massa corporal (IMC), percentual de perda de peso nos últimos três meses, prega cutânea triceptal e circunferência do braço, assim como uma avaliação dietética por meio do recordatório de 24 horas. No decorrer da cirurgia padrão de ressecção foram posicionadas sondas nasogástricas ou jejunostomias para alimentação. Logo após o procedimento foram realizados exames de rotina como hemograma completo, ureia,

eletrólitos, marcadores de função hepática e proteína C reativa. Os mesmos exames foram executados antes da cirurgia [7].

Os parâmetros avaliados para verificar os efeitos da terapia consistiram no número de complicações pós-cirúrgicas por infecções ou devido aos tubos de alimentação, morbimortalidade, tempo de hospitalização, juntamente com concentração plasmática de ácidos graxos, estado nutricional e marcadores imunológicos (expressão de HLA-DR, crucial na resposta imune a inflamação, em monócitos e em linfócitos estimulados para avaliar a capacidade de apresentar antígenos e estimar a ativação respectivamente). Embora tenham sido verificadas influências nos níveis plasmáticos de EPA e DHA, assim como na relação entre ácidos graxos ômega 6 (pró-inflamatórios) e ômega 3 (anti-inflamatórios) e a expressão de HLA-DR de acordo com o tipo de suplementação recebida pelos grupos os pesquisadores não encontraram diferenças significativas nos outros critérios ponderados [7].

Dados indicam uma perda de peso de 5 a 10 quilos ao longo de um tratamento conjunto de quimioterapia e radioterapia em pacientes com tumores esofágicos inoperáveis. Evidências demonstram que o uso de uma terapia nutricional precoce via gastrostomia endoscópica percutânea (GEP) é capaz de prevenir em alguns casos o surgimento de um quadro de caquexia, apesar do declínio do estado geral desses pacientes. O uso de suplementos contendo EPA e DHA pode influenciar no número de mediadores da caquexia, assim como reverter ou parar o desenvolvimento da mesma. Considerando esses achados Fietkau e colaboradores (2013) realizaram uma comparação entre um produto de nutrição enteral rica em EPA e DHA com uma terapia nutricional enteral padrão administrado via GEP em pacientes com câncer de esôfago durante tratamento de quimioradioterapia.

Os pacientes elegíveis tinham idade superior a 18 anos, histologia positiva, índice de massa corporal de 16 a 30kg/m<sup>2</sup>, avaliação subjetiva global (ASG) com índice B

(moderadamente desnutrido ou com suspeita de desnutrição) ou C (desnutrido grave) [11], expectativa de vida maior que seis meses e capacidade de receber nutrição via gastrostomia. Os critérios de exclusão utilizados foram: presença de metástase, lesão secundária ativa, gravidez, lactentes, doentes cardíacos com marca-passo. Ao longo do estudo eliminaram-se os pacientes que apresentaram diarreia refratária, diabetes mellitus insulino dependente, alergia a algum componente dos produtos, usuários de anabolizantes e suplementos contendo EPA [8].

Foram utilizados como medidas de desfecho antropométrico: o IMC, massa magra, massa gorda, massa livre de gordura, água corpórea total, água extracelular, água intracelular, peso corporal, dobras cutâneas e circunferência braquial. Para avaliar o risco e o estado nutricional foram aplicados o escore de Kondrup e a ASG. O questionário QLQ-C30 da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer que aferiu a qualidade de vida através de escalas funcionais (física, cognitiva, emocional, social e papel), sintomáticas (fadiga, dor, náuseas e vômitos) e de saúde global [12]. Adicionalmente a força do aperto de mão foi mensurada, assim como exames laboratoriais avaliando hemoglobina, triglicerídeos, IL-6 e TNF- $\alpha$  [8].

Ao comparar os dados referentes aos dois grupos de tratamento de acordo com a tabela 1, os pesquisadores verificaram que o grupo intervenção apresentou menor redução do IMC ao final do tratamento, assim como no período de acompanhamento após o término do tratamento; entretanto essa não apresentou significância estatística. Avaliando a composição corporal constatou-se uma tendência de melhoria no grupo intervenção, especialmente nos valores referentes à massa livre de gordura, água corporal total e água extracelular. Os parâmetros antropométricos permaneceram inalterados [8].

Com relação ao risco nutricional o grupo intervenção apresentou um valor significativamente melhor no período de acompanhamento. O efeito positivo da intervenção

nutricional também refletiu na classificação da ASG, a qual demonstrou melhoria em 28% dos pacientes. O estado funcional e qualidade de vida melhoram significativamente no grupo intervenção logo após o término do tratamento, entretanto a força de aperto de mão não sofreu alterações significativas. Analisando os marcadores laboratoriais observou-se uma diminuição dos índices de IL-6 no grupo intervenção, o que indica um efeito anti-inflamatório [8].

Considerando estudos anteriores, acredita-se que o uso de azeite de oliva via sonda parenteral acarreta em uma menor resposta pró-inflamatória e imunossupressora, além de reduzir o número de infecções bacterianas quando comparado com dietas contendo triglicerídeos de cadeia média (TCM) e longa (TCL). Com base nessas informações Wang e colaboradores (2013) compararam o efeito da utilização de suplemento parenteral com emulsão lipídica de azeite de oliva com a emulsão padrão de TCM e TCL. A intervenção conforme a tabela 1 foi realizada em 94 indivíduos com idades entre 35 e 50 anos, que possuíam neoplasia esofágica ressecável, sendo aptos a receber alimentação via enteral e parenteral. Dentre os diversos critérios de exclusão utilizados salientam-se os seguintes: contraindicação para nutrição parenteral, dislipidemia severa, diabetes, disfunção hepática, falência renal, histórico de tratamentos quimioterápicos prévios.

Os indivíduos foram avaliados após o tratamento para identificar o número de complicações por infecções, presença de febre ou internação por mais de 14 dias, estado crítico por mais de dois dias, mortalidade hospitalar, marcadores imunológicos e inflamatórios. Ao comparar os dois grupos não houve diferença significativa em relação ao estado clínico pós-cirúrgico. Os exames da função imune indicaram uma variação significativa na concentração de IgG, a qual sugere melhoria na resposta imunológica humoral entre os dias pré e pós cirurgia do grupo que recebeu azeite de oliva. Os dados referentes à

resposta inflamatória e a população de linfócitos não apresentaram melhoria significativa nos dois grupos [9].

## COMENTÁRIOS FINAIS

Analisando os resultados dos quatro estudos selecionados na presente revisão é possível observar que somente dois obtiveram melhorias significativas entre os grupos estudados. Um deles verificou que o uso de suplementação de ácidos graxos ômega 3 tem um efeito positivo na composição corporal assim como uma redução do risco nutricional. O segundo obteve um aumento significativo dos níveis de IgG, imunoglobulina relacionada com o efeito anti-inflamatório, durante a suplementação com emulsão lipídica de azeite de oliva.

Devido ao reduzido número de estudos publicados em revistas indexadas nos últimos cinco anos, com objetivo de investigar os efeitos da suplementação nutricional em pacientes com neoplasia esofágica não é possível indicar com segurança o uso dos mesmos para auxiliar no controle e melhoria do estado nutricional. Entretanto, estes corroboram o fato de que uma terapia nutricional adequada, tanto em nutrientes quanto no momento de início e término, é fundamental para a recuperação destes pacientes, conforme recomendado pelas diretrizes de terapia nutricional na oncologia [13]. Conclui-se, portanto, que existe a necessidade de realizar mais estudos avaliando os benefícios da suplementação em pacientes portadores de câncer esofágico.

O fato de todos os estudos estudados terem sido realizados em grupos de pacientes não brasileiros aponta para a premente necessidade de se realizar este tipo de acompanhamento nos pacientes oncológicos no Brasil. As características nutricionais e os costumes alimentares nas diversas regiões do país fazem necessária a comparação entre os

diversos grupos étnico-culturais de modo a estabelecer diferenças que indiquem a incidência e prevalência do câncer esofágico.

## REFERÊNCIAS

1. World Cancer Research Fund International, 2012. Disponível em: <http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/data-specific-cancers/oesophageal-cancer-statistics>. Acesso em: 17/11/2015.
2. INCA, 2014. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/esofago/definicao>. Acesso em: 17/11/2015.
3. INCA, 2015. Disponível em: [http://www1.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=13](http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=13). Acesso em: 17/11/2015.
4. REY, Luís. Dicionário de termos técnicos de medicina e saúde. In: **Dicionário de termos técnicos de medicina e saúde**. Guanabara koogan, 2008.
5. DE OLIVEIRA-BORGES, Elton Carlos et al. O CÂNCER DE ESÔFAGO: uma revisão DOI: <http://dx.doi.org/10.5892/ruvrd.v13i1.2471>. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 13, n. 1, p. 773-790, 2015.
6. SEIKE, Junichi et al. The effect of nutritional support on the immune function in the acute postoperative period after esophageal cancer surgery: total parenteral nutrition versus enteral nutrition. **The Journal of Medical Investigation**, v. 58, n. 1, 2, p. 75-80, 2011.
7. SULTAN, J. et al. Randomized clinical trial of omega-3 fatty acid-supplemented enteral nutrition versus standard enteral nutrition in patients undergoing oesophagogastric cancer surgery. **British Journal of Surgery**, v. 99, n. 3, p. 346-355, 2012.
8. FIETKAU, R. et al. A disease-specific enteral nutrition formula improves nutritional status and functional performance in patients with head and neck and esophageal cancer undergoing chemoradiotherapy: results of a randomized, controlled, multicenter trial. **Cancer**, v. 119, n. 18, p. 3343, 2013.

9. WANG, Wu-Ping et al. Effects of Lipid Emulsions in Parenteral Nutrition of Esophageal Cancer Surgical Patients Receiving Enteral Nutrition: A Comparative Analysis. **Nutrients**, v. 6, n. 1, p. 111-123, 2013.
10. Estados Unidos. Eastern Cooperative Oncology Group ECOG Performance Status [Internet]. Filadélfia; 1982. Disponível em: <http://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>.
11. CORREIA, M. I. T. D.; ARAÚJO, Kelly Cristine Gurgel. Avaliação Global Subjetiva. **Clínica Nutricional. Lameu, E**, p. 197-201, 2005.
12. AARONSON, Neil K. et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. **Journal of the national cancer institute**, v. 85, n. 5, p. 365-376, 1993.
13. OLIVEIRA, A. G. L. et al. Terapia Nutricional na Oncologia.