**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA**

ROBERTA ALIPRANDINI KNACK

**Efeitos do tratamento oncológico no estado nutricional, nos marcadores de
estresse oxidativo e na qualidade de vida de pacientes com câncer de estômago e
de esôfago**

Ribeirão Preto

2015

ROBERTA ALIPRANDINI KNACK

Efeitos do tratamento oncológico no estado nutricional, nos marcadores de estresse oxidativo e na qualidade de vida de pacientes com câncer de estômago e de esôfago

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre

Área de concentração: Clínica Médica

Modalidade: Investigação Biomédica

Orientador: Prof^a. Dr^a. Selma Freire de C. da Cunha

Ribeirão Preto

2015

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da Publicação

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Knack, Roberta Aliprandini.

Efeitos do tratamento oncológico no estado nutricional, nos marcadores de estresse oxidativo e na qualidade de vida de pacientes com câncer de estômago e de esôfago / Roberta Aliprandini Knack; Orientadora: Selma Freire de Carvalho da Cunha – Ribeirão Preto, 2015.

102 f. : il

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Departamento de Clínica Médica. 2015.

1. Estresse oxidativo 2. Estado nutricional 3. Tratamento oncológico 4. Qualidade de vida

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: KNACK, Roberta Aliprandini

TÍTULO: Efeitos do tratamento oncológico no estado nutricional, nos marcadores de estresse oxidativo e na qualidade de vida de pacientes com câncer de estômago e de esôfago.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Investigação
Biomédica

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr.: _____	Instituição: _____
Julgamento: _____	Assinatura: _____
Prof. Dr.: _____	Instituição: _____
Julgamento: _____	Assinatura: _____
Prof. Dr.: _____	Instituição: _____
Julgamento: _____	Assinatura: _____

AGRADECIMENTOS

Ao meu amado marido, pela paciência, incentivo e companheirismo despendidos durante esta trajetória.

À minha família, pelo apoio incondicional.

À Prof^a. Dr^a. Selma Freire de Carvalho da Cunha, pela confiança, dedicação, ensinamentos e orientações a mim investidas.

À Livia Giolo Taverna, pela amizade e companheirismo durante o caminho.

À Mônica Silva de Souza Meirelles pelo apoio técnico e dedicação despendidos na execução deste estudo.

À Sofia Miranda de Figueiredo Ribeiro e Camila Bitu Moreno Braga pela atenção e ensinamentos.

Ao Prof. Dr. Harley Francisco de Oliveira, à Prof^a. Dr^a. Fernanda Maris Peria, ao Prof. Dr. José Sebastião dos Santos e ao Prof. Dr. Ajith Kumar Sankarankutty pela colaboração despendida a este estudo.

À Dr^a. Liane Rapatoni, ao Dr. Gustavo de Assis Mota e ao Dr. Flávio Guimarães, pela colaboração e auxílio na seleção dos voluntários desta pesquisa.

Aos residentes da Oncologia, Radioterapia e Gastro-Cirurgia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto pela colaboração no desenvolvimento do estudo.

À agência de fomento da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo respaldo financeiro concedendo a bolsa de mestrado.

À Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e à Universidade de São Paulo, pela oportunidade de realização do curso de mestrado. E aos colaboradores desta Universidade, Maria Aparecida Nunes Ferreria do Laboratório de Dermatologia do Departamento de Clínica Médica e ao Emerson Quirino Oliveira da Secretaria da Pós-Graduação do Departamento de Clínica Médica.

E aos voluntários da pesquisa, pela disponibilidade, carinho e imenso aprendizado de vida.

RESUMO

KNACK, R. A. **Efeitos do tratamento oncológico no estado nutricional, nos marcadores de estresse oxidativo e na qualidade de vida de pacientes com câncer de estômago e de esôfago.** 2015. 102 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2015.

Objetivo: Avaliar as vitaminas e as enzimas envolvidas na defesa antioxidante e os marcadores de peroxidação lipídica durante o tratamento oncológico de pacientes com neoplasia de estômago ou de esôfago. **Casuística:** O estudo prospectivo longitudinal foi conduzido com 14 pacientes com neoplasia de estômago ou de esôfago [62,1 anos (IC95% 55,6-68,6)], sob tratamento oncológico em unidade especializada. O estudo incluiu também 15 voluntários saudáveis [61,3 anos (IC95% 57,3-65,3)]. **Métodos:** Foram aplicados os questionários de ingestão alimentar (Recordatórios de 24h), de qualidade de vida (FACT G), de fadiga (FACIT Fatigue) e inquéritos relacionados com efeitos adversos e de toxicidade (CTCAE) que potencialmente interferem na ingestão alimentar e no estado nutricional. Foram feitas as medidas antropométricas, a impedância bioelétrica e coleta de sangue para os exames laboratoriais. Foram dosadas as vitaminas antioxidantes C e E, as enzimas superóxido dismutase (SOD) e glutathione peroxidase (GPx), além dos marcadores de peroxidação lipídica, malondialdeído (MDA) e 8-isoprostano. No Grupo Câncer, os procedimentos foram feitos antes do início, na metade e ao término do tratamento oncológico; o Grupo Controle foi submetido às mesmas avaliações em apenas uma ocasião. A análise estatística foi feita por meio do *software* Statistica 8.0, usando testes estatísticos não paramétricos. **Resultados:** Não foram observadas diferenças nos escores de qualidade e de fadiga. As reações adversas relacionadas ao tratamento oncológico foram redução da ingestão de alimentos, saliva espessa com alteração no paladar e náuseas. Antes do início do tratamento, os pacientes com câncer já haviam perdido 17% do peso em relação ao usual; o peso corporal e o IMC reduziram entre a primeira e a terceira avaliação, mas não houve alteração na composição de massa corporal magra e gorda, na ingestão energética e da maioria dos macronutrientes no decorrer do estudo. Quando comparados ao Grupo Controle, o Grupo Câncer apresentou menores valores de vitamina C [10,8 (IC95%4,5-17,0) vs. 25,5 (IC95%19,9-30,7) $\mu\text{mol/L}$], maiores valores da SOD [2056 (IC95%1933-2178) vs. 1595 (IC95%1430-1761) USOD/gHb] e MDA [0,73 (IC95%0,50-0,88) vs. 0,29 (IC95%0,25-0,33) $\mu\text{mol/L}$]. No decorrer do estudo, houve diminuição nos níveis de SOD entre a primeira e a segunda [2056 (IC95%1933-2178) vs. 1973 (IC95%1826-2120) USOD/gHb] e entre a primeira e a terceira avaliação [2056 (IC95%1933-2178) vs. 1827 (IC95%1687-1967) USOD/gHb]. A concentração da vitamina C permaneceu baixa e os valores da GPx, vitamina E, MDA e 8-isoprostano permaneceram inalterados durante o estudo. **Conclusões:** O tratamento oncológico reduziu o peso, mas não alterou os escores de qualidade de vida e de fadiga. No início do estudo, a baixa concentração da vitamina C e os valores aumentados da SOD e do MDA sugerem que o processo tumoral induz o estresse oxidativo e a peroxidação lipídica. A redução da atividade da SOD e os valores inalterados da GPx, vitamina C, vitamina E, MDA e isoprostano ao longo do estudo, sugerem-que o tratamento oncológico não intensifica o estresse oxidativo.

Palavras-chave: estresse oxidativo; estado nutricional; tratamento oncológico; qualidade de vida.

ABSTRACT

KNACK, R. A. **Effects of oncological treatment in nutritional status, oxidative stress markers and quality of life in gastric and esophageal cancer patients.** 2015. 102 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2015.

Objective: To evaluate the vitamins and the enzymes involved in antioxidant defense and lipid peroxidation markers for cancer treatment of patients with gastric or esophageal cancer.

Subjects: The prospective longitudinal study was conducted with 14 patients with gastric or esophageal cancer [62,1 years (IC95% 55,6-68,6)], under cancer treatment in a specialized unit. The study also included 15 healthy volunteers [61,3 years (IC95% 57,3-65,3)].

Methods: The questionnaires about dietary intake (24-hour Dietary Recall), quality of life (FACT-G), fatigue (FACIT-Fatigue) and inquiries related adverse effects and toxicity (CTCAE) that potentially interfere with food intake and nutritional status were applied. The anthropometric measurements, the bioelectrical impedance and blood collection for laboratory tests were made. The antioxidant vitamins C and E, the enzymes superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GPx) were dosed, beyond the markers of lipid peroxidation, malondialdehyde (MDA) and 8-isoprostane. In the Cancer Group, the procedures were done before the start, in the middle and at the end of cancer treatment; the Control Group underwent the same evaluations on only one occasion. The statistical analysis was performed using Statistica 8.0 software, using non-parametric statistical tests. **Results:** There were no differences in the quality and fatigue scores. The adverse reactions related to cancer treatment were the reduction of dietary intake, thick saliva with altered taste and nausea. Before the treatment, the patients with cancer had already lost 17% of weight with respect to the usual; the body weight and IMC reduced between the first and the third evaluation, but there was no change in the composition of lean and fat mass, energy intake and most micronutrient during the study. When compared to the Control Group, the Cancer Group had lower vitamin C [10,8 (IC95% 4,5-17,0) vs. 25.5 (IC95% 19,9-30,7) $\mu\text{mol/L}$], higher values of SOD [2056 (IC95% 1933-2178) vs. 1595 (IC95% 1430-1761) USOD/gHb] and MDA [0,73 (IC95% 0,50-0,88) vs. 0,29 (IC95% 0,25-0,33) $\mu\text{mol/L}$]. During the study, there was a decrease in the levels of SOD between the first and the second [2056 (IC95% 1933-2178) vs. 1973 (IC95% 1826-2120) USOD/gHb] and between the first and the third evaluation [2056 (IC95% 1933-2178) vs. 1827 (IC95% 1687-1967) USOD/gHb]. The concentration of vitamin C remained low and values of GPx, vitamin E, MDA and 8-isoprostane were unchanged during the study. **Conclusions:** The cancer treatment reduced the weight but did not change the quality of life scores and fatigue. At the beginning of the study, the low concentration of vitamin C and increased levels of SOD and MDA suggest that the tumor process induced oxidative stress and lipid peroxidation. The reduction of the SOD activity and the unchanged values GPx, vitamin C, vitamin E, MDA and isoprostane throughout the study suggest that the cancer treatment does not enhance oxidative stress.

Keywords: oxidative stress; nutritional status; cancer treatment; quality of life.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Esquema de atuação das enzimas antioxidantes endógenas: superóxido dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx) e catalase (CAT)..... 22

Figura 2 - Diagrama do recrutamento de pacientes com câncer de estômago e de esôfago..... 28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados demográficos, sítio tumoral e classificação TNM dos voluntários do Grupo Câncer.....	29
Tabela 2 - Dados demográficos dos voluntários do Grupo Controle.....	30
Tabela 3 - Média geométrica e intervalo de confiança 95% (IC95%) dos escores de qualidade de vida e fadiga dos pacientes com neoplasia de esôfago e de estômago.....	41
Tabela 4 - Média geométrica e intervalo de confiança 95% (IC95%) dos dados da avaliação da composição corporal de pacientes com neoplasia de estômago e de esôfago.....	42
Tabela 5 - Média geométrica e intervalo de confiança 95% (IC95%) dos dados de ingestão de energia e macronutrientes dos pacientes com neoplasia de esôfago e de estômago.....	43
Tabela 6 - Média geométrica e intervalo de confiança 95% (IC95%) dos dados de ingestão de vitaminas dos pacientes com neoplasia de esôfago e de estômago.....	44
Tabela 7 - Média geométrica e intervalo de confiança 95% (IC95%) dos dados de ingestão de minerais dos pacientes com neoplasia de esôfago e de estômago.....	45
Tabela 8 - Média geométrica e intervalo de confiança 95% (IC95%) dos dados da avaliação laboratorial clínica e do estado nutricional dos pacientes com neoplasia de esôfago e de estômago no início do estudo.....	47
Tabela 9 - Média geométrica e intervalo de confiança 95% (IC95%) dos níveis eritrocitários das enzimas antioxidantes, níveis plasmáticos das vitaminas antioxidantes e dos marcadores de peroxidação lipídica dos pacientes com neoplasia de esôfago e de estômago.....	48
Tabela 10 - Média geométrica e intervalo de confiança 95% (IC95%) dos escores de qualidade de vida e de fadiga dos pacientes do Grupo Câncer nos três momentos do estudo.....	50

Tabela 11 - Ocorrência de reações adversas relacionadas ao tratamento oncológico com impacto potencial no estado nutricional em 14 pacientes com neoplasia de esôfago e estômago.....	50
Tabela 12 - Média e intervalo de confiança 95% (IC95%) da alteração ponderal nos três momentos da avaliação nos 14 pacientes do Grupo Câncer.....	51
Tabela 13 - Média geométrica e intervalo de confiança 95% (IC95%) dos dados da avaliação da composição corporal de pacientes do Grupo Câncer e de voluntários do Grupo Controle.....	52
Tabela 14 - Média geométrica e intervalo de confiança 95% (IC95%) dos dados de ingestão de energia e macronutrientes de pacientes do Grupo Câncer e de voluntários do Grupo Controle.....	54
Tabela 15 - Média geométrica e intervalo de confiança 95% (IC95%) dos dados ingestão de vitaminas e minerais dos pacientes do Grupo Câncer e dos voluntários do Grupo Controle.....	55
Tabela 16 - Média geométrica e intervalo de confiança 95% (IC95%) dos dados ingestão de minerais dos pacientes do Grupo Câncer e dos voluntários do Grupo Controle.....	56
Tabela 17 - Média geométrica e intervalo de confiança 95% (IC95%) dos dados da avaliação laboratorial clínica e do estado nutricional de pacientes do Grupo Câncer no início do estudo.....	57
Tabela 18 - Média geométrica e intervalo de confiança 95% (IC95%) dos níveis eritrocitários das enzimas antioxidantes, níveis plasmáticos das vitaminas antioxidantes e dos marcadores de peroxidação lipídica em pacientes do Grupo Câncer e voluntários do Grupo Controle.....	59

LISTA DE ABREVIACÕES

ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
BIA	Bioimpedância elétrica
CAT	Catalase
Cu	Cobre
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> / Critérios Comuns de Toxicidade
Cu/Zn-SOD	Superóxido dismutase dependente de cobre e zinco
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DRI	<i>Dietary Referece Intakes</i> / Ingestões dietéticas de referência
EROs	Espécies reativas de oxigênio
F	Feminino
FACT G	<i>The Functional Assessment of Cancer Therapy – General</i>
FACIT - Fatigue	<i>The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue</i>
FMRP	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
GSH	Glutationa reduzida
GPx	Glutationa peroxidase
H₂O₂	Peróxido de hidrogênio
Hb	Hemoglobina
HPLC	<i>High Performance Liquide Chromatography</i> / Cromatografia líquida de alta eficiência
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de massa corporal

M	Masculino
MDA	Malondialdeído
Mn-SOD	Surperóxido dismutase dependente de manganês
MG	Massa gorda
MM	Massa magra
NaCl	Cloreto de sódio
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato
O₂[•]	Radical superóxido
OH[•]	Radical hidroxila
pH	Potencial de hidrogênio
rpm	Rotação por minuto
SOD	Superóxido dismutase
TBH	T-Butil-Hidroperóxido
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF-α	Fator de necrose tumoral alfa
TNM	Classificação de tumores malignos. T: extensão do tumor primário; N: presença de metástase em linfonodo regional; M: metástase à distância.
TGO	Transaminase glutâmico oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico pirúvica
USP	Universidade de São Paulo
UV	Ultravioleta
VCM	Volume corpuscular médio
Zn	Zinco

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcento
<	Menor que
=	Igual a
±	Mais ou menos
μg	Micrograma
μL	Microlitro
°C	Grau Celsius
vs.	Versus
h	Hora
kcal	Quilocalorias
nm	Nanômetro
cm	Centímetros
m	Metro
mL	Mililitro
L	Litro
μM	Micromolar
μmol	Micromol
M	Molar
pg	Picograma
mg	Miligrama
g	Grama
kg	Quilogramas

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
1.1. Epidemiologia dos cânceres.....	15
1.2. Epidemiologia da neoplasia de estômago e esôfago.....	15
1.3. Modalidades de tratamento oncológico	16
1.4. Qualidade de vida e estado nutricional durante o tratamento oncológico	18
1.5. Estresse oxidativo	19
2. OBJETIVOS	24
2.1. Objetivo geral	24
2.2. Objetivos específicos	24
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	26
3.1. Local e aspectos éticos.....	26
3.2. Critérios de inclusão	26
3.3. Critérios de exclusão.....	26
3.4. Seleção da casuística e grupos de estudo.....	27
3.5. Tratamento oncológico	30
3.6. Delineamento experimental	31
3.7. Questionário sócio-econômico.....	32
3.8. Questionário de intensidade da fadiga	32
3.9. Questionário de qualidade de vida.....	32
3.10. Questionário de efeitos adversos relacionados ao tratamento	32
3.11. Avaliação da ingestão alimentar	33
3.12. Evolução ponderal e composição corporal	33
3.13. Avaliação laboratorial.....	33
<i>Procedimentos gerais</i>	34
<i>Exames clínicos de rotina e marcadores do estado nutricional</i>	34
<i>Vitaminas com atividade antioxidante</i>	36
<i>Enzimas antioxidantes</i>	36
<i>Marcadores de peroxidação lipídica</i>	37
3.13. Análise estatística	38

4. RESULTADOS	40
4.1. Comparação entre os pacientes com neoplasia de esôfago e de estômago.....	40
4.2. Comparação dos dados obtidos no seguimento longitudinal entre os pacientes com neoplasia de esôfago/estômago e o Grupo Controle.....	49
4.2.1. Avaliação da qualidade de vida, fadiga e efeitos adversos durante o tratamento oncológico.....	49
4.2.2. História de perda ponderal e composição corporal.....	49
4.2.3. Avaliação da ingestão alimentar	53
4.2.4. Avaliação laboratorial clínica e do estado nutricional.....	57
4.2.5. Enzimas e vitaminas antioxidantes e marcadores de peroxidação lipídica.....	58
5. DISCUSSÃO	61
5.1. Avaliação da qualidade de vida, da fadiga e dos efeitos adversos relacionados ao tratamento oncológico.....	61
5.2. História de perda ponderal e composição corporal.....	63
5.3. Ingestão de nutrientes	64
5.4. Avaliação laboratorial clínica e do estado nutricional.....	66
5.5. Enzimas e vitaminas antioxidantes e marcadores de peroxidação lipídica	67
5.6. Forças e limitações do estudo	70
6. CONCLUSÕES.....	73
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	76
APÊNDICE	87
APÊNDICE A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	87
APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Grupo Câncer.....	89
APÊNDICE C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Grupo Controle	90
ANEXO.....	95
ANEXO A – Questionário sócio-econômico.....	94
ANEXO B – Questionário de intensidade da fadiga	95
ANEXO C – Questionário de qualidade de vida	96
ANEXO D – Questionário dos efeitos adversos da quimioterapia.....	98

1. INTRODUÇÃO

1.1. Epidemiologia dos cânceres

As neoplasias são a segunda maior causa de morte entre os países desenvolvidos, perdendo apenas para as doenças cardiovasculares (Brasil, 2012). Segundo a Organização Mundial de Saúde, a distribuição de mortes por cânceres pelo mundo não é homogênea. Entre os anos de 1960 e 2000, a mortalidade por cânceres aumentou de 15% para 25% nos países desenvolvidos. Já nos países em desenvolvimento, entre os anos de 1985 e 1997, observou-se um aumento de 6% para 9% nos índices de mortalidade (Garófolo *et al.*, 2004). Em 2012, houve 14,1 milhões de novos casos e 8,2 milhões de mortes no mundo por doença neoplásica. Destes, 57% dos casos novos e 65% das mortes ocorreram nas regiões menos desenvolvidas (Ferlay *et al.*, 2013). De acordo com as projeções populacionais, a expectativa para 2030 é de 21,4 milhões de novos casos e 13,2 milhões de mortes por cânceres (Brasil, 2014). No Brasil, as estimativas para o ano de 2014 apontaram para o surgimento de aproximadamente 576.580 casos novos de câncer, reforçando a magnitude do problema no país. Tais estimativas implicam em 302.350 casos novos no gênero masculino e 274.230 no feminino (Brasil, 2014).

1.2. Epidemiologia da neoplasia de estômago e esôfago

Mais de 70% dos casos de câncer de estômago ocorre em países em desenvolvimento e há uma tendência temporal de declínio de sua incidência em vários países, atribuída às condições de armazenamento dos alimentos, à redução da infecção pela bactéria *Helicobacter pylori* e às melhorias no saneamento básico (Brasil, 2014). No Brasil, a incidência da neoplasia gástrica está em quarto lugar entre os homens e em sexto lugar entre as mulheres, especialmente após os 70 anos de idade. Na ocasião do diagnóstico, cerca de 65% nas pessoas têm mais de 50 anos. Para o ano de 2014, estimou-se 20.390 novos casos de câncer de estômago, sendo 12.870 no gênero masculino e 7.520 no feminino. Dentre os sítios tumorais, o câncer de estômago é o quinto tipo de câncer mais frequente em homens e mulheres da região Sudeste (Brasil, 2014).

A neoplasia de estômago não tem bom prognóstico, com elevada razão mortalidade/incidência e baixa sobrevida relativa em cinco anos. No ano de 2012, o câncer de estômago foi a quarta causa mais comum de câncer em homens e a quinta em mulheres, além de representar a segunda causa de morte por câncer em ambos os gêneros. O adenocarcinoma é o tipo histológico mais comum, sendo responsável por 95% dos casos. A abordagem cirúrgica considera a localização, o tamanho, o padrão e a extensão da disseminação, além do tipo histológico do tumor (Brasil, 2014).

Para o ano de 2014, a estimativa foi de 10.780 novos casos de câncer de esôfago sendo 8.010 no gênero masculino e 2.770 no feminino. Dentre os sítios tumorais, é o sétimo tipo de câncer mais frequente em homens e o décimo-terceiro em mulheres na região Sudeste (Brasil, 2014). Além da alta prevalência, o câncer de esôfago é a quarta neoplasia com pior sobrevida, perdendo somente para o câncer de fígado, pâncreas e pulmão (Parkin *et al.*, 1999). Dentre os tumores, o câncer de esôfago foi a sexta causa de morte no ano de 2012, com 400.169 óbitos no mundo e 9.811 no Brasil (Ferlay *et al.*, 2013). Trata-se de um câncer com prognóstico ruim, com sobrevida em cinco anos inferior a 10% e alta taxa de letalidade (Brasil, 2014).

De acordo com o tipo histológico, os cânceres de esôfago podem ser classificados em carcinoma epidermóide, espinocelular ou escamoso (CEC) e adenocarcinoma. O carcinoma espinocelular é derivado do epitélio estratificado não-queratinizado, característico da mucosa normal do esôfago. Em nosso meio, é o tipo histológico mais comum, especialmente em homens a partir dos 50 anos. Em mais de 80% dos casos, este tumor acomete o segmento médio e inferior do esôfago (Tercioti *et al.*, 2009). Documentou-se um aumento notável na incidência do adenocarcinoma em nosso meio (Thuler *et al.*, 2006) e na população dos EUA, especialmente entre homens brancos (Queiroga & Pernambuco, 2006).

A sobrevida média no câncer de esôfago é de quatro a seis meses, independente da terapêutica aplicada. Em cinco anos, a sobrevida é de apenas 10 a 15%. Uma vez que o tratamento curativo não é mais possível, o alívio da disfagia e a melhora da qualidade de vida tornam-se os objetivos principais da terapêutica (Thuler *et al.*, 2006).

1.3. Modalidades de tratamento oncológico

A resposta ao tratamento oncológico é influenciada pela localização do tumor, o estágio da doença, a condição psicológica e física dos pacientes (Chedid *et al.*, 2008), incluindo o estado nutricional. Em casos de adenocarcinoma gástrico, atualmente é preconizado três ciclos de quimioterapia neo-adjuvante seguido de cirurgia e mais três ciclos de quimioterapia adjuvante (Cunningham *et al.*, 2008). O carcinoma espinocelular de esôfago é tratado com a associação da radio e quimioterapia, e em alguns casos, da cirurgia. Isoladamente, nenhum dos três tipos de tratamento produz resultados eficazes (Queiroga & Pernambuco, 2006).

A radioterapia destrói as células neoplásicas pela passagem de feixes de radiação ionizante emitidos que causam desde a inativação de sistemas vitais para a célula até incapacidade de sua reprodução. A radioterapia pode ser: a) radical ou curativa, quando objetiva cura total do tumor; b) remissiva, quando se busca a redução do tumor; c) profilática, quando não há volume tumoral, mas possíveis células neoplásicas dispersas e d) paliativa, quando é voltada para o controle de sintomas, sem função curativa, com finalidade de preservar a qualidade de vida (Brasil, 2008).

A quimioterapia acarreta dano às células que apresentam processo metabólico acelerado e crescimento rápido, embora os fármacos utilizados atuem de forma inespecífica às células neoplásicas. A quimioterapia é classificada de acordo com suas finalidades em: a) curativa, quando objetiva o controle completo do tumor; b) adjuvante, quando ocorre após cirurgia curativa e objetiva promover a eliminação de possível doença residual metastática; c) neo-adjuvante ou prévia, quando tem o propósito de reduzir parcialmente o tamanho do tumor ou d) paliativa, com objetivo de melhorar qualidade de vida do paciente e sem finalidade curativa (Brasil, 2008).

Tanto a radiação ionizante (Kavanagh *et al.*, 2013; Darzynkiewicz *et al.*, 2012) quanto algumas drogas antineoplásicas (Barrera, 2012; Ozben, 2007) desencadeiam a formação de espécies reativas de oxigênio (EROs). Estas provocam danos ao DNA, induzem a apoptose e a redução da proliferação da célula cancerosa. Por outro lado, quantidades excessivas de EROs podem aumentar os efeitos adversos, causar danos no DNA de células não cancerosas e interferir negativamente com a atividade da terapêutica oncológica (Ozben, 2007).

Embora o estresse oxidativo prolongado desencadeie a morte celular, as células cancerosas são capazes de sobreviver sob condições de hipóxia em um curto período. Esta situação pode contribuir para a progressão da malignidade e resistência às drogas

antineoplásicas (Glasauer & Chandel, 2014). Alguns agentes antineoplásicos induzem a geração de numerosos aldeídos eletrofílicos e esses produtos do estresse oxidativo podem lentificar o ciclo de progressão da célula cancerosa e reduzir a eficácia das terapias dependentes do ciclo celular (Conklin, 2004). Alguns estudos recentes têm mostrado que a radioterapia pode ter efeitos imprevisíveis na transição mesênquima-epitélio, que predispõe à invasão ou metástase de células cancerosas (Madani *et al.*, 2008; Moncharmont *et al.*, 2014) no câncer de pulmão (Jung *et al.*, 2007) e no adenocarcinoma cólon-retal (Zhou *et al.*, 2011).

1.4. Qualidade de vida e estado nutricional durante o tratamento oncológico

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, qualidade de vida é a percepção individual sobre a sua posição na vida, no contexto cultural e no sistema de valores, no que se relaciona aos objetivos, às expectativas, aos padrões e às preocupações (World Health Forum, 1996). Os questionários que avaliam a qualidade de vida são ferramentas importantes para avaliar o impacto da doença na vida cotidiana dos pacientes (Lis *et al.*, 2012). Os fatores nutricionais também influenciam na qualidade de vida dos indivíduos com neoplasias (Nitenberg & Raynard, 2000; Caro *et al.*, 2007). É bem determinado que a perda de peso superior a 10% está relacionada com a piora em todos os itens da qualidade de vida e sintomas como náusea, fadiga, dor, perda de apetite e alterações em hábitos intestinais (Ravasco *et al.*, 2004). Neste contexto, a abordagem nutricional apropriada pode ajudar a melhorar a qualidade de vida dessas pessoas, reduzindo os efeitos colaterais do tratamento de neoplasias e diminuindo o risco de subnutrição (Borges *et al.*, 2010).

O risco nutricional ou a subnutrição moderada atinge 49,5% dos pacientes oncológicos e a subnutrição grave foi identificada em 12,7% dos casos, especialmente nas neoplasias do trato gastrointestinal superior, onde o risco de subnutrição é mais evidente (Cunha *et al.*, 2015). Subnutrição associada ao câncer resulta em maior risco de infecções, menor capacidade de cicatrização, redução da força muscular (Langer *et al.*, 2001), piora da qualidade de vida, intolerância e resposta inadequada à terapia anticâncer (Ehrsson *et al.*, 2012).

O estado nutricional de pacientes neoplásicos frequentemente reflete os fatores relacionados aos hábitos e condições de vida antes do diagnóstico, como o tabagismo, etilismo e baixa ingestão de frutas e vegetais, assim como as mudanças nos hábitos

alimentares devido ao próprio tumor e aos efeitos adversos do tratamento oncológico. Durante o tratamento oncológico, os problemas nutricionais ocorrem devido à anorexia, disfagia e hábitos alimentares inadequados (Paoli *et al.*, 2008).

Tanto a radiação quanto a quimioterapia são tratamentos agressivos associados com sintomas agudos, que têm efeito deletério na funcionalidade do paciente e na qualidade de vida (Cleeland, 2007). Ocorre aumento das proteínas de fase aguda, que refletem a geração de citocinas pró-inflamatórias (interleucina-1 –IL-1, interleucina-6 - IL-6 e fator de necrose tumoral-alfa -TNF-alfa), que podem induzir a perda de massa muscular e inibir o apetite, e contribuir para as altas taxas de risco nutricional (Halliwell, 2007; Plata-Salamán, 1998). Adicionalmente, o aumento das citocinas pró-inflamatórias pode induzir uma maior produção de EROs mitocondrial (Haddad, 2002), com conseqüências no metabolismo celular, nas causas de subnutrição e na qualidade de vida.

1.5. Estresse oxidativo

O estresse oxidativo resulta de reações metabólicas que ocorrem em conseqüência de distúrbios no equilíbrio entre as reações pró-oxidantes e antioxidantes, quando há uma superprodução de espécies reativas de oxigênio (EROs) associada à deficiência de substâncias antioxidantes enzimáticas e não enzimáticas (Valko *et al.*, 2007; Birben *et al.*, 2012).

As EROs são subprodutos do metabolismo celular gerados na mitocôndria (Riess *et al.*, 2004), nas membranas celulares e no citoplasma (Barbosa *et al.*, 2010). As EROs podem ser definidas como moléculas ou fragmentos moleculares que contém um ou mais elétrons não pareados em sua órbita atômica ou molecular. Entre outros, as EROs incluem os radicais livres como o superóxido ($O_2^{\bullet}$), peroxila ($HO_2^{\bullet}$), hidroxila ($\bullet OH$), óxido nítrico (NO) e outras espécies como o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) (Lü *et al.*, 2010).

O estado redox da célula é relacionado com a ligação com o ferro e cobre e é mantido em limites fisiológicos restritos. Em condições normais, não há ferro livre no ambiente intracelular. Entretanto, sob condições de estresse, um excesso de superóxido causa liberação do ferro livre, a partir de moléculas que contém ferro (Liochev & Fridovich, 1994). O Fe^{2+} liberado pode participar da reação de Fenton, gerando o radical hidroxila, um composto altamente reativo ($Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + OH^- + \bullet OH$). Sob condições de estresse, o $O_2^{\bullet}$ atua como um oxidante para enzimas que contém ferro e

facilita a produção do $\bullet\text{OH}$ a partir do H_2O_2 por tornar o Fe^{2+} disponível para a reação de Fenton (Valko *et al.*, 2005). O radical superóxido participa da reação de Haber-Weiss ($\text{O}_2\bullet + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{O}_2 + \bullet\text{OH} + \text{OH}^-$), que combinada com a reação de Fenton e a redução do Fe^{3+} pelo superóxido, resulta em Fe^{2+} e oxigênio ($\text{Fe}^{3+} + \text{O}_2\bullet \rightarrow \text{Fe}^{2+} + \text{O}_2$) (Liochev & Fridovich, 2002).

A produção do superóxido ocorre principalmente na mitocôndria celular. A cadeia de transporte de elétrons da mitocôndria é a principal fonte de ATP para as células de mamíferos, o que o torna essencial à vida. Durante a transdução de energia, aproximadamente de 1 a 3% dos elétrons se desprendem prematuramente do oxigênio (Valko *et al.*, 2007). O ânion superóxido é formado pela adição de um elétron ao oxigênio molecular (Miller *et al.*, 1990) em um processo mediado pela NADPH oxidase ou xantina oxidase ou por sistema de transporte de elétron mitocondrial.

O superóxido é convertido em peróxido de hidrogênio pela ação das superóxidos dismutases. O peróxido de hidrogênio é também produzido pela xantina oxidase, aminoácido oxidase, NADPH oxidase (Dupuy *et al.*, 1991) ou por outras reações metabólicas em que há consumo de oxigênio nos peroxissomos. O peróxido de hidrogênio difunde-se facilmente através da membrana plasmática. O superóxido pode reagir com peróxido de hidrogênio e gerar radical hidroxila (Liochev & Fridovich, 2002). Este radical é o mais reativo das EROs e pode causar danos em proteínas, lipídios, carboidratos e DNA. Também pode iniciar a peroxidação lipídica, retirando um elétron de ácido graxo poliinsaturado (Birben *et al.*, 2012).

Outros radicais livres derivados de oxigênio são os radicais peroxila. A forma mais simples destes radicais é um radical hidroperoxila e tem um papel na peroxidação de ácidos graxos. Os radicais livres podem desencadear reações em cadeia da peroxidação lipídica, retirando um átomo de hidrogênio a partir de uma cadeia lateral de carbono de metileno. Em seguida, o radical lipídico reage com o oxigênio para produzir radical peroxila, que inicia uma reação em cadeia e transforma ácidos graxos poliinsaturados em hidroperóxidos lipídicos. Estas substâncias são muito instáveis e se decompõem facilmente aos produtos secundários, tais como aldeídos e malondialdeído (MDA). Isoprostanos são outro grupo de produtos de peroxidação lipídica que são gerados através da peroxidação do ácido araquidônico (Wood *et al.*, 2000; Montuschi *et al.*, 1999). A peroxidação lipídica e a quebra de lipídios com a formação de compostos reativos pode conduzir alterações na permeabilidade e fluidez camada lipídica da membrana e alterar a integridade celular (Dix

& Aikens, 1993; Barrera, 2012). O malondialdeído e os isoprostanos podem ser mensurados no plasma e sangue como biomarcadores de oxidação através de ensaios padronizados (Birben *et al.*, 2012).

O processo de “regulação redox” protege o organismo do estresse oxidativo e mantém o controle do estado redox in vivo (Dröge, 2002). Em concentrações moderadas e baixas, as EROs podem ter um efeito fisiológico benéfico na resposta celular, como na defesa contra agentes infecciosos, na função de diversos sistemas de sinalização celular e na indução da resposta mitogênica (Boonstra *et al.*, 2004; Schafer & Buettner, 2001; Valko *et al.*, 2007). Entretanto, por reduzir a disponibilidade de oxigênio, o acúmulo de EROs pode ter um potencial efeito prejudicial à célula, que tem sido implicado na fisiopatogenia de várias doenças (Valko *et al.*, 2007) e no crescimento anormal de células cancerosas (Toyokuni *et al.*, 1995).

Para prevenir os danos causados por EROs, as células possuem sistemas de defesa antioxidantes, que pode ser classificado como enzimático e não-enzimático (Barbosa *et al.*, 2010). O sistema antioxidante enzimático é composto por enzimas como as superóxido dismutases dependentes de manganês ou de cobre e zinco, localizadas na mitocôndria e citoplasma, respectivamente (Weisiger & Fridovich, 1973). Estas enzimas convertem o superóxido em peróxido de hidrogênio. A decomposição de peróxido de hidrogênio em água e oxigênio é catalisada pela enzima catalase e glutathione peroxidase (Dröge, 2002; Misra *et al.*, 2009) (Figura 1). O sistema de defesa não enzimático inclui compostos antioxidantes de origem dietética, como vitaminas, minerais e compostos fenólicos. A vitamina C (ácido ascórbico) e a vitamina E (α tocoferol) são potencialmente antioxidantes (Barbosa *et al.*, 2010). A vitamina E é lipossolúvel e encontra-se concentrada no interior hidrofóbico da membrana celular. Esta vitamina doa elétrons ao radical peroxila, a qual é produzida durante a peroxidação lipídica. O α -tocoferol é a forma mais ativa da vitamina E e é considerada a mais importante substância antioxidante ligada à membrana na célula. A vitamina E desencadeia a apoptose das células cancerosas e inibe a formação de radicais livres (White *et al.*, 1997). A vitamina C é hidrossolúvel e fornece capacidade antioxidante de fase aquosa intracelular e extracelular principalmente por eliminação de radicais livres de oxigênio. Um papel importante da vitamina C é a sua capacidade de converter a vitamina E oxidada de volta a sua forma ativa (Birben *et al.*, 2012).

Figura 1 - Esquema de atuação das enzimas antioxidantes endógenas: superóxido dismutase (SOD), glutathiona peroxidase (GPx) e catalase (CAT). Adaptado de Da Costa *et al.*, 2012.

Há estudos que avaliam isoladamente os efeitos do tratamento oncológico no estado nutricional (Koom *et al.*, 2012; Jeffery *et al.*, 2012) e no estresse oxidativo (Huang *et al.*, 2012). Entretanto, há carência de estudos que avaliem simultaneamente o efeito da terapia oncológica no estado nutricional e no estresse oxidativo de pacientes com câncer. A fim de superar este desafio, a proposta do presente estudo foi documentar simultaneamente os escores de fadiga e de qualidade de vida, os vários parâmetros da avaliação do estado nutricional, além de quantificar os marcadores de estresse oxidativo de pacientes com câncer de estômago ou de esôfago submetidos ao tratamento oncológico. A hipótese inicial do presente estudo foi que haveria piora do estado nutricional no decorrer do tratamento oncológico, associado ao aumento do estresse oxidativo causado pela terapia anticâncer.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

O objetivo geral do estudo foi avaliar simultaneamente os escores de fadiga e de qualidade de vida, os vários parâmetros da avaliação do estado nutricional, além de quantificar os marcadores de estresse oxidativo de pacientes com câncer de estômago ou de esôfago submetidos ao tratamento oncológico.

2.2. Objetivos específicos

- a) Comparar os escores de qualidade de vida e de fadiga, o consumo de nutrientes, a composição corporal, os níveis séricos de vitaminas e minerais, e o *status* oxidativo de pacientes com neoplasia de estômago com os dados obtidos em pacientes com neoplasia de esôfago.
- b) Em pacientes com neoplasia do trato digestório superior, comparar a evolução longitudinal (antes do início do tratamento, durante e ao término da terapia oncológica) dos escores de qualidade de vida e de fadiga, o consumo de nutrientes, a composição corporal, os níveis séricos de vitaminas/minerais e o *status* oxidativo;
- c) Comparar o consumo de nutrientes, a composição corporal e o *status* oxidativo de pacientes com neoplasia do trato digestório superior antes do início do tratamento oncológico com os dados obtidos em controles saudáveis.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. Local e aspectos éticos

O estudo prospectivo e longitudinal foi desenvolvido pela Divisão de Nutrologia do Departamento de Clínica Médica, com participação da Divisão de Oncologia Clínica do Departamento de Clínica Médica e Divisão de Gastrocirurgia do Departamento de Cirurgia e Anatomia da Universidade de São Paulo (FMRP/USP). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição (Protocolo nº -5903/2013 – Apêndice A).

A abordagem inicial dos pacientes foi realizada durante consulta médica nos ambulatórios do Serviço Oncologia e Gastrocirurgia do Hospital das Clínicas da FMRP. Todos os indivíduos recrutados foram informados sobre os objetivos e os procedimentos do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE – Apêndice B e C). A desistência ou o não consentimento da participação na pesquisa não implicou em qualquer descontinuidade do tratamento ou mudança na rotina do atendimento dos pacientes. Os pesquisadores não tiveram qualquer interferência na indicação ou modificação do esquema radio ou quimioterápico utilizados nos pacientes.

3.2. Critérios de inclusão

Foram elegíveis para o estudo os pacientes com idade maior que 18 anos, com diagnóstico histopatológico confirmado de adenocarcinoma de estômago ou carcinoma espinocelular de esôfago. Foram incluídos os pacientes com escala de *Performance de Karnofsky* maior ou igual a 60% (Crooks *et al.*, 1991) e que não tivessem sido submetidos à ressecção da lesão neoplásica primária antes do início do tratamento.

3.3. Critérios de exclusão

Foram excluídos da pesquisa os pacientes com história prévia de doença autoimune ou inflamatória crônica, quadro infeccioso em atividade, doença hepática, renal ou diabetes mellitus sem controle medicamentoso. Também foram excluídos os sujeitos em uso de suplementos nutricionais que continham nutrientes que atuam como antioxidantes (zinco, cobre, selênio, vitamina C e E) nas quatro semanas precedentes ao início do estudo. Foram

excluídos os sujeitos que consumiam bebidas alcoólicas em quantidade diária superior a 60 g de etanol.

3.4. Seleção da casuística e grupos de estudo

A coleta de dados ocorreu entre dezembro de 2013 a abril de 2015. Durante esse período, 81 pacientes com neoplasia de estômago ou de esôfago foram atendidos no Serviço de Cirurgia do Aparelho Digestivo (Figura 2). Após aplicação dos critérios de exclusão, 24 pacientes foram considerados elegíveis para participar do estudo. Destes, três sujeitos se recusaram na participação voluntária do estudo. Dentre os 21 sujeitos inicialmente selecionados, dois pacientes foram a óbito após a primeira avaliação, dois retiraram o consentimento no decorrer do estudo e três indivíduos não deram seguimento ao tratamento proposto. Além disso, embora houvesse colaboração integral do sujeito da pesquisa, em um caso não foi possível acesso venoso que permitisse a coleta de sangue.

Figura 2 - Diagrama do recrutamento de pacientes com neoplasia de estômago e de esôfago.

A casuística final incluiu 14 voluntários, que foram alocados no Grupo Câncer. Destes, dez pacientes tinham diagnóstico de neoplasia de esôfago e quatro tinham neoplasia de estômago, sendo três mulheres e onze homens, com média de idade de 62,1 anos (IC95% 55,6-68,6). O gênero, idade, sítio tumoral e a classificação de tumores malignos (TNM) destes voluntários são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1 - Dados demográficos, sítio tumoral e classificação TNM dos voluntários do Grupo Câncer

Voluntário	Gênero	Idade (anos)	Classe sócio-econômica*	Sítio tumoral	TNM
1	Feminino	81	Média inferior	Esôfago	TXNXM0
2	Masculino	55	Média inferior	Esôfago	T4BN1M0
3	Masculino	54	Média inferior	Esôfago	T3N2M0
4	Masculino	54	Média inferior	Esôfago	T3N2M0
5	Masculino	62	Média inferior	Esôfago	T4BNXM0
6	Masculino	66	Média inferior	Esôfago	T4N3MX
7	Masculino	58	Média inferior	Esôfago	T4BN0M0
8	Feminino	79	Média	Esôfago	TXNXM1
9	Feminino	63	Média inferior	Esôfago	TXNXM0
10	Masculino	48	Média inferior	Esôfago	T4BN0M0
11	Masculino	74	Média	Estômago	TXNXM0
12	Masculino	42	Média inferior	Estômago	TXN1M1
13	Masculino	64	Média	Estômago	TXNXM0
14	Masculino	69	Média inferior	Estômago	T4N2M0

TNM: classificação de tumores malignos

* de acordo com critérios de Graciano, 1999.

Foram também incluídos no estudo 15 voluntários saudáveis que foram alocados no Grupo Controle, sendo seis mulheres e nove homens, com idade média de 61,3 anos (IC95% 57,3-65,3). As seis mulheres participantes do estudo eram frequentadoras do Programa de Integração Comunitária (PIC) na cidade de Ribeirão Preto. Os nove homens foram recrutados por meio de divulgação feita na Rádio USP e jornal da cidade de Ribeirão Preto. O gênero, a idade e a classe socioeconômica dos voluntários do Grupo Controle é mostrado na Tabela 2. Não houve diferença na idade ($p=0,98$), na proporção de homens e mulheres ($p=0,28$) e na classe socioeconômica ($p=0,10$) entre os Grupos Câncer e Controle.

Tabela 2 - Dados demográficos dos voluntários do Grupo Controle.

Voluntário	Gênero	Idade (anos)	Classe sócio-econômica*
1	Feminino	68	Média inferior
2	Feminino	66	Média inferior
3	Masculino	54	Média superior
4	Feminino	48	Média superior
5	Feminino	63	Média inferior
6	Masculino	64	Média
7	Masculino	58	Média
8	Feminino	57	Média
9	Masculino	56	Média inferior
10	Feminino	54	Média
11	Masculino	75	Média superior
12	Masculino	56	Média superior
13	Masculino	69	Média
14	Masculino	65	Média
15	Masculino	66	Média superior

* Graciano, 1999.

3.5. Tratamento oncológico

No Serviço de Oncologia, o protocolo de tratamento para neoplasia de estômago baseia-se na administração endovenosa de epirrubicina (50mg/m²) e a cisplatina (60mg/m²) no primeiro dia de tratamento, além da capecitabina por via oral (625mg/m², 2 vezes ao dia) por 21 dias. Após período de pausa de sete dias, segue-se novo ciclo de tratamento, desde que as condições clínicas do paciente assim o permitam (Cunningham *et al.*, 2008). O protocolo de tratamento para neoplasia de esôfago neo-adjuvante baseia-se na administração endovenosa de paclitaxel (50mg/m² de superfície corporal) e carboplatina (área sob a curva de 2 miligramas por mililitro por minuto - AUC=2), uma vez por semana (Hagen *et al.*, 2012). A quimioterapia foi associada à radioterapia, que foi aplicada com técnica tridimensional computadorizada (3D) ou conformacional com dose total 50.4Gy, em 28 frações de 180cGy, na área e margens tumorais, assim como nos linfonodos de

drenagem da região esofágica (Cooper *et al.*, 1999), em 28 dias consecutivos, exceto aos finais de semana.

Durante todo o tratamento oncológico, os pacientes retornavam no Serviço de Oncologia a cada 21 a 28 dias, para consulta ambulatorial com o especialista. Independente dos retornos pré-agendados, os pacientes eram instruídos a procurarem o Serviço caso surgisse alguma anormalidade.

A terapia oncológica era suspensa ou retardada em casos de toxicidade limitante, quando havia piora estado clínico geral ou em casos de má adesão. Para a liberação de novo ciclo de quimioterapia eram avaliados o grau de toxicidade (definido pelas queixas de efeitos adversos ao tratamento), os exames de rotina (hemograma, testes de função hepática e renal) e a ocorrência de limitações funcionais. Durante o tratamento oncológico, alguns pacientes foram encaminhados para o Ambulatório de Nutrição, onde recebiam orientação dietética. No caso de baixa ingestão alimentar e/ou perda de peso acentuada, o nutricionista sugeria a prescrição de nutrição enteral. Em outras situações, a indicação para nutrição enteral partia da equipe médica. Em ambas as situações, os pacientes que recebiam nutrição enteral eram encaminhados para o Serviço de Apoio à Nutrição Enteral Domiciliar e o acompanhamento nutricional foi realizado por nutrólogos e nutricionistas deste Serviço.

3.6. Delineamento experimental

O estudo incluiu três avaliações, sendo a primeira antes do início do tratamento, a segunda na metade da terapia proposta e a terceira avaliação foi realizada após o término do tratamento oncológico. A avaliação inicial incluiu o questionário socioeconômico, o questionário de qualidade de vida e de fadiga (FACT G e FACIT Fatigue), o Recordatório alimentar de 24 horas, a antropometria e a bioimpedância (BIA). Foram realizadas coletas de sangue para exames de avaliação laboratorial clínica de rotina, do estado nutricional e dosagens de vitaminas, enzimas antioxidantes e marcadores de peroxidação lipídica. Nas avaliações seguintes foram realizados os mesmos procedimentos, exceto pela aplicação do questionário socioeconômico e dos exames da avaliação laboratorial clínica e do estado nutricional.

3.7. Questionário sócio-econômico

Para a avaliação das condições sócioeconômicas, foram utilizados os critérios descritos por Graciano, 1999 (Anexo A).

3.8. Questionário de intensidade da fadiga

Foi aplicado o questionário de análise de fadiga (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue* – FACIT-Fatigue, versão 4), que é composto por treze questões que avaliam o impacto da fadiga nas atividades diárias (Anexo B). A pontuação varia de 0 a 52, e quanto maior a pontuação obtida, menor a intensidade de fadiga do indivíduo.

3.9. Questionário de qualidade de vida

Foi aplicado o questionário FACT-G (*Functional Assessment of Cancer Therapy – General*), versão 4, que tem sido utilizado por pacientes com neoplasias, independente do sítio tumoral (Anexo C). O questionário é composto por 27 questões e dividido em quatro dimensões subjetivas (bem-estar físico; bem-estar social/familiar; bem-estar emocional e bem-estar funcional). Ao final do questionário, foi obtida uma pontuação que variou de 0 a 108. Quanto mais alta a pontuação, melhor a qualidade de vida do indivíduo.

3.10. Questionário de efeitos adversos relacionados ao tratamento

A partir do CTCAE (*Common Terminology Criteria of Adverse Events*) versão 2.0 (Anexo D), foram selecionados apenas os eventos adversos e a toxicidade relacionados ao tratamento oncológico que potencialmente interferem na ingestão alimentar e no estado nutricional. No presente estudo, as informações extraídas do CTCAE identificaram a presença ou não de anorexia, redução da ingestão alimentar, xerostomia, alterações salivares, mucosite, náusea, vômito, diarreia e constipação intestinal, sem estratificá-las quanto à sua intensidade.

3.11. Avaliação da ingestão alimentar

A avaliação da ingestão alimentar foi realizada pela análise das informações contidas no Recordatório alimentar de 24 horas, aplicado durante o seguimento longitudinal da pesquisa. Dessa maneira, em cada paciente foram aplicados três Recordatórios alimentares de 24 horas e a quantificação da ingestão diária dos nutrientes foi feita utilizando-se programa de computador (AVANUTRI, versão 4.0, Avanutri & Nutrição Serviços e Informática Ltda Me, Rio de Janeiro, Brasil). Os valores de macronutrientes são expressos em valores absolutos e em porcentagem do valor energético total ingerido; os valores de micronutrientes são expressos em valores absolutos.

3.12. Evolução ponderal e composição corporal

Inicialmente, os pacientes com câncer de estômago ou esôfago foram questionados quanto ao peso habitual e a história de perda ponderal nos meses precedentes. A avaliação antropométrica consistiu na aferição da estatura (m) e do peso corporal (kg). Foi calculado o índice de massa corporal (IMC, $\text{peso}/(\text{altura})^2$). Cada indivíduo foi submetido ao exame de bioimpedância elétrica com aparelho Biodynamics®, modelo 450, com a finalidade de avaliar composição corporal por equações preditivas validadas por métodos padronizados de análise. Foram anotados os dados da massa magra, massa gorda, expressos em valor absoluto (kg) e em porcentagem do peso corporal total (%).

3.13. Avaliação laboratorial

Os exames da avaliação clínica de rotina foram realizados antes do início, na metade e ao término do tratamento oncológico. Tais exames incluíram proteínas totais, albumina, capacidade latente de ligação do ferro (UIBC), proteína C reativa, ferritina, ferro, zinco, cobre, vitamina B₁₂, ácido fólico e vitamina A. Foram avaliadas as enzimas com atividades antioxidantes superóxido dismutase (SOD) e glutathione peroxidase (GPx), as vitaminas com ação antioxidantes como a vitamina C e E, além dos marcadores de peroxidação lipídica, malondialdeído (MDA) e 8-isoprastano livre.

Procedimentos gerais

As amostras de sangue foram obtidas da veia antecubital após jejum noturno de 12 horas. As amostras de sangue utilizadas para dosagens de zinco e cobre plasmático foram coletadas em tubos específicos para coleta de elementos de traços (Vacuttainer sem aditivo®, #368380, BD). Para as demais dosagens, os tubos continham anticoagulante (Vacuttainer k2 EDTA 7,2mg®, #367861, BD) e foram protegidos da luz. O sangue anticoagulado foi separado em plasma e eritrócitos por centrifugação a 3000 rpm por dez minutos a 4°C. As amostras de eritrócitos foram lavadas e centrifugadas três vezes por dez minutos em solução salina isotônica (0,9%). Para dosagem de vitamina C, 0,5 mL de ácido metafosfórico 5% foi acrescido ao plasma, seguido de agitação em vórtex. Todos os procedimentos para preparo e dosagens de vitamina C foram feitos sob luz ambiente amarela. Para a quantificação de isoprostano, 0,2 mL de plasma foi acrescido de 2 µL de hidrox-tolueno butilado (BHT) a 0,005% para evitar formação de artefato. As alíquotas foram acondicionadas em tubos criogênicos identificados e armazenadas em congelador - 80°C até o momento das dosagens.

Exames clínicos de rotina e marcadores do estado nutricional

Os exames clínicos de rotina e demais marcadores de estado nutricional foram realizados no Laboratório Central do HC-FMRP/USP ou no Laboratório de Estudos Moleculares em Nutrição e Metabolismo.

Os exames clínicos de rotina e demais marcadores de estado nutricional foram realizados no Laboratório Central do HC-FMRP/USP ou no Laboratório de Estudos Moleculares em Nutrição e Metabolismo. Os exames realizados no Laboratório de Bioquímica Automatizada foram: glicemia (método colorimétrico); ureia sérica (método cinético UV com leitura em comprimento de onda de 340 nm); creatinina sérica (método cinético com leitura em comprimento de onda de 500 nm); proteínas totais séricas (método colorimétrico com leitura em comprimento de onda de 540 nm); albumina sérica (método colorimétrico com leitura em comprimento de onda de 625 nm); proteína C reativa (método imunoturbidimétrico com látex); ferro sérico (método calorimétrico direto). As dosagens de alanina aminotransferase (ALT ou transaminase glutâmico pirúvica - TGP) e aspartato aminotransaminase (AST ou transaminase glutâmico oxalacética - TGO) foram

realizadas através do método UV otimizado com leitura em comprimento de onda de 340 nm. A capacidade latente de ligação do ferro (UIBC) foi dosada por método colorimétrico direto, utilizando o aparelho CT600i Konella B (Wiener lab, Rosario, Argentina). Os níveis de transferrina foram calculados a partir da capacidade latente de ligação do ferro (UIBC) e do ferro sérico, conforme equação abaixo (Vannucchi *et al.*, 1996):

$$\text{Transferrina (mg/dL)} = [(\text{UIBC} + \text{ferro sérico}) \times 0,8] - 43$$

O hemograma foi realizado no Laboratório de Hematologia do HC-FMRP/USP, com leitura em aparelho ABX Pentra DX120 (Horiba Medical, Kyoto, Japão) por impedância, fotometria, impedância de fluxo focalizado, absorção de luz, dispersão de luz e fluorescência. A partir dos valores obtidos no hemograma, foram selecionados os níveis de hemoglobina, volume corpuscular médio (VCM) e linfócitos totais. As dosagens de ferritina (método de quimioluminescência), ácido fólico (método de quimioluminescência) e vitamina B₁₂ (método de quimioluminescência) foram realizadas no Laboratório de Ginecologia e Obstetrícia do HC-FMRP/USP com leitura em aparelho Immulite 2000. As dosagens plasmáticas de zinco e cobre foram feitas no Laboratório de Metais Pesados do Departamento de Pediatria do HC-FMRP/USP, com leitura em espectrofotômetro de absorção atômica com chama (Varian, modelo AA200). O zinco foi dosado por espectrofotometria de absorção atômica de chama com leitura em comprimento de onda de 213,9 nm e o cobre em comprimento de onda de 327,4 nm.

A análise da vitamina A foi realizada no Laboratório de Estudos Moleculares em Nutrição e Metabolismo em amostras de plasma por cromatografia líquida de alta eficiência com detector de ultravioleta HPLC-UV (Shimadzu LC10A, Kyoto, Japão) utilizando uma coluna tipo C-18 Shimpack CLC-ODS 4.6 x 15 cm, pré-coluna 4 mm x 1 cm e fase móvel com taxa de fluxo de 1 mL/min. Adicionou-se a uma alíquota de 500 µL de plasma, 1 mL de etanol absoluto, seguido de agitação em vórtex por 1 minuto. Foi acrescentado 1 mL de hexano e após agitação por um minuto a amostra foi centrifugada por dez minutos a 3000 rpm. Uma alíquota de 500 µL do sobrenadante foi retirada e seca em nitrogênio gasoso. O resíduo seco foi reconstituído em 0,5 mL de fase móvel composta de metanol/diclorometano/acetonitrila (10:20:70). Uma alíquota de 20 µL desta amostra foi injetado no HPLC e detectado por UV em comprimento de onda de 325 nm. A concentração da vitamina A foi calculada por meio de uma curva de calibração com

padrões de retinol de 0,5 a 2,0 μM . Foram considerados valores normais a faixa a faixa entre 1,04-2,43 $\mu\text{mol/L}$ (Arnaud *et al.*, 1991).

Vitaminas com atividade antioxidante

A vitamina C (ácido ascórbico) foi determinada em amostras de plasma por meio de cromatografia líquida de alta eficiência com detector de ultravioleta HPLC-UV (Shimadzu LC10A, Kyoto, Japão), por uma modificação do método descrito por Rose & Bode (1995). O sobrenadante foi analisado em coluna ODS C18 (Spherisorb, 5 micra). Foi utilizado ácido metafosfórico (2g/L, pH= 2,5) como fase móvel, sob fluxo de 1mL/min e detecção UV à 254nm. O resultado foi obtido em relação à curva de calibração usando o L-ascorbicacid (Sigma, A13100000) e expresso em micromol/L. Concentrações plasmáticas de vitamina C superiores a 22 $\mu\text{mol/L}$ foram consideradas adequadas (Jacob, 1987).

A análise da vitamina E (α -tocoferol) foi realizada em amostras de plasma por cromatografia líquida de alta eficiência com detector de ultravioleta HPLC-UV (Shimadzu LC10A, Kyoto, Japão) utilizando uma coluna tipo C-18 Shimpack CLC-ODS 4.6 x 15 cm, pré-coluna 4 mm x 1 cm, e fase móvel com taxa de fluxo de 1 mL/min. Adicionou-se a uma alíquota de 500 μL de plasma, 1 mL de etanol absoluto, seguido de agitação em vórtex por 1 minuto. Foi acrescentado 1 mL de hexano e após agitação por um minuto a amostra foi centrifugada por dez minutos a 3000 rpm. Uma alíquota de 500 μL do sobrenadante foi retirada e seca em nitrogênio gasoso. O resíduo seco foi reconstituído em 0,5 mL de fase móvel composta de metanol/diclorometano/acetonitrila (10:20:70). Uma alíquota de 20 μL desta amostra foi injetado no HPLC e detectado por UV em comprimento de onda de 292 nm. A concentração foi calculada por padrão externo de alfa-tocoferol (Arnaud *et al.*, 1991) e os valores foram expressos em $\mu\text{mol/L}$. Concentrações plasmáticas de vitamina E superiores a 23 $\mu\text{mol/L}$ foram consideradas adequadas (Arnaud *et al.*, 1991).

Enzimas antioxidantes

A concentração da superóxido dismutase (SOD) eritrocitária foi feita de acordo com as instruções do fabricante (RANSOD, RANDOX Laboratories, Reino Unido). Utilizou-se 100 μL de sedimento eritrocitário acrescido de 300 μL de água destilada com

posterior homogeneização. Em seguida, diluiu-se 25 vezes a amostra com tampão fosfato de sódio 0,01M pH=7,0 (50 µL de sedimento eritrocitário em 1,2 mL de tampão fosfato sódio). A reação final foi preparada utilizando 1,7 mL do substrato do kit RANSOD com 50 µL da amostra diluída. A amostra foi agitada e acrescida de 250 µL de xantina oxidase. A leitura foi feita após 30 segundos à 37°C durante 3 minutos em espectrofotômetro (DU 640, Beckman Instruments, Fullerton, CA, EUA) com comprimento de onda de 505 nm. A curva de calibração é realizada segundo o padrão que acompanha o kit. A dosagem de hemoglobina foi realizada através do Kit Labtest® (Lagoa Santa, MG, Brasil). O resultado final de SOD foi expresso em U/g Hb.

A análise da GPx foi baseada no método descrito por Flohé & Günzler (1984), a partir do qual é estimado o consumo de fosfato de dinucleotídeo de nicotinamina e adenina (NADPH) na reação e a consequente queda na absorbância, 5 minutos após a adição de T-butilhidroperóxido (TBH). A hemoglobina foi dosada utilizando o Kit Labtest® (Lagoa Santa, MG, Brasil). A técnica consiste em adicionar 50 µL do sedimento eritrocitário diluído para 2,5g Hb% a 1,9 mL de tampão fosfato de sódio monobásico a 50 mM, pH=7.0. Em seguida, adicionou-se 0,5 mL de glutathione reduzida, 0,5 mL de NADPH e uma unidade de glutathione reductase. A mistura foi incubada por 5 minutos a 37°C, em seguida adicionou-se 50 µL de TBH e a solução foi homogeneizada por inversão. A leitura foi realizada em espectrofotômetro (DU 640, Beckman Instruments, Fullerton, CA, EUA) a 340 nm, à 37°C por 5 minutos. A atividade de GPx foi calculada de acordo com a quantidade de NADPH consumida na reação por grama de hemoglobina (µmol NADPH/min/g Hb).

Marcadores de peroxidação lipídica

A dosagem do MDA foi baseada na técnica de Nielsen e colaboradores (1997), utilizando cromatografia líquida de alta eficiência com detector de ultravioleta – HPLC-UV (Shimadzu LC10A, Kyoto, Japão). Adicionou-se 100 µL de plasma a 700 µL de ácido ortofosfórico 1%, agitando em vórtex por 10 segundos. Em seguida, adicionou-se 200 µL de ácido tiobarbitúrico - TBA (42 mmol/L) e agitou-se novamente em vórtex por 10 segundos. Após aquecimento em banho-maria a 100 °C por 60 minutos, a amostra foi resfriada em gelo por 10 minutos. Após agitação em vórtex, 200 µL da amostra foi transferido para tubo contendo 200 µL de hidróxido de sódio 2M. A amostra foi

novamente homogeneizada em vórtex por 10 segundos e centrifugada durante 5 minutos a 5000 rpm. Transferiu-se 200 μ L do sobrenadante para um tubo e injetou-se 20 μ L no HPLC, com leitura a 532 nm. A curva de calibração foi preparada usando tetraethoxypropano (Sigma,T9889) diluído em metanol 40%. Os dados de MDA foram expressos em μ mol/L.

A fração de 8-isopróstano livre no plasma foi obtida através de um teste imunoenzimático competitivo, utilizando o Kit Cayman® (kit comercial de EIA 8-isopróstate; Cayman Chemical Company, Ann Arbor, MI, EUA), com leitura em espectrofotômetro Multiskan FC Microplate Photometer (Thermo Scientific Uniscience), no comprimento de onda de 450 nm. As duplicatas ficaram dentro de 20% do valor da média. Todas as concentrações das amostras foram determinadas por comparação com uma curva padrão em pg/mL.

3.13. Análise estatística

A análise estatística foi feita por meio do *software* Statistica (versão 8.0; StatSoft Inc, Tulsa, OK, EUA). As variáveis quantitativas são apresentadas como média geométrica e intervalo de confiança 95%. A comparação entre as diversas variáveis entre os pacientes com câncer de estômago e câncer de esôfago foi feita pelo teste de Mann Whitney. A comparação das variáveis entre os valores obtidos nos três diferentes momentos da avaliação nos pacientes com neoplasia foi feita pelo teste de Friedman, seguido do Pós-teste de comparação múltipla para amostras dependentes. Variáveis categóricas são apresentadas como valores absolutos e percentuais e analisadas pelo teste exato de Fisher. Diferenças entre as variáveis foram consideradas significativas quando $p < 0,05$ e, em alguns casos, $p < 0,10$, sinalizados nas tabelas.

4. RESULTADOS

4.1. Comparação entre os pacientes com neoplasia de esôfago e de estômago

Como o Grupo Câncer foi composto por pacientes com neoplasias de esôfago e estômago, inicialmente foi feita a análise estatística para verificar se havia diferenças entre eles. Não houve diferença estatística nos dados de qualidade de vida e de fadiga entre os indivíduos com câncer esôfago e estômago (Tabela 3). Da mesma forma, não houve diferença nos dados de composição corporal entre os pacientes com neoplasia de esôfago quando comparados com aqueles com neoplasia de estômago (Tabela 4), exceto pela menor massa magra entre os casos de neoplasia esofágica no momento da segunda avaliação.

Em relação aos pacientes com câncer de estômago, no momento da primeira avaliação os sujeitos com câncer de esôfago apresentaram maior percentual de ingestão de proteínas (Tabela 5), maior ingestão de tiamina, riboflavina, niacina, ácido pantotênico, vitamina B₁₂ e ácido fólico (Tabela 6). Da mesma forma, os pacientes com câncer de esôfago apresentaram maior consumo de fósforo e de zinco (Tabela 7). Nas avaliações posteriores, não foram observadas diferenças na oferta dos diversos nutrientes avaliados (Tabelas 5, 6 e 7), considerando a somatória da ingestão de alimentos por via oral ou por nutrientes por via enteral.

Tabela 3 - Média geométrica e intervalo de confiança 95% (IC95%) dos escores de qualidade de vida e fadiga dos pacientes com neoplasia de esôfago e de estômago.

	Pacientes com neoplasia de esôfago (n=10)			Pacientes com neoplasia de estômago (n=4)		
	1ª Avaliação	2ª Avaliação	3ª Avaliação	1ª Avaliação	2ª Avaliação	3ª Avaliação
Qualidade de vida	93,5 (83,8-103,2)	88,0 (73,1-102,8)	87,6 (72,5-102,8)	90,2 (74,1-106,3)	87,5 (45,2-129,9)	84,7 (60,4-109,1)
Fadiga	46,7 (39,4-53,9)	40,3 (29,5-51,0)	42,4 (34,2-50,6)	46,5 (29,0-64,0)	46,3 (21,9-70,7)	53,3 (44,3-62,3)

Tabela 4 - Média geométrica e intervalo de confiança 95% (IC95%) dos dados da avaliação da composição corporal de pacientes com neoplasia de estômago e de esôfago.

	Pacientes com neoplasia de esôfago (n=10)			Pacientes com neoplasia de estômago (n=4)		
	1ª Avaliação	2ª Avaliação	3ª Avaliação	1ª Avaliação	2ª Avaliação	3ª Avaliação
Peso (kg)	59,9 (49,5-70,4)	57,0 (45,8-68,1)	55,7 (44,2-67,2)	60,8 (56,2-65,4)	58,9 (49,2-68,6)	55,0 (33,0-77,0)
IMC (kg/m²)	21,8 (17,2-26,4)	20,8 (15,9-25,6)	20,3 (15,4-25,3)	21,8 (17,8-25,8)	21,0 (17,7-24,4)	20,6 (10,4-30,7)
Massa magra (kg)	41,6 (33,6-49,3)	38,8 (32,1-45,5)*	39,4 (26,9-51,8)	49,8 (47,4-52,2)	48,2 (40,8-55,7)	40,1 (12,9-67,2)
Massa magra (%)	70,4 (60,5-80,4)	69,4 (61,9-76,9)	69,6 (55,0-84,1)	82,7 (76,9-88,5)	81,9 (78,5-85,4)	71,1 (46,1-96,2)
Massa gorda (kg)	18,0 (10,2-25,8)	17,7 (11,4-23,9)	17,7 (6,2-29,2)	10,5 (6,5-14,4)	10,7 (7,6-13,7)	15,7 (4,6-13,7)
Massa gorda (%)	29,5 (19,6-39,5)	30,6 (23,1-38,1)	30,4 (15,9-45,0)	17,3 (11,5-23,1)	28,0 (14,6-21,5)	28,9 (3,8-53,9)

IMC: índice de massa corporal

* p<0,05 em relação aos pacientes com neoplasia de estômago, no mesmo tempo do estudo

Tabela 5 - Média geométrica e intervalo de confiança 95% (IC95%) dos dados de ingestão de energia e macronutrientes dos pacientes com neoplasia de esôfago e de estômago.

	Pacientes com neoplasia de esôfago (n=10)			Pacientes com neoplasia de estômago (n=4)		
	1ª Avaliação	2ª Avaliação	3ª Avaliação	1ª Avaliação	2ª Avaliação	3ª Avaliação
VET (kcal)	1770 (1418-2123)	1494 (951-2037)	1574 (865-2283)	1751 (773-2730)	2039 (1227-2851)	1665 (482-2847)
Proteínas (g)	68,1 (53,8-82,4)	57,1 (33,8-80,5)	63,5 (41,7-85,4)	42,2 (1,1-83,3)	64,5 (22,7-106,3)	54,6 (-2,5-111,7)
Proteínas (% VET)	15,5 (13,1-18,0)*	15,7 (13,1-18,2)	16,3 (14,2-18,5)	9,2 (5,2-13,2)	12,1 (8,4-15,8)	12,3 (6,7-18,0)
Carboidratos (g)	234 (179-289)	194 (123-266)	199 (116-282)	213 (64,2-362,3)	268 (184-352)	243 (75-411)
Carboidratos (% VET)	52,6 (48,2-57,1)	53,3 (45,9-60,7)	50,1 (43,5-56,7)	47,9 (24,9-70,8)	53,3 (41,4-65,3)	58,4 (38,7-78,1)
Lipídios (g)	62,5 (48,5-76,4)	54,2 (27,7-80,7)	59,4 (35,1-83,7)	81,3 (26,1-135,9)	78,7 (32,7-124,6)	52,6 (2,3-102,9)
Lipídios (% VET)	31,8 (27,6-36,1)	29,1 (22,0-36,1)	33,6 (28,4-38,7)	43,0 (21,6-64,3)	34,5 (26,2-42,8)	29,2 (8,5-4,9)

VET: valor energético total

* p<0,05 em relação aos pacientes com neoplasia de estômago, no mesmo tempo do estudo

Tabela 6 - Média geométrica e intervalo de confiança 95% (IC95%) dos dados ingestão de vitaminas dos pacientes com neoplasia de esôfago e de estômago.

	Pacientes com neoplasia de esôfago (n=10)			Pacientes com neoplasia de estômago (n=4)		
	1ª Avaliação	2ª Avaliação	3ª Avaliação	1ª Avaliação	2ª Avaliação	3ª Avaliação
Vitamina A (RE)	1552 (663-2441)	1686 (692-2679)	1299 (448-2151)	352 (-21-726)	552 (288-816)	2138 (-1531-5809)
Tiamina (mg)	1,7 (1,0-2,4)*	1,7 (0,9-2,5)	1,4 (0,8-2,0)	0,7 (0,1-1,2)	1,6 (0,1-3,1)	1,4 (0,3-2,5)
Riboflavina (mg)	1,8 (1,1-2,6)*	2,0 (1,0-3,0)	1,8 (1,0-2,5)	0,58 (0,42-0,73)	1,3 (0,3-2,3)	5,5 (-7,8-18,8)
Niacina (mg)	19,7 (12,5-26,9)*	20,1 (11,5-28,7)	16,9 (8,8-25,0)	6,0 (-0,14-12,1)	13,1 (4,4-21,7)	9,7 (-1,8-21,1)
Ác. pantotênico (mg)	5,5 (2,6-8,4)*	6,2 (3,3-9,2)	5,5 (2,5-8,5)	1,8 (-0,68-4,4)	3,1 (0,6-5,5)	3,6 (0,8-6,5)
Piridoxina (mg)	1,8 (1,1-2,6)	1,9 (1,0-2,7)	1,6 (0,9-2,3)	1,0 (0,0-2,0)	1,1 (0,4-1,8)	1,4 (0,4-2,5)
Vitamina B₁₂ (µg)	3,5 (1,3-5,7)*	4,1 (1,8-6,4)	3,9 (2,1-5,6)	0,61 (0,26-0,97)	1,7 (-0,7-4,2)	2,6 (-0,9-6,0)
Vitamina C (mg)	108 (22,4-194)	150 (31,4-269)	94,2 (42,7-145,7)	132 (-101-365)	961 (-1844-3767)	210 (-188-610)
Vitamina E (mg)	25,6 (16,3-34,8)	21,9 (9,9-33,9)	29,0 (13,1-45,0)	35,4 (14,4-56,4)	31,9 (27,3-36,4)	15,4 (-7,6-38,4)
Ácido fólico (µg)	218 (90-346)*	273 (140-407)	224 (99-349)	50,5 (-21,2-122,2)	163 (-70-396)	259 (28,2-489)

* p<0,05 em relação aos pacientes com neoplasia de estômago, no mesmo tempo do estudo

Tabela 7 - Média geométrica e intervalo de confiança 95% (IC95%) dos dados ingestão de minerais dos pacientes com neoplasia de esôfago e de estômago.

	Pacientes com neoplasia de esôfago (n=10)			Pacientes com neoplasia de estômago (n=4)		
	1ª Avaliação	2ª Avaliação	3ª Avaliação	1ª Avaliação	2ª Avaliação	3ª Avaliação
Cálcio (mg)	894 (376-1412)	1109 (565-1652)	949 (604-1294)	204 (50-357)	567 (29-1104)	542 (48-1037)
Fósforo (mg)	1076 (685-1468)*	1148 (670-1627)	1045 (673-1416)	522 (176-869)	828 (448-1208)	784 (97-1472)
Ferro (mg)	13,8 (8,9-18,6)	16,5 (6,4-26,7)	14,3 (8,1-20,5)	7,4 (2,8-12,0)	9,0 (5,1-12,9)	11,2 (2,0-20,4)
Zinco (mg)	13,8 (9,1-18,5)*	12,0 (6,0-18,1)	14,1 (8,3-20,0)	3,8 (0,5-7,2)	4,9 (2,0-7,7)	7,2 (-3,4-17,8)
Cobre (mg)	1,5 (1,0-2,1)	2,0 (0,8-3,1)	1,5 (0,9-2,1)	0,80 (,12-1,47)	1,0 (0,5-1,5)	1,2 (0,2-2,2)

* $p < 0,05$ em relação aos pacientes com neoplasia de estômago, no mesmo tempo do estudo

Na comparação dos dados laboratoriais de avaliação clínica e do estado nutricional entre os pacientes com câncer esôfago e estômago (Tabela 8), os sujeitos com câncer de esôfago apresentaram maiores concentrações de proteína C reativa e cobre sérico. Não houve diferença estatística nos dados obtidos da avaliação de enzimas e vitaminas antioxidantes e dos marcadores de peroxidação lipídica entre os pacientes com câncer esôfago e estômago (Tabela 9).

Considerando que não houve diferença na maioria dos itens avaliados de avaliação corporal, na avaliação laboratorial do estado nutricional, nos níveis de enzimas e vitaminas antioxidantes e nos marcadores de peroxidação lipídica, optou-se por avaliar os indivíduos com neoplasia em um único grupo (Grupo Câncer) e compará-los com o Grupo Controle.

Tabela 8 - Média geométrica e intervalo de confiança 95% (IC95%) dos dados da avaliação laboratorial clínica e do estado nutricional dos pacientes com neoplasia de esôfago e de estômago no início do estudo.

	Pacientes com neoplasia de esôfago (n=10)	Pacientes com neoplasia de estômago (n=4)
Glicemia (mg/L)	91,5 (80,3-102,7)	90,7 (86,8-94,7)
Uréia (mg/dL)	34,5 (19,4-49,6)	35,7 (23,2-48,3)
Creatinina (mg/dL)	1,07 (0,65-1,49)	1,10 (0,65-1,56)
AST/TGO (U/L)	16,0 (12,4-19,6)	16,2 (9,9-22,5)
ALT/TGP (U/L)	13,4 (7,9-18,3)	14,4 (5,1-23,7)
Hemoglobina (g/dL)	12,1 (11,3-13,0)	12,9 (8,7-17,2)
VCM (fL)	85,1(78,9-91,3)	89,2 (77,5-101,0)
Linfócitos (células/ μ L)	2100 (1628-2572)	2125 (1632-2618)
Proteínas totais (g/dL)	7,3 (6,6-7,9)	6,7 (6,0-7,3)
Albumina (g/dL)	4,1 (3,9-4,2)	3,9 (3,1-4,7)
Transferrina (mg/dL)	177 (145-208)	197 (167-228)
PCR (mg/dL) *	2,4 (0,7-4,1)	0,25 (-0,4-0,9)
Ferritina (ng/dL)	187 (96-279)	116 (62-171)
Ferro (μ g/dL)	66,2 (42,1-90,4)	92,0 (8,5-175,5)
Zinco (μ g%)	85,2 (73,4-97,0)	92,2 (67,7-114,6)
Cobre (μ g%) *	151 (128-173)	87,3 (43,9-130,8)
Vitamina B₁₂ (pg/mL)	483 (217-749)	305 (234-376)
Ácido fólico (ng/mL)	8,1 (3,3-13,0)	6,9 (1,9-11,9)
Vitamina A (μ mol/L)	1,6 (1,1-2,1)	1,7 (0,5-3,0)

PCR: Proteína C reativa; VCM: Volume Corpuscular Médio

*: p<0,05

Tabela 9 - Média geométrica e intervalo de confiança 95% (IC95%) dos níveis eritrocitários das enzimas antioxidantes, níveis plasmáticos das vitaminas antioxidantes e dos marcadores de peroxidação lipídica dos pacientes com neoplasia de esôfago e de estômago.

	Pacientes com neoplasia de esôfago (n=10)			Pacientes com neoplasia de estômago (n=4)		
	1ª Avaliação	2ª Avaliação	3ª Avaliação	1ª Avaliação	2ª Avaliação	3ª Avaliação
SOD (USOD/g Hb)	2076 (1907-2244)	2024 (1841-2207)	1791 (1625-1957)	2006 (1751-2261)	1846 (1475-2217)	1933 (1332-2533)
GPx (μmol NADPH/min/g Hb)	54,9 (50,8-58,9)	50,4 (44,7-56,2)	49,5 (45,5-53,4)	52,8 (45,9-59,7)	55,6 (43,6-67,5)	51,9 (31,1-72,7)
Vitamina E (μmol/L)	30,6 (24,9-36,4)	33,0 (25,5-40,6)	29,1 (22,7-35,4)	23,6 (16,3-30,9)	22,6 (13,7-31,4)	26,5 (7,0-46,0)
Vitamina C (μmol/L)	9,7 (2,8-16,5)	5,7 (11,7-9,7)	10,2 (4,0-15,9)	13,6 (-5,7-32,9)	11,4 (-1,7-25,0)	17,0 (0,6-33,5)
MDA (μmol/L)	0,73 (0,51-0,98)	0,58 (0,36-0,83)	0,33 (0,21-0,87)	0,54 (0,03-1,07)	0,36 (-0,19-1,24)	0,25 (-0,40-1,27)
8-isoprostano (pg/mL)	34,6 (26,4-56,0)	33,6 (22,0-52,0)	26,7 (15,7-64,5)	33,6 (-27,7-132,8)	27,3 (15,7-39,0)	28,2 (-10,5-76,0)

Hb: hemoglobina; SOD: superóxido dismutase; GPx: glutathione peroxidase; MDA: malondialdeído

4.2. Comparação dos dados obtidos no seguimento longitudinal entre os pacientes com neoplasia de esôfago/estômago e o Grupo Controle

4.2.1. Avaliação da qualidade de vida, fadiga e efeitos adversos durante o tratamento oncológico

No Grupo Câncer, não houve diferença estatística nos escores de qualidade de vida e de fadiga durante os três momentos do estudo (Tabela 10). A ocorrência de reações adversas relacionadas ao tratamento oncológico com impacto potencial no estado nutricional são apresentados na Tabela 11. Na comparação entre a primeira e a segunda avaliação, houve redução na ingestão de alimentos, aumento das queixas relacionadas à saliva espessa com alteração no paladar e náuseas. A ocorrência de náuseas e saliva espessa foi maior na terceira avaliação em relação à primeira. Não houve diferença estatística na ocorrência das demais reações adversas analisadas durante o tratamento oncológico.

4.2.2. História de perda ponderal e composição corporal

Dos 14 pacientes com câncer, houve perda de peso em relação ao usual em todos os casos (Tabela 12), com média de perda de peso de 12,7 kg, que correspondeu a 17,3% de perda ponderal em relação ao peso habitual. Na segunda avaliação, 85,7% dos pacientes perderam de peso em relação à primeira avaliação, com média de perda de peso de 3,6 kg, que correspondeu a redução 5,6% de perda ponderal. Na última avaliação, houve perda de peso em 91,7% dos pacientes em relação a primeira avaliação, com média de perda de peso de 5,8 kg, que correspondeu a redução de 9,0% de perda ponderal.

Os dados antropométricos do Grupo Câncer e Controle são apresentados na Tabela 13. O Grupo Câncer apresentou menor IMC quando comparados ao Grupo Controle. Longitudinalmente, observou-se o Grupo Câncer apresentou redução do peso e IMC na segunda e terceira avaliação, em relação ao momento inicial. Não houve diferença nos valores absolutos da massa magra dos voluntários do Grupo Câncer durante a avaliação longitudinal e quando comparados com o Grupo Controle. Os valores de massa gorda em quilogramas e seu percentual na composição corporal, bem como o percentual de massa magra, foram menores no Grupo Câncer quando comparados ao Grupo Controle.

Tabela 10 - Média geométrica e intervalo de confiança 95% (IC95%) dos escores de qualidade de vida e de fadiga dos pacientes do Grupo Câncer nos três momentos do estudo.

	1ª Avaliação	2ª Avaliação	3ª Avaliação
Qualidade de vida	92,6 (85,4-99,7)	87,9 (76,4-99,3)	86,7 (76,1-97,2)
Fadiga	46,6 (40,9-52,3)	41,8 (33,6-50,0)	46,0 (39,7-52,3)

Tabela 11 - Ocorrência de reações adversas relacionadas ao tratamento oncológico com impacto potencial no estado nutricional em 14 pacientes com neoplasia de esôfago e estômago.

	1ª Avaliação	2ª Avaliação *	3ª Avaliação *,†	Diferença estatística
Anorexia (n)	3	2	2	
Redução da ingestão de alimentos (n)	0	4	3	a (p<0,05)
Xerostomia leve ou moderada (n)	0	2	3	
Saliva espessa com alteração no paladar (n)	0	9	7	a (p<0,05) b (p<0,05)
Mucosite (n)	0	0	0	
Náusea (n)	0	5	4	a (p<0,05) b (p<0,05)
Vômito (n)	1	3	2	
Diarréia (n)	0	2	1	
Constipação intestinal (n)	0	2	1	

a: existe diferença estatística entre a 1ª e a 2ª avaliação

b: existe diferença estatística entre a 1ª e a 3ª avaliação

*: um paciente negou-se a responder o questionário

†: um paciente não completou o tratamento

Tabela 12 - Média e intervalo de confiança 95% (IC95%) da alteração ponderal nos três momentos da avaliação nos 14 pacientes do Grupo Câncer.

	1ª Avaliação (em relação ao habitual)	2ª Avaliação (em relação à 1ª avaliação)	3ª Avaliação (em relação à 1ª avaliação)
Pacientes que perderam peso (%)	100	85,7	91,7
Dos quais:			
Perda de peso (kg)	12,7 (8,9-16,5)	3,6 (2,3-5,0)	5,8 (3,5-8,0)
Perda de peso (%)	17,3 (11,9-22,7)	5,6 (3,7-9,4)	9,0 (5,6-14,1)

Tabela 13 - Média geométrica e intervalo de confiança 95% (IC95%) dos dados da avaliação da composição corporal de pacientes do Grupo Câncer e de voluntários do Grupo Controle.

	Grupo Câncer (n=14)			Grupo Controle (n=15)	Diferença estatística
	1ª Avaliação	2ª Avaliação	3ª Avaliação		
Peso (kg)	60,2 (53,1-67,2)	57,5 (49,8-65,2)	55,2 (47,1-64,0)	67,5 (61,8-73,2)	b (p<0,05) # (p<0,10)
IMC (kg/m²)	21,8 (18,7-25,0)	20,8 (17,6-24,1)	20,4 (16,7-24,1)	25,9 (24,6-27,2)	b (p<0,05) # (p<0,05)
Massa magra (kg)	44,0 (38,4-49,6)	41,5 (36,1-46,8)	39,6 (31,3-48,0)	46,3 (41,3-51,3)	
Massa magra (%)	74,2 (66,8-81,6)	73,0 (66,9-79,1)	70,1 (60,8-79,4)	68,5 (64,4-72,6)	# (p<0,05)
Massa gorda (kg)	15,7 (10,1-21,2)	15,7 (11,0-20,3)	17,0 (10,1-23,9)	21,2 (18,2-24,2)	# (p<0,05)
Massa gorda (%)	25,8 (18,4-33,1)	27,0 (20,9-33,1)	29,9 (20,6-39,2)	31,5 (27,4-35,6)	# (p<0,05)

IMC: índice de massa corporal

b: existe diferença estatística entre a 1ª e a 3ª avaliação no Grupo Câncer

#: existe diferença estatística entre a 1ª avaliação no Grupo Câncer e o Grupo Controle

4.2.3. Avaliação da ingestão alimentar

Dentre os 14 pacientes, oito se alimentavam por via oral em todas as avaliações e seis fizeram uso de nutrição enteral em algum momento do estudo. Destes, três indivíduos mantiveram esta via de alimentação por todo o período da pesquisa (voluntários 2, 8 e 10). Mesmo com a sonda nasoentérica colocada por via endoscópica abaixo do piloro, o voluntário número 10 apresentava saída frequente da sonda devido aos vômitos persistentes, o que comprometia a oferta de nutrientes. O indivíduo número 5 recebeu aporte nutricional por via enteral no período compreendido entre a primeira e segunda avaliação, tendo evoluído para a via oral no momento da terceira avaliação. O paciente número 6 recebeu alimentação por via enteral somente no período correspondente a segunda avaliação, retornando a se alimentar por via oral no terceiro momento. O indivíduo número 3 se alimentava por via oral nas duas primeiras avaliações, mas no terceiro momento passou a receber alimentação por via enteral e estava em progressão da dieta no dia da coleta de dados.

Os dados da ingestão de macronutrientes são apresentados na Tabela 14 e dos micronutrientes nas Tabelas 15 e 16. Na avaliação longitudinal, não houve diferença nos dados de ingestão de energia e macronutrientes nos momentos do estudo e em relação ao Grupo Controle (Tabela 14).

Na primeira avaliação, observou-se que menor ingestão de vitamina C e de ácido fólico no Grupo Câncer comparado ao Grupo Controle, embora o consumo de vitamina E tenha sido maior no Grupo Câncer. Na análise longitudinal do Grupo Câncer, documentou-se maior ingestão de ácido pantotênico e de cálcio entre a primeira e a segunda avaliação, além do aumento na ingestão de vitamina B₁₂ entre a primeira e a segunda avaliação e a primeira e a terceira avaliação. Não houve diferença na ingestão das demais vitaminas em nenhum momento do estudo (Tabela 15). Em relação à ingestão de minerais, os pacientes do Grupo Câncer apresentaram menor consumo de fósforo em relação ao Grupo Controle. Não houve diferença estatística em relação ao consumo dos demais minerais (Tabela 16).

Tabela 14 - Média geométrica e intervalo de confiança 95% (IC95%) dos dados de ingestão de energia e macronutrientes de pacientes do Grupo Câncer e de voluntários do Grupo Controle.

	Grupo Câncer (n=14)			Grupo Controle (n=15)	Diferença estatística
	1ª Avaliação	2ª Avaliação	3ª Avaliação		
VET (kcal)	1765 (1473-2057)	1650 (1232-2068)	1604 (1108-2101)	2070 (1775-2365)	
Proteínas (g)	60,7 (46,8-74,6)	59,2 (41,8-76,6)	60,8 (42,9-78,7)	75,9 (63,5-88,2)	
Proteínas (% VET)	13,7 (11,2-16,2)	14,7 (12,6-16,7)	15,1 (13,0-17,2)	14,9 (12,9-16,8)	
Carboidratos (g)	228 (182-273)	215 (161-269)	213 (149-276)	277 (243-310)	
Carboidratos (% VET)	51,3 (46,1-56,4)	53,3 (47,9-58,7)	52,3 (46,5-58,8)	53,4 (49,4-57,4)	
Lipídios (g)	67,8 (53,5-82,1)	61,2 (40,6-81,8)	57,3 (38,9-75,7)	75,6 (55,8-95,4)	
Lipídios (% VET)	35,0 (29,4-40,6)	30,7 (25,7-35,8)	32,2 (26,9-37,5)	31,6 (27,1-36,1)	

VET: valor energético total

Tabela 15 - Média geométrica e intervalo de confiança 95% (IC95%) dos dados ingestão de vitaminas dos pacientes do Grupo Câncer e dos voluntários do Grupo Controle.

	Grupo Câncer (n=14)			Grupo Controle (n=15)	Diferença estatística
	1ª Avaliação	2ª Avaliação	3ª Avaliação		
Vitamina A (RE)	1210 (527-1892)	1362 (626-2098)	1557 (639-2746)	1263 (447-2079)	
Tiamina (mg)	1,4 (0,8-1,9)	1,7 (1,1-2,3)	1,4 (1,0-1,8)	1,6 (1,4-1,9)	
Riboflavina (mg)	1,5 (0,9-2,1)	1,8 (1,1-2,5)	2,9 (0,1-5,7)	1,5 (1,2-1,9)	
Niacina (mg)	15,8 (9,6-22,0)	18,1 (11,8-24,3)	14,7 (8,7-20,7)	17,1 (14,1-20,1)	
Ác. pantotênico (mg)	4,5 (2,2-6,7)	5,3 (3,1-7,5)	4,9 (2,9-7,0)	5,2 (4,1-6,3)	a (p<0,10)
Piridoxina (mg)	1,6 (1,0-2,2)	1,6 (1,0-2,2)	1,5 (1,0-2,0)	1,6 (1,4-1,9)	
Vitamina B₁₂ (µg)	2,7 (1,0-4,4)	3,4 (1,7-5,2)	3,5 (2,1-4,8)	3,1 (2,4-3,9)	a (p<0,10) b (p<0,10)
Vitamina C (mg)	115 (44-185)	382 (-159-924)	130 (41-219)	200 (124-277)	# (p<0,05)
Vitamina E (mg)	28,4 (20,7-36,1)	24,7 (16,2-33,3)	24,8 (13,0-36,6)	10,7 (8,7-12,8)	# (p<0,05)
Ácido fólico (µg)	170 (72-268)	242 (139-345)	235 (143-327)	363 (298-427)	# (p<0,05)

a: existe diferença estatística entre a 1ª e a 2ª avaliação no Grupo Câncer

b: existe diferença estatística entre a 1ª e a 3ª avaliação no Grupo Câncer

#: existe diferença estatística entre a 1ª avaliação no Grupo Câncer e o Grupo Controle

Tabela 16 - Média geométrica e intervalo de confiança 95% (IC95%) dos dados ingestão de minerais dos pacientes do Grupo Câncer e dos voluntários do Grupo Controle.

	Grupo Câncer (n=14)			Grupo Controle (n=15)	Diferença estatística
	1ª Avaliação	2ª Avaliação	3ª Avaliação		
Cálcio (mg)	697 (301-1092)	954 (549-1358)	824 (556-1092)	799 (500-1098)	a (p<0,10)
Fósforo (mg)	918 (610-1227)	1057 (717-1396)	965 (682-1247)	1186 (941-1432)	# (p<0,05)
Ferro (mg)	12,0 (8,2-15,7)	14,4 (7,2-21,5)	13,3 (9,0-17,6)	12,4 (11,3-13,6)	
Zinco (mg)	11,0 (6,8-15,2)	10,0 (5,5-14,5)	12,0 (7,3-16,7)	9,2 (7,7-10,8)	
Cobre (mg)	1,3 (0,9-1,8)	1,7 (0,9-2,5)	1,4 (0,9-1,8)	1,3 (1,0-1,5)	

b: existe diferença estatística entre a 1ª e a 3ª avaliação no Grupo Câncer

#: existe diferença estatística entre a 1ª avaliação no Grupo Câncer e o Grupo Controle

4.2.4. Avaliação laboratorial clínica e do estado nutricional

Os dados da avaliação clínica e do estado nutricional são mostrados na Tabela 17, assim como os valores de referência do laboratório da Instituição. A média dos valores encontrados estavam dentro dos valores de referência, exceto pelo aumento da proteína C reativa e menores concentrações da transferrina.

Tabela 17 - Média geométrica e intervalo de confiança 95% (IC95%) dos dados da avaliação laboratorial clínica e do estado nutricional de pacientes do Grupo Câncer no início do estudo.

	Grupo Câncer (n=14)	Valores de Referência
Glicemia (mg/L)	91,3 (83,7-98,8)	70 a 100
Uréia (mg/dL)	34,9 (24,4-45,3)	10 a 50
Creatinina (mg/dL)	1,08 (0,78-1,37)	0,7 a 1,5
AST/TGO (U/L)	16,0 (13,4-18,7)	M:<38/F:<32
ALT/TGP (U/L)	13,7 (9,7-17,7)	M:<41/F:<31
Hemoglobina (g/dL)	12,4 (11,4-13,3)	M:13,5-17,5/F:12-15,5
VCM (fL)	86,3 (81,5-91,1)	M:81-95/F:82-98
Linfócitos (células/ μ L)	2107 (1779-2436)	900 a 2900
Proteínas totais (g/dL)	7,1 (6,6-7,6)	6,4-8,2
Albumina (g/dL)	4,0 (3,8-4,2)	3,5-5,0
Transferrina (mg/dL)	182 (160-205)	250-310
PCR (mg/dL)	1,8 (0,5-3,1)	0,5
Ferritina (ng/dL)	168 (102-234)	M:28-397/F:6-159
Ferro (μ g/dL)	73,3 (52,5-94,0)	35-140
Zinco (μ g%)	86,8 (78,2-95,4)	50-120
Cobre (μ g%)	132 (105-158)	70-140
Vitamina B₁₂ (pg/mL)	434 (247-622)	174-879
Ácido fólico (ng/mL)	7,8 (4,6-10,9)	3-17
Vitamina A (μ mol/L)	1,7 (1,2-2,0)	1,04-2,43

PCR: Proteína C reativa; VCM: Volume Corpuscular Médio; M: Masculino; F: Feminino

4.2.5. Enzimas e vitaminas antioxidantes e marcadores de peroxidação lipídica

Os resultados das enzimas e vitaminas antioxidantes e dos marcadores de peroxidação lipídica são apresentados na Tabela 18. Em relação ao Grupo Controle, os níveis eritrocitários de SOD foram maiores no Grupo Câncer, mas na análise longitudinal desse grupo, houve redução entre a primeira e a segunda avaliação e entre a primeira e a terceira avaliação. Comparados com o Grupo Controle, os níveis plasmáticos de vitamina C foram menores e mantiveram-se baixos durante todo o tratamento oncológico, sem diferença estatística nos três momentos da avaliação. Os níveis plasmáticos de MDA foram maiores no Grupo Câncer, e não apresentaram diferença estatística longitudinalmente. Não houve diferença estatística nos níveis eritrocitários de GPx e nos níveis plasmáticos de 8-isoprostano entre o Grupo Controle e Câncer e longitudinalmente entre os pacientes com neoplasia.

Tabela 18 - Média geométrica e intervalo de confiança 95% (IC95%) dos níveis eritrocitários das enzimas antioxidantes, níveis plasmáticos das vitaminas antioxidantes e dos marcadores de peroxidação lipídica em pacientes do Grupo Câncer e voluntários do Grupo Controle.

	Grupo Câncer (n=14)			Grupo Controle (n=15)	Diferença estatística
	1ª Avaliação	2ª Avaliação	3ª Avaliação		
SOD (USOD/g Hb)	2056 (1933-2178)	1973 (1826-2120)	1827 (1687-1967)	1595 (1430-1761)	a (p<0,05) b (p<0,05) # (p<0,05)
GPx (μmol NADPH/min/g Hb)	54,3 (51,2-57,3)	51,9 (47,3-56,5)	50,1 (46,4-53,7)	52,7 (51,4-54,1)	
Vitamina E (μmol/L)	28,6 (24,1-33,1)	30,0 (24,0-36,0)	28,3 (22,7-33,8)	27,2 (23,2-31,1)	
Vitamina C (μmol/L)	10,8 (4,5-17,0)	7,4 (3,4-11,4)	11,9 (6,8-17,6)	25,5 (19,9-30,7)	# (p<0,05)
MDA (μmol/L)	0,73 (0,50-0,88)	0,51 (0,39-0,76)	0,31 (0,26-0,76)	0,29 (0,25-0,33)	# (p<0,05)
8-isoprostano (pg/mL)	34,6 (27,0-61,9)	33,1 (23,7-44,3)	27,4 (20,7-55,5)	32,8 (19,9-45,6)	

Hb: hemoglobina; SOD: superóxido dismutase; GPx: glutathione peroxidase; MDA: malondialdeído

a: existe diferença estatística entre a 1ª e a 2ª avaliação no Grupo Câncer

b: existe diferença estatística entre a 1ª e a 3ª avaliação no Grupo Câncer

#: existe diferença estatística entre a 1ª avaliação no Grupo Câncer e o Grupo Controle

5. DISCUSSÃO

5.1. Avaliação da qualidade de vida, da fadiga e dos efeitos adversos relacionados ao tratamento oncológico

No presente estudo, foram documentados altos escores de qualidade de vida e fadiga desde o início do estudo e não houve diferença entre os diferentes tempos das avaliações. Semelhante aos nossos achados, não foram documentados diferenças nos escores de qualidade de vida e de fadiga em 48 pacientes com câncer de cabeça e pescoço, independente dos sujeitos estarem antes, durante ou após o término do tratamento oncológico, que incluiu radioterapia (92%), radio e quimioterapia (27%) e/ou cirurgia (59%) (Hammerlid *et al.*, 1998). Há estudos mostrando que a qualidade de vida de pacientes com câncer de ovário pode melhorar, pela regressão dos sintomas associados com a massa tumoral (Butler *et al.*, 2004)

Sabe-se que o comprometimento do estado nutricional está relacionado com piora da qualidade de vida (Gupta *et al.*, 2006; Borges *et al.*, 2010). Entretanto, um pequeno tamanho amostral pode influenciar à fraca correlação entre os escores de qualidade de vida com a subnutrição, a perda de peso e a ingestão energética (Hammerlid *et al.*, 1998). Os escores de qualidade de vida não se correlacionaram com o estágio tumoral, que foi atribuída à adaptação à doença e à personalidade individual (Hammerlid *et al.*, 1998). A habilidade de adaptação psicológica frente à doença e ao tratamento influencia na percepção da qualidade de vida de pacientes em quimioterapia adjuvante para câncer de cólon (Bernhard *et al.*, 1999). No presente estudo, nós não avaliamos as características da personalidade dos voluntários, mas é possível que tenha havido uma adaptação às condições de saúde, independente da redução do IMC, considerando que a qualidade de vida manteve-se alta durante o seguimento.

Em comparação com os valores prévios, houve melhora nos escores de qualidade de vida de mulheres com câncer de mama durante a quimioterapia adjuvante (Hürny *et al.*, 1996). Embora a pontuação da qualidade de vida seja maior a partir do 3º mês após o término do tratamento oncológico, Abdel-Wahab e colaboradores (2005) documentaram diminuição nos escores em 24 pacientes com câncer de cabeça e pescoço durante ($73,4 \pm 13,0$) e imediatamente após o término da terapia ($67,7 \pm 12,6$) em relação aos valores basais ($87,9 \pm 14,1$). Em pacientes com neoplasia pulmonar, houve correlação entre o

número de doses administradas das drogas antineoplásicas e os escores de qualidade de vida, atribuída à somatória dos efeitos adversos e pela necessidade de internação (Karczmarek-Borowska *et al.*, 2014). Drogas antineoplásicas cuja toxicidade permanece por maior tempo retardam a melhora na qualidade de vida (Hürny *et al.*, 1996).

Em nosso meio, pacientes com neoplasia cólon-retal apresentaram piora da qualidade de vida entre o primeiro e o quarto ciclos de quimioterapia (Ribeiro, 2013). Pacientes com câncer de pulmão apresentaram piora na qualidade de vida durante a quimioterapia, independente da linha de tratamento ser adjuvante ou em diferentes esquemas paliativos (Wintner *et al.*, 2013). Os sintomas da citotoxicidade são vivenciados na primeira semana após a administração do quimioterápico (Molassiotis & Chan, 2001). No presente estudo, os pacientes recebiam diferentes esquemas de quimioterapia e as avaliações não foram padronizadas em relação ao dia em que os pacientes recebiam o tratamento. Estes aspectos podem ter influenciado os escores de qualidade de vida obtidos na casuística avaliada.

Diferente dos resultados observados no presente estudo, as queixas de fadiga aumentaram após ciclos consecutivos de quimioterapia (Berger *et al.*, 2010). No primeiro dia após quimioterapia para vários tipos de cânceres, a fadiga foi relatada em 76% dos pacientes enquanto no 7º dia esse percentual aumentou para 90% e reduziu para 74% no 14º dia (Molassiotis & Chan, 2001). Por outro lado, foi demonstrado maior nível de fadiga no 2º mês após a cirurgia de ressecção de lesão neoplásica mamária, com decréscimo até o 5º mês e normalização no 6º mês, quando atingiu os valores obtidos no pré-operatório (Huang *et al.*, 2014).

Em pacientes sob quimioterapia para câncer de pulmão, mama e cólon, a fadiga foi maior nos indivíduos tratados com terapia intravenosa quando comparados com aqueles que receberam a terapia oral (Barzelloni *et al.*, 2012). Além da duração da terapia, a via de administração (Barzelloni *et al.*, 2012) e o tipo de droga antineoplásica (De Jong *et al.*, 2007) podem influenciar nos escores de fadiga.

No presente estudo, as principais queixas relacionadas ao tratamento oncológico foram a redução da ingestão de alimentos, a saliva espessa com alteração no paladar e náuseas. Chama a atenção o fato que um pequeno número de pacientes já iniciou o tratamento oncológico relatando anorexia e que a ocorrência deste sintoma se manteve praticamente inalterada no decorrer da terapia. Não foi possível atribuir a redução da ingestão alimentar pela alteração do apetite, considerando que este se manteve inalterado

durante o tratamento. Entretanto, embora o número de casos de xerostomia e de vômitos tenha sido pequeno, tais sintomas podem explicar a perda de peso, somado ao fato que havia dificuldade de deglutição nos pacientes com neoplasia esofágica.

Queixas semelhantes àsquelas documentadas no presente estudo também foram relatadas por Borges e colaboradores (2010), como náusea (17,5% dos pacientes) e alteração no paladar (8,4% dos pacientes). Náuseas, vômitos, anorexia e constipação também foram os sintomas gastrointestinais mais relatados por Dias e colaboradores (2006). Em um estudo realizado com 50 pacientes com câncer em diferentes sítios tumorais, Chatterjee e colaboradores (2014) relacionam as náuseas (90% dos pacientes) e os vômitos (82% dos pacientes) com toxicidade das drogas anti-neoplásicas.

5.2. História de perda ponderal e composição corporal

A perda de peso de pacientes com câncer é um tema bastante explorado na literatura. A maioria dos estudos avalia a perda de peso a longo prazo após o tratamento (Ren *et al.*, 2015; Magalhães *et al.*, 2008), durante a internação para intervenção cirúrgica (Leandro-Merhi *et al.*, 2008) ou no pós-operatório (Toxopeus *et al.*, 2015; Marin *et al.*, 2010). Poucos estudos avaliam a perda de peso durante a quimio e radioterapia (Firme & Gallon, 2010; Jeffery *et al.*, 2012). A importância de avaliar a alteração ponderal durante o tratamento oncológico deve-se ao fato que esse parâmetro é um indicador de pior prognóstico (Hess *et al.*, 2007).

No presente estudo, todos os pacientes relataram peso usual acima do peso aferido no momento da primeira avaliação, com média de perda ponderal de 17% do peso corpóreo. No estudo que avaliou perda de peso em pacientes submetidos à quimioterapia com câncer gastrointestinal, foi observado perda de peso de 7,7% em relação ao usual antes do diagnóstico da doença (Attar *et al.*, 2012). Nós documentamos que durante o tratamento oncológico (na segunda e na terceira avaliações), a grande maioria dos pacientes apresentou perda de peso em relação ao peso inicial. Semelhante aos nossos achados, a perda de peso ocorreu em 100% dos pacientes entre o momento do aparecimento dos primeiros sintomas relacionados ao câncer até o início do tratamento oncológico (Firme & Gallon, 2010). O número de pacientes com perda de peso documentado no presente estudo foi superior ao encontrado por Tartari e colaboradores (2010) em 50 pacientes com diferentes sítios tumorais, em que foi observada perda de peso em 33% dos indivíduos e

que 40% dos pacientes ganharam peso durante o tratamento oncológico. As divergências dos dados apresentados no presente estudo podem ser atribuídas ao fato que o estudo de Tartari e colaboradores (2010) incluíram indivíduos com neoplasia mamária, que sabidamente apresentam ganho ponderal durante a quimioterapia (Harvil *et al.*, 2004), pela maior ingestão alimentar, decréscimo da atividade física, alteração da taxa metabólica basal ou menopausa (Kutynec *et al.*, 1999). Por outro lado, Jeffery e colaboradores (2012) observaram perda de peso em 62,5% dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço durante a radioterapia, situação em que há grave comprometimento da ingestão alimentar por dificuldade mecânica ou pelos efeitos colaterais do tratamento. A perda de peso ocorreu em 55% dos pacientes submetidos ao tratamento oncológico, sendo que a metade dos casos apresentava manifestações gastrintestinais e diminuição da ingestão energética (Dias *et al.*, 2006).

No presente estudo, a redução do peso corporal foi progressiva e significativa durante o tratamento oncológico. Em relação aos sujeitos controles, os pacientes oncológicos já apresentavam menor peso corpóreo mesmo antes do início do tratamento. Ao final do estudo, os pacientes perderam média de 9,0% do peso corporal. Em pacientes submetidos à radioterapia para câncer de cabeça e pescoço, Jeffery e colaboradores (2012) documentaram que a perda de peso foi de 5,9% ao final do tratamento. Em pacientes com diferentes sítios tumorais, entre os 33% dos indivíduos que perderam peso, a maioria apresentou redução maior ou igual a 7,5% do peso corporal em três meses (Tartari *et al.*, 2010).

5.3. Ingestão de nutrientes

Nós não documentamos diferença na ingestão energética do Grupo Câncer durante o tratamento e quando comparado ao Grupo Controle. Similar ao nosso achado, não foi encontrada diferença na ingestão energética de pacientes com câncer de pulmão, ovário e mama durante a quimioterapia (Ovesen *et al.*, 1991) e em pacientes com câncer de mama antes e após a quimioterapia (Verde, 2007). Mulheres com câncer cervical uterino não apresentaram diferença na ingestão energética quando comparadas ao grupo controle e no decorrer do estudo, exceto aquelas que apresentaram náusea e vômitos (Lisboa, 2006).

No entanto, a diminuição na ingestão energética foi observada nos pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos ao tratamento oncológico (Kubrak *et al.*, 2013) e

houve correlação linear entre a diminuição da ingestão energética e a perda de peso em pacientes com câncer de cabeça e pescoço durante a radioterapia (Nourissat *et al.*, 2011). Em pacientes sob quimioterapia por diferentes sítios tumorais, a ingestão energética foi de 1875 ± 200 kcal e inferior à recomendação estimada de 2100 kcal/dia (Tartari *et al.*, 2010).

No presente estudo, a ingestão de macronutrientes dos pacientes com neoplasia do trato digestório superior não diferiu do Grupo Controle e permaneceu inalterada no decorrer do tratamento. Resultado similar foi observado em pacientes com câncer de mama antes do início e após a quimioterapia (Verde, 2007). A ingestão de proteína foi menor nas mulheres com câncer cervical uterino em relação às voluntárias do grupo controle e se manteve inalterada durante a radioterapia (Lisboa, 2006). Durante a quimioterapia para câncer de mama, a média do percentual de macronutrientes foi adequada, embora as alterações do olfato fossem associadas com o consumo reduzido de carboidratos (Cattafesta *et al.*, 2014).

Assim como no presente estudo, a quimioterapia para câncer de mama não modificou a ingestão das vitaminas A, C e E, ácido fólico e zinco (Verde, 2007). Em pacientes sob quimioterapia para diferentes sítios tumorais, o consumo médio diário de cálcio (612 mg), vitamina C (99 mg) e ferro (13,9 mg) (Tartari *et al.*, 2010) foram relativamente próximos às recomendações e similares aos valores observados no presente estudo. Em estudo nacional com 30 pacientes de classe socioeconômica e escolaridade elevada acompanhadas por profissional nutricionista durante a quimioterapia para câncer de mama, o consumo de vitamina C, fósforo, ferro, selênio e zinco foram adequados em relação às recomendações (Cattafesta *et al.*, 2014). Entretanto, as queixas digestivas que se seguem à administração das drogas antineoplásicas interferiram negativamente no consumo de vitamina C, ferro, selênio e vitamina E (Cattafesta *et al.*, 2014). A mucosite se relacionou com a quantidade consumida de ferro e de selênio, enquanto a redução no consumo de vitamina C foi atribuída à disgeusia e mucosite, que resultou em redução na ingestão de alimentos fontes desta vitamina (Cattafesta *et al.*, 2014).

Foi observado aumento do consumo de vitamina B₁₂, ácido pantotênico e cálcio durante o tratamento oncológico nos pacientes do presente estudo. Não identificamos dados na literatura que avaliaram o consumo destes nutrientes durante o tratamento oncológico, mas levantamos a hipótese que houve maior ingestão de alimentos de origem animal (leite, carne e ovos) por orientação dietética dos profissionais envolvidos. No presente estudo, a média do consumo dos nutrientes com propriedade redox, como a

vitamina C, vitamina E e zinco, estavam aceitáveis antes e durante o tratamento oncológico.

Há dados na literatura que mostram que uma única aplicação do Recordatório alimentar de 24 horas é capaz de refletir a média de ingestão de energia e de nutrientes (Barbosa *et al.*, 2007). Entretanto, nós observamos que as informações obtidas no CTCAE sobre o consumo alimentar e os dados antropométricos são incompatíveis com os dados obtidos no Recordatório alimentar de 24 horas. A hipótese para justificar tal discrepância de resultados é que o método Recordatório alimentar de 24 horas pode ter sua eficácia comprometida devido a variação de ingestão decorrente dos efeitos adversos do tratamento oncológico.

5.4. Avaliação laboratorial clínica e do estado nutricional

No início do estudo, não foram observadas alterações nos marcadores de avaliação laboratorial clínica e do estado nutricional. Os valores de glicemia, ureia, creatinina, AST, ALT, hemoglobina, VCM, linfócitos, proteínas totais, albumina, ferritina, ferro, zinco, cobre, vitamina B₁₂, ácido fólico e vitamina A estavam dentro da faixa de normalidade no início do estudo. Apesar da concentração da proteína total e a albumina estarem dentro da faixa de normalidade, a média do valor de transferrina foi abaixo do valor de referência enquanto que a concentração de proteína C reativa estava aumentada. Tais dados indicam a existência de processo inflamatório no início do tratamento oncológico, a considerar o valor reduzido de transferrina e aumento de PCR. A presença do tumor e o procedimento cirúrgico podem ter desencadeado uma resposta inflamatória sistêmica que resultou na produção de citocinas pró-inflamatórias (interleucina-1 –IL-1, interleucina-6 - IL-6 e fator de necrose tumoral-alfa -TNF-alfa) (Halliwell, 2007; Plata-Salamán, 1998). Laboratorialmente, a produção aumentada do TNF- α e das IL1 e IL6 manifestam-se pela maior síntese de proteínas positivas de fase aguda como a proteína-C reativa (PCR), fibrinogênio, α -antitripsina, ceruloplasmina, glicoproteína e haptoglobina (Garófolo & Pertrilli, 2006). Paralelamente, ocorre redução na síntese de proteínas de fase aguda negativas, como a albumina, a pré-albumina e transferrina (Garófolo & Pertrilli, 2006). A albumina tem meia vida de cerca de 20 dias é considerada um indicador tardio de alterações do estado nutricional após intervenções cirúrgicas (Ihara *et al*, 2003). Entretanto, esta proteína não é considerada um bom marcador do estado protéico visceral por ser

pouco sensível às alterações agudas do estado nutricional, ser influenciada por inúmeros fatores não nutricionais (Jeejeebhoy, 1998) e ter meia vida prolongada. A transferrina é uma beta globulina transportadora de ferro no plasma (Smith & Mullen, 1991), sendo considerada uma proteína de vida média intermediária (aproximadamente oito dias). Aguilár-Nascimento e colaboradores (2007) avaliaram os níveis de albumina e transferrina em 32 pacientes submetidos a operações gastrointestinais de grande porte, antes do procedimento cirúrgico, no 2º e 5º dia de pós-operatório. Após a cirurgia, houve redução na concentração de transferrina, independente da ocorrência de infecção (Aguilár-Nascimento *et al.*, 2007). A PCR é uma proteína de fase aguda positiva e sua concentração aumenta rapidamente em resposta a vários estímulos inflamatórios, particularmente em resposta a IL6 e outras citocinas (Gabay & Kushner, 1999). Na rotina, a PCR é um dos marcadores inflamatórios mais comumente usados, devido sua sensibilidade e baixo custo.

5.5. Enzimas e vitaminas antioxidantes e marcadores de peroxidação lipídica

No presente estudo, documentamos maiores níveis eritrocitários de SOD no Grupo Câncer quando comparado aos sujeitos controles. Resultados semelhantes foram observados em pacientes com câncer de pulmão de pequenas células e não pequenas células quando comparados com controles saudáveis (Kaynar *et al.*, 2005), em pacientes com câncer de esôfago e estômago (Dursun *et al.*, 2013) e entre aqueles com câncer avançado em diferentes sítios tumorais (Mantovani *et al.*, 2002). O aumento nos valores de SOD pode ser atribuído à maior produção de EROs pelo tecido tumoral (Mantovani *et al.*, 2002).

Alguns estudos não encontraram diferença nos níveis eritrocitários da SOD ao longo do tratamento em pacientes com câncer cólon-retal (Ribeiro *et al.*, 2015) e mieloma múltiplo (Mehdi *et al.*, 2013). Contrariamente aos nossos resultados, alguns estudos mostram menores níveis eritrocitários da SOD em pacientes com câncer cólon-retal (Gopčević *et al.*, 2013) e nos portadores de melanoma (Gadjeva *et al.*, 2008). Rasool e colaboradores (2014) correlacionaram a síndrome de lise tumoral com o estresse oxidativo e encontraram menores níveis eritrocitários da SOD em pacientes com câncer recebendo terapia antineoplásica comparados com controles saudáveis. Os autores atribuíram a depleção da SOD aos efeitos do tratamento, que resultou em maior peroxidação lipídica e aumento nos níveis de MDA (Rasool *et al.*, 2014).

Durante o tratamento oncológico, nós observamos redução dos valores eritrocitários de SOD entre o primeiro e o segundo e entre o primeiro e o terceiro momento do tratamento. Na comparação dos níveis eritrocitários de SOD do pré e pós-tratamento, documentou-se redução nos valores desta enzima antioxidante nos pacientes com leucemia mielóide aguda (Esfahani *et al.*, 2012) e em mulheres com câncer de mama após a quimioterapia (Kasapović *et al.*, 2010). A redução na concentração eritrocitária de SOD poderia ser justificada pela inativação dessa enzima pelos seus próprios substratos (Baker *et al.*, 1997).

No presente estudo, os valores de GPx permaneceram inalterados no decorrer do estudo no Grupo Câncer e foram semelhantes aos valores observados no Grupo Controle. Nossos achados vão de encontro com os resultados observados nos pacientes com câncer de pulmão de pequenas células e não pequenas células (Kaynar *et al.*, 2005) e no câncer cólon-retal (Ribeiro *et al.*, 2015). Diferente dos nossos resultados, vários autores documentaram menores níveis de GPx em pacientes com câncer cólon-retal (Gopčević *et al.*, 2013), mieloma múltiplo (Mehdi *et al.*, 2013), câncer de esôfago e de estômago (Dursun *et al.*, 2006) e entre aqueles com diferentes sítios tumorais (Mantovani *et al.*, 2002), quando comparados aos indivíduos saudáveis.

No início do estudo, os níveis plasmáticos de MDA eram elevados no Grupo Câncer em relação ao Grupo Controle. Nossos achados vão de encontro aos resultados encontrados por Karaman e colaboradores (2010), que avaliaram o dano oxidativo após o diagnóstico de neoplasia de laringe. Resultados similares também foram encontrados nos pacientes com melanoma (Gadjeva *et al.*, 2008), com câncer cólon-retal (Gopčević, 2013), mieloma múltiplo (Mehdi *et al.*, 2013) e câncer de orofaringe (Marakala *et al.*, 2006).

Os maiores níveis de MDA nos nossos pacientes com câncer quando comparados aos controles saudáveis indicam maior peroxidação lipídica nos pacientes com neoplasia. Dursun e colaboradores (2013) justificaram um aumento do estresse oxidativo e da peroxidação lipídica devido ao aumento da SOD e da redução da GPx. A enzima SOD catalisa o radical superóxido para peróxido de hidrogênio (Fridovich, 1995), que é convertido em água e oxigênio molecular pela GPx (Michiels *et al.*, 1994). O aumento da atividade da SOD leva a um aumento na conversão de superóxido para peróxido de hidrogênio, mas o mesmo não pode ser convertido em água e oxigênio molecular devido à atividade diminuída da GPx. O peróxido de hidrogênio pode ser convertido em ácido hipocloroso e radicais hidroxila. Estes radicais mais reativos podem conduzir a danos

oxidativos, que se refletem em aumento do nível de MDA (Babior, 2000). Por sua vez, MDA e o ânion superóxido podem inibir parcialmente atividade da GPx (Aydin *et al.*, 2006, Arshad *et al.*, 1991), aumentando ainda mais o estresse oxidativo. Quando não contrabalanceado, o estresse oxidativo exerce efeitos deletérios na progressão do câncer e piora do bem-estar geral do paciente (Mantovani *et al.*, 2002). Nós não documentamos diferença estatística nos valores do MDA durante o tratamento oncológico. Nossos resultados são concordantes com os dados obtidos em pacientes com câncer cólon-retal durante quimioterapia (Ribeiro *et al.*, 2015) e com pacientes com câncer cervical durante a quimio ou radioterapia (Subramanyam *et al.*, 2013). Em pacientes com carcinoma cólon-retal, os marcadores de peroxidação lipídica foram mais altos que nos sujeitos controles, mas a administração intravenosa de 5-fluorouracil não modificou a peroxidação lipídica, indicando que o estresse oxidativo foi atribuído à doença e não ao tratamento oncológico (Koçer & Nazıroğlu, 2013). Embora a quimioterapia usada no câncer cólon-retal tenha aumentado os níveis de MDA (Cavia-Saiz *et al.*, 2012), uma maior concentração nas espécies reativas do ácido tiobarbitúrico (TBARS) foi observada somente em pacientes com evolução desfavorável durante a quimioterapia (Farias *et al.*, 2011).

Nós documentamos que os níveis plasmáticos de vitamina E não diferiram dos valores encontrados no Grupo Controle e se mantiveram inalterados durante o tratamento oncológico. Em comparação com indivíduos saudáveis, os níveis de vitamina E foram menores nos pacientes com câncer de mama (Shah *et al.*, 2009), mieloma múltiplo (Mehdi *et al.*, 2013) e câncer cólon-retal (Ribeiro *et al.*, 2015). A vitamina E é doadora de elétrons para o radical peroxil, evitando a peroxidação lipídica decorrente deste radical livre. Por sua vez, a vitamina C converte a vitamina E reduzida de volta à sua forma ativa (Birben *et al.*, 2012). Tal mecanismo de reparação da vitamina E pode justificar a manutenção dos níveis séricos normais dessa vitamina durante o tratamento oncológico.

Os níveis plasmáticos da vitamina C nos nossos pacientes do Grupo Câncer foram menores do que do Grupo Controle e se mantiveram baixos no decorrer do tratamento oncológico. Outros estudos também encontraram níveis plasmáticos reduzidos de vitamina C em pacientes com câncer em diferentes sítios tumorais quando comparados aos controles saudáveis, como em pacientes com câncer de mama (Shah *et al.*, 2009), mieloma múltiplo (Mehdi *et al.*, 2013) e câncer de orofaringe (Marakala *et al.*, 2012). Pacientes com câncer gastrointestinal também apresentaram valores plasmáticos reduzidos de vitamina C (Georgiannos *et al.*, 1993), porém os autores associaram essa redução à ingestão diminuída

desta vitamina. No presente estudo, a ingestão de vitamina C foi maior do que a recomendada pela Dietary Reference Intakes (DRI, 90 mg por dia), o que afasta a hipótese dessa associação. Diferente dos nossos resultados, pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço que apresentavam níveis plasmáticos normais de ácido ascórbico (31,9 $\mu\text{mol/L}$) e de clínio (23,3 $\mu\text{mol/L}$) durante a radioterapia (Sakhi *et al.*, 2009). Nossos pacientes apresentavam baixos níveis plasmáticos de vitamina C mesmo antes do início da quimioterapia e esta condição de hipovitaminose poderia justificar as dosagens posteriores inalteradas.

Não foram observadas alterações nos valores encontrados do 8-isoprostano livre no decorrer durante o tratamento e esse marcador de peroxidação lipídica foi semelhante nos nossos pacientes com neoplasia e nos controles. Semelhante aos nossos achados, Ribeiro e colaboradores (2015) não encontraram alterações nos níveis do 8-isoprostano livre durante a quimioterapia para câncer colon-retal. O 8-isoprostano urinário de 15 pacientes com câncer de próstata foi semelhante aos controles normais e não houve mudança na concentração desse marcador de peroxidação lipídica durante a radioterapia (Camphausen *et al.*, 2004). Por outro lado, Johns & Johns (2012) documentaram aumento de 6 a 12 vezes na concentração urinária de 8-isoprostano no decorrer da quimioterapia em pacientes com câncer de pulmão de pequenas células após administração de cisplatina, uma droga extremamente citotóxica. Imediatamente após a quimioterapia para câncer de mama, a concentração do 8-isoprostano foi similar àquela dos indivíduos saudáveis (Panis *et al.*, 2012). A concentração urinária de isoprostano aumentou uma hora após a quimioterapia adjuvante com doxorubicina/ciclofosfamida para câncer de mama, mas os níveis retornam aos valores pré-tratamento 24 h após a infusão das drogas (Il'yasova *et al.*, 2010). Considerando que as dosagens do 8-isoprostano variam em função do tempo (Halliwell & Lee, 2010), é possível que seus níveis tenham retornado aos valores basais nas dosagens posteriores durante a terapia oncológica. Nós não podemos afastar a possibilidade de que as medidas do 8-isoprostano livre não tenham sido apropriadas para identificar a peroxidação lipídica, considerando que uma vez secretado, o 8-isoprostano livre tem rápido turnover, que justifica a quantificação do 8-isoprostano total (Halliwell & Lee, 2010).

5.6. Forças e limitações do estudo

Como todo estudo clínico, a presente pesquisa tem limitações. O estudo foi desenhado para coincidir com o esquema de rotina de coleta de sangue, a fim de evitar desconforto adicional aos pacientes e perda de dados. Entretanto, o tempo em que o sangue foi obtido pode não ter sido ideal para as dosagens dos marcadores de estresse oxidativo, que apresentam uma considerável variação temporal adaptativa. Embora a coleta de sangue não tenha sido nos dias seguintes à infusão da droga anti-neoplásica, a maioria dos pacientes recebeu a radiação diariamente, o que potencialmente desencadeia estresse oxidativo. Um aspecto positivo foi que os inquéritos aplicados, a avaliação antropométrica e da ingestão alimentar foram feitas no mesmo dia da coleta de sangue, o que permite análise simultânea dos dados obtidos.

Nós incluímos pacientes com dois sítios tumorais diferentes. Na literatura é comum os pesquisadores estudarem pacientes com diferentes sítios tumorais sob tratamento oncológico. Encontramos estudos que avaliaram em conjunto pacientes com câncer de esôfago e de estômago (Dursun *et al.*, 2006; Deans *et al.*, 2009), vários tipos de cânceres do trato gastrointestinal (Attar *et al.*, 2012; Barao & Forones, 2012) ou ainda com sítios tumorais completamente distintos (Mantovani *et al.*, 2002; Mantovani *et al.*, 2004, Tartari *et al.*, 2010).

O tamanho amostral também pode ser considerado uma limitação do estudo. Neste aspecto, deve ser considerado que nós utilizamos critérios de inclusão restritos e que alguns pacientes evoluíram para óbito, de forma que muitos casos foram excluídos da casuística inicial. Na literatura, os estudos sobre estresse oxidativo realizados em pacientes sob tratamento oncológico utilizam tamanho amostral semelhante (Mantovani *et al.*, 2004; Gadjeva *et al.*, 2008; Ribeiro *et al.*, 2015; Johns & Johns *et al.*, 2012), sugerindo que o número de casos utilizado no presente estudo foi suficiente para atender aos objetivos propostos.

CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

Os dados obtidos em pacientes com câncer de estômago e de esôfago permitem concluir que :

- Não houve diferença na maioria dos itens avaliados quanto a composição corporal, dados laboratoriais do estado nutricional, níveis de enzimas e vitaminas antioxidantes e nos marcadores de peroxidação lipídica entre pacientes com câncer de esôfago comparados com pacientes com câncer de estômago, o que permitiu analisar em conjunto os pacientes com diferentes sítios tumorais;
- O tratamento oncológico não alterou a qualidade de vida e a intensidade da fadiga. Há necessidade de estudos futuros com casuística maior e que avaliem os fatores psicológicos envolvidos na percepção da doença neoplásica e do impacto do seu tratamento na qualidade de vida e na intensidade da fadiga.
- A perda de peso ocorreu no início do tratamento e foi agravada no decorrer da terapia oncológica. No entanto, apesar do aumento das queixas como náuseas, alteração no paladar e diminuição na ingestão alimentar relatada pelos pacientes no CTCAE, não foi observada diminuição na ingestão energética nos questionários específicos. Tais dados podem indicar que o Recordatório alimentar de 24 horas não é um método adequado para avaliar a ingestão alimentar em pacientes oncológicos, considerando que o consumo de alimentos pode variar substancialmente durante os ciclos de quimioterapia, em função da intensidade dos sintomas relacionados ao tratamento.
- Antes do início do tratamento oncológico, os pacientes com câncer de esôfago e de estômago apresentaram maiores valores da enzima antioxidante SOD e menores concentrações de vitamina C que os controles saudáveis. Neste momento da avaliação, os pacientes apresentaram maior concentração de MDA, que representa um marcador de peroxidação lipídica. Tais dados sugerem a presença de estresse oxidativo com repercussão na peroxidação lipídica de membranas mesmo antes do início do tratamento oncológico, que pode ser atribuída ao processo tumoral *per si*.
- Durante e após a terapia oncológica, a concentração dos diversos marcadores de estresse oxidativo (GPx, vitamina C, vitamina E, MDA e isoprostano) mantiveram-

se inalterados em relação aos valores iniciais. Entretanto, a concentração da SOD reduziu ao término do tratamento oncológico, que indica menor atividade desta enzima na conversão do superóxido em peróxido de hidrogênio, etapa inicial da atividade antioxidante. Tais dados sugerem que o tratamento oncológico não aumentou a atividade antioxidante nos pacientes avaliados, contrariando a hipótese inicial do estudo.

- Os níveis plasmáticos de vitamina C mantiveram-se baixos durante todo o tratamento oncológico, o que sugere que os pacientes apresentam hipovitaminose C subclínica não atribuída à ingestão desse nutriente e cujo impacto clínico deve ser avaliado em estudos futuros.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Arnaud J, Fortis I, Blachier D, Favier D. Simultaneous determination of retinol, α -tocopherol and β -carotene in serum by isocratic high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr.* 1991;572:103-16.
- Abdel-Wahab M, Abitbol A, Lewin A, Troner M, Hamilton K, Markoe A. Quality-of-life assessment after hyperfractionated radiation therapy and 5-fluorouracil, cisplatin, and paclitaxel (Taxol) in inoperable and/or unresectable head and neck squamous cell carcinoma. *Am J Clin Oncol.* 2005;28:359-66.
- Aguilar-Nascimento JE; Marra JG, Silhessarenko N, Fontes CJF. Efficacy of National Nosocomial Infection Surveillance score, acute-phase proteins, and interleukin-6 for predicting postoperative infections following major gastrointestinal surgery. *Sao Paulo Med J.* 2007;125:34-41.
- Arshad MA, Bhadra S, Cohen RM, Subbiah MT. Plasmalipoprotein peroxidation potential: a test to evaluate individual susceptibility to peroxidation. *Clin Chem.* 1991;7:1756-8.
- Attar A, Malka D, Sabaté JM, Bonnetain F, Lecomte T, Aparicio T et al. Malnutrition is high and underestimated during chemotherapy in gastrointestinal cancer: an AGEO prospective cross-sectional multicenter study. *Nutr Cancer.* 2012;64:535-42.
- Aydin A, Arsova-Saradinovska Z, Sayal A, Eken A, Erdem O, Erten K, Ozgök Y, Dimovski A. Oxidative stress and antioxidant status in non-metastatic prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Clin Biochem.* 2006;39:176-9.
- Babior BM. Phagocytes and oxidative stress. *Am J Med.* 2000;109:33-44.
- Baker AM, Oberley LW, Cohen MB. Expression of antioxidant enzymes in human prostatic adenocarcinoma. *Prostate.* 1997;32:229-33.
- Barao K, Forones NM. Body mass index: different nutritional status according to WHO, OPAS and Lipschitz classifications in gastrointestinal cancer patients. *Arq Gastroenterol.* 2012;49:169-71.
- Barbosa KBF, Costa NMB, Alfenas RCG, De Paula SO, Minim VPR, Bressan J. Oxidative stress: concept, implications, and modulating factors. *Rev Nutr.* 2010;23:629-43.
- Barbosa KBF, Rosado LEFPL, Franceschini SCC, Priore SE. Instrumentos de inquérito dietético utilizados na avaliação do consumo alimentar em adolescentes: comparação entre métodos. *Arc Latinoam Nutr.* 2007;57:43-50.
- Barrera G. Oxidative Stress and Lipid Peroxidation Products in Cancer Progression and Therapy. *ISRN Oncology.* 2012;2012:1-21.
- Barzelloni ML, Mogavero A, Carnicelli P, Izzo R, Crivaro V. Experimental prospective cognitive study on the evaluation of connection of fatigue perception and depression among caregivers and team treating cancer patients receiving oral chemotherapy to systemic chemotherapy. *Equi-Car 10 study. G Ital Med Lav Ergon.* 2012;34:B29-37.

Berger AM, Grem JL, Visovsky C, Marunda HA, Yurkovich JM. Fatigue and other variables during adjuvant chemotherapy for colon and rectal cancer. *Oncol Nurs Forum*. 2010;37:E359-69.

Bernhard J, Hürny C, Maibach R, Herrmann R, Laffer U. Quality of life as subjective experience: reframing of perception in patients with colon cancer undergoing radical resection with or without adjuvant chemotherapy. Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Ann Oncol*. 1999;10:775-82.

Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ*. 2012;5:9-19.

Boonstra J, Post JA. Molecular events associated with reactive oxygen species and cell cycle progression in mammalian cells. *Gene*. 2004;337:1-13.

Borges LR, Paiva SI, Silveira DH, Assunção MCF, Gonzalez MC. Can nutritional status influence the quality of life of cancer patients? *Rev Nutr*. 2010;23:745-53.

Brasil, Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA, 2014, 124p.

Brasil, Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. Coordenação Geral de Ações Estratégicas, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA, 2011, 118p.

Brasil, Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Ações de enfermagem para o controle de câncer: uma proposta de integração no ensino-serviço. 2008; 7:359-63, 391-407.

Butler L, Bacon M, Carey M, Zee B, Tu D, Bezjak A. Determining the relationship between toxicity and quality of life in an ovarian cancer chemotherapy clinical trial. *J Clin Oncol*. 2004;22:2461-8.

Camphausen K, Ménard C, Sproull M, Goley E, Basu S, Coleman CN. Isoprostane levels in the urine of patients with prostate cancer receiving radiotherapy are not elevated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58:1536-9.

Caro MM, Laviano A, Pichard C. Impact of nutrition on quality of life during cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007;10:480-7.

Cattafesta M, Siqueira JH, Podestá OPG, Podestá JRV, Salaroli LB. Food Intake in Patients with Breast Cancer Accompanied in Specialized Oncology Center in Grande Vitória/ES-Brazil. *Rev Bras Onc Clin*. 2014;10:124-31.

Cavia-Saiz M, Muñoz P, De Santiago R, Herreros-Villanueva M, Garcia-Giron C, Lopez AS, Coma-Del Corral MJ. Changes in the levels of thioredoxin and indoleamine-2,3-dioxygenase activity in plasma of patients with colorectal cancer treated with chemotherapy. *Biochem Cell Biol*. 2012;90:173-8.

Chatterjee D, Roy S, Hazra A, Dasgupta P, Ganguly S, Das AK. Variation of adverse drug reaction profile of platinum-based chemotherapy with body mass index in patients with solid tumors: an observational study. *Indian J Pharmacol*. 2014;46:222-4.

- Chedid HM, Franz SA, Dedivitis, RA. Assessment of clinical and therapeutic factors in patients with nasopharyngeal undifferentiated carcinoma. *Rev Bras Otorrinolaringo*. 2008;74:566-70.
- Cleeland CS. Symptom burden: multiple symptoms and their impact as patient-reported outcomes. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2007;37:16-21.
- Conklin KA. Chemotherapy-associated oxidative stress: impact on chemotherapeutic effectiveness. *Integr Cancer Ther*. 2004;3:294-300.
- Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA Jr, Al-Sarraf M, Byhardt R, Russell AH, Beitler JJ, Spencer S, Asbell SO, Graham MV, Leichman LL. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA*. 1999;281:1623-7.
- Crooks V, Walter S, Smith T, Hanh TJ. The use of the Karnofsky Performance Scale in determining outcomes and risk in geriatric outpatients. *J Gerontol*. 1991;46:M139-44.
- Cunha SFC, Tanaka, LS, Salomão RG, Macedo DM, Santos TD, Peria FM. Nutritional Screening in a University Hospital: Comparison between Oncologic and Non-Oncologic Patients. *Food and Nutrition Sciences (FNS)* 2015;6:75-82.
- Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, Middleton G, Daniel F, Oates J, Norman AR. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*. 2008;358:36-46.
- Da Costa AL, Badawi A, El-Sohemy A. Nutrigenetics and Modulation of Oxidative Stress. *Ann Nutr Metab*. 2012;60:27-36.
- Darzynkiewicz Z, Zhao H, Halicka HD, Rybak P, Dobrucki J, Wlodkowic D. DNA damage signaling assessed in individual cells in relation to the cell cycle phase and induction of apoptosis. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2012;49:199-217.
- De Jong N, Kester AD, Schouten HC, Abu-Saad HH, Courtens AM. Results of a study on fatigue in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: the first four days after treatment are the worst. *Pflege Z*. 2007;60:620-5.
- Deans DA, Tan BH, Wigmore SJ, Ross JA, de Beaux AC, Paterson-Brown S, Fearon KC. The influence of systemic inflammation, dietary intake and stage of disease on rate of weight loss in patients with gastro-oesophageal cancer. *Br J Cancer*. 2009;100:63-9.
- Dias MV, Barreto APM, Coelho SC, Ferreira FMB, Vieira GBS, Cláudio MM, Silva PDG. O grau de interferência dos sintomas gastrintestinais no estado nutricional do paciente com câncer em tratamento quimioterápico. *Rev Bras Nutr Clin*. 2006;21:211-8.
- Dix TA, Aikens K. Mechanisms and biological relevance of lipid peroxidation initiation. *Chem Res Toxicol*. 1993;6:2-18.
- Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev*. 2002;82:47-95.
- Dupuy C, Virion A, Ohayon R, Kaniewsku J, Dème D, Pommier J. Mechanism of hydrogen peroxide formation catalyzed by NADPH oxidase in thyroid plasma membrane. *J Boil Chem*. 199;266:3739-43.

Dursun H, Bilici M, Uyanik A, Okcu N, Akyüz M. Antioxidant enzyme activities and lipid peroxidation levels in erythrocytes of patients with oesophageal and gastric cancer. *J Int Med Res.* 2006;34:193-9.

Ehrsson YT, Langius-Eklof A, Laurell G. Nutritional surveillance and weight loss in head and neck cancer patients. *Support Care Cancer.* 2012;20:757-65.

Esfahani A, Ghoreishi Z, Nikanfar A, Sanaat Z, Ghorbanihaghjo A. Influence of Chemotherapy on the Lipid Peroxidation and Antioxidant Status in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Acta Med Iran.* 2012;50:454-8.

Facit. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy [homepage]. Disponível em: www.facit.org. Acesso em 26 de julho de 2015.

Farias IL, Farias JG, Rossato L, Araújo MC, Chiesa J, Morsh V, Schetinger MR. Correlation between TBARS levels and glycolytic enzymes: the importance to the initial evaluation of clinical outcome of colorectal cancer patients. *Biomed Pharmacother.* 2011;65:395-400.

Fenton HJH. Oxidation of tartaric acid in the presence of iron. *J Chem Soc.* 1984; 65:899-910.

Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 26/05/2015.

Firme LE, Gallon CW. Nutritional Profile of Patients with Esophageal Carcinoma in a Public Hospital in Caxias do Sul. *Rev Bras Cancerol.* 2010;56:443-51.

Flohé L, Günzler WA. Assays of glutathione peroxidase. *Methods Enzymol.* 1984;105:114-21.

Fridovich I: Superoxide radical and superoxidedismutases. *Annu Rev Biochem.* 1995;64:97-112.

Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 1999;340:448-54.

Gadjeva V, Dimov A, Georgieva N. Influence of therapy on the antioxidant status in patients with melanoma. *J Clin Pharm Ther.* 2008;33:179-85.

Garófolo A, Avesani CM, Camargo KG, Barros ME, Silva SRI, Teddei JAAC, Sigulem DM. Dieta e câncer: um enfoque epidemiológico. *Rev Nutr.* 2004;17:491-505.

Garófolo A, Petrilli AS. Balanço entre ácidos graxos ômega-3 e 6 na resposta inflamatória em pacientes com câncer e caquexia. *Rev Nutr Camp.* 2006;19:611-21.

Georgiannos SN, Weston PM, Goode AW. Micronutrients in gastrointestinal cancer. *Br J Cancer.* 1993;68:1195-8.

Glasauer A and Chandel NS. Targeting antioxidants for cancer therapy. *Biochem Pharmacol.* 2014;92:90-101.

Gopčević KR, Rovčanin BR, Tatić SB, Krivokapić ZV, Gajić MM, Dragutinović VV. Activity of Superoxide Dismutase, Catalase, Glutathione Peroxidase, and Glutathione Reductase in Different Stages of Colorectal Carcinoma. *Dig Dis Sci*. 2013;58:2646-52.

Graciano MIG, Lehfeld NAS, Neves Filho A. Critérios de avaliação para classificação sócio-econômica: elementos de atualização. *Serv Social Realid*. 1999;8:109-28.

Gupta D, Lis CG, Granick J, Grutsch JF, Vashi PG, Lammersfeld CA. Malnutrition was associated with poor quality of life in colorectal cancer: a retrospective analysis. *J Clin Epidemiol*. 2006;59:704-9.

Haddad JJ. Antioxidant and prooxidant mechanisms in the regulation of redox(y)-sensitive transcription factors. *Cell Signal*. 2002; 14:879-97.

Hagen P, Hulshof MCCM, Lanschot JJB, Steyerberg EW, Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:2074-84.

Halliwell B, Lee CY. Using isoprostanes as biomarkers of oxidative stress: some rarely considered issues. *Antioxid Redox Signal*. 2010;13:145-56.

Halliwell B. Oxidative stress and cancer: have we moved forward?. *Biochem J*. 2007;401:1-11.

Hammerlid E, Wirblad B, Sandin C, Mercke C, Edström S, Kaasa S, Sullivan M, Westin T. Malnutrition and food intake in relation to quality of life in head and neck cancer patients. *Head Neck*. 1998;20:540-8.

Harvil MN, Campbell IT, Baildam A, Howell A. Energy balance in early cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2004;83:201-10.

Hess LM; Barakat R; Tian C; Ozols RF; Alberts DS. Weight change during chemotherapy as a potential prognostic factor for stage III epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2007;107:260-5.

Huang HP, Chen ML, Liang J, Miaskowski C. Changes in and predictors of severity of fatigue in women with breast cancer: A longitudinal study. *Int J Nurs Stud*. 2014;51:582-92.

Huang XJ, Song CX, Zhong CQ, Wang FS. Research progress in the radioprotective effect of superoxide dismutase. *Drug Discov Ther*. 2012;6:169-77.

Hürny C, Bernhard J, Coates AS, Castiglione-Gertsch M, Peterson HF, Gelber RD, Forbes JF, Rudenstam CM, Simoncini E, Crivellari D, Goldhirsch A, Senn HJ. Impact of adjuvant therapy on quality of life in women with node-positive operable breast cancer. International Breast Cancer Study Group. *Lancet*. 1996;347:1279-84.

Ihara H, Matsumoto T, Shino Y, Hashizume N, Takase M, Nagao J, Sumiyama Y. Selective use of transthyretin and retinol-binding protein as markers in the postoperative assessment of protein nutritional status. *J Clin Lab Anal*. 2003;17:1-5.

Il'yasova D, Spasojevic I, Wang F, Tolun AA, Base K, Young SP, Marcom PK, Marks J, Mixon G, DiGiulio R, Millington DS. Urinary biomarkers of oxidative status in a clinical model of oxidative assault. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19:1506-10.

Jacob RA, Skala JH, Omave ST. Biochemical indices of human vitamin C status. *Am J Clin Nutr.* 1987;46:818-26.

Jeejeebhoy KN. Nutritional assessment. *Clin Nutr.* 1998;27:347-69.

Jeffery E, Sherriff J, Langdon C. A clinical audit of the nutritional status and need for nutrition support amongst head and neck cancer patients treated with radiotherapy. *Australas Med J.* 2012;5:8-13.

Johns NP, Johns JR. Assessment of 8-isoprostane (8-isoPGF₂ α) in urine of non- small cell lung cancer (NSCLC) patients undergoing chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13:775-80.

Jung JW, Hwang SY, Hwang JS, Oh ES, Park S, Han IO. Ionising radiation induces changes associated with epithelial-mesenchymal transdifferentiation and increased cell motility of A549 lung epithelial cells. *Eur J Cancer.* 2007;43:1214-24.

Karaman E, Uzun H, Papila I, Balci H, Ozdilek A, Genc H, Yanardag H, Papila C. Serum paraoxonase activity and oxidative DNA damage in patients with laryngeal squamous cell carcinoma. *J Craniofac Surg.* 2010;21:1745-9.

Karczmarek-Borowska B, Pelc M, Rabiej E, Grądzka-Lampart M. The quality of life of non-small cell lung cancer patients treated with chemotherapy. *Pneumonol Alergol Pol.* 2014;82:349-57.

Kasapović J, Pejić S, Stojiljković V, Todorović A, Radošević-Jelić L, Saičić ZS, Pajović SB. Antioxidant status and lipid peroxidation in the blood of breast cancer patients of different ages after chemotherapy with 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide. *Clin Biochem.* 2010;43:1287-93.

Kavanagh JN, Redmond KM, Schettino G, Prise KM. DNA double strand break repair: a radiation perspective. *Antioxid Redox Signal.* 2013;18:2458-72.

Kaynar H, Meral M, Turhan H, Keles M, Celik G, Akcay F. Glutathione peroxidase, glutathione-S-transferase, catalase, xanthine oxidase, Cu-Zn superoxide dismutase activities, total glutathione, nitric oxide, and malondialdehyde levels in erythrocytes of patients with small cell and non-small cell lung cancer. *Cancer Lett.* 2005;227:133-9.

Koçer M, Nazıroğlu, M. Effects of 5-fluorouracil on oxidative stress and calcium levels in the blood of patients with newly diagnosed colorectal cancer. *Biol Trace Elem Res.* 2013;155:327-32.

Koom WS, Ahn SD, Song SY, Lee CG, Moon SH, Chie EK, Jang HS, OH YT, Lee HS, Keum KC. Nutritional status of patients treated with radiotherapy as determined by subjective global assessment. *Radiat Oncol J.* 2012;30:132-9

Kubrak C, Olson K, Jha N, Scrimger R, Parliament M, McCargar L, Koski S, Baracos VE. Clinical determinants of weight loss in patients receiving radiation and chemoradiation for head and neck cancer: a prospective longitudinal view. *Head Neck.* 2013;35:695-703.

Kutyniec CL, McCargar L, Barr SI, Hislop TG. Energy balance in women with breast cancer during adjuvant treatment. *J Am Diet Assoc.* 1999; 99:1222-7.

Langer CJ, Hoffman JP, Ottery FD. Clinical significance of weight loss in cancer patients: rationale for the use of anabolic agents in the treatment of cancer-related cachexia. *Nutrition*. 2001;17:1-20.

Leandro-Merhi VA, Tristão AP; Moretto MC; Fugulin NM, Portero-McLellan KC, Aquino JLB. Comparative study of nutritional status indicators among patients with gastrointestinal neoplasms. *ABCD Arq Bras Cir Dig*. 2008;21:114-9.

Liochev SI, Fridovich I. The role of O₂ in the production of HO: In vitro and in vivo. *Free Radic Biol Med*. 1994;16:29-33.

Liochev SI, Fridovich I. The Haber-Weiss cycle – 70 years later: an alternative view. *Redox Rep*. 2002;7:55-7.

Lis CG, Gupta D, Lammersfeld CA, Markman M, Vashi PG. Role of nutritional status in predicting quality of life outcomes in cancer - a systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J*. 2012;11:1-18.

Lisboa, AQ. Estado nutricional e ácidos graxos plasmáticos de pacientes com câncer de colo uterino [dissertação]. Brasília: Universidade de Brasília, Faculdade de Ciências da Saúde; 2006.

Lü JM, Lin PH, Yao Q, Chen C. Chemical and molecular mechanisms of antioxidants: experimental approaches. *J Cell Mol Med*. 2010;14:840-60.

Madani I, De Neve W, Mareel M. Does ionizing radiation stimulate cancer invasion and metastasis? *Bull Cancer*. 2008;95:292-300.

Magalhães LP, Oshima CTF, Souza LG, Lima JM, Carvalho L, Forones NM. Variação de peso, grau de escolaridade, saneamento básico, etilismo, tabagismo e hábito alimentar pregresso em pacientes com câncer de estômago. *Arq Gastroenterol*. 2008;45:111-6.

Mantovani G, Macciò A, Madeddu C, Mura L, Gramignano G, Lusso MR, Mulas C, Mudu MC, Murgia V, Camboni P, Massa E, Ferreli L, Contu P, Rinaldi A, Sanjust E, Atzei D, Elsener B. Quantitative evaluation of oxidative stress, chronic inflammatory indices and leptin in cancer patients: correlation with stage and performance status. *Int J Cancer*. 2002;98:84-91.

Mantovani G, Madeddu C, Macciò A, Gramignano G, Lusso MR, Massa E, Astara G, Serpe R. Cancer-related anorexia/cachexia syndrome and oxidative stress: an innovative approach beyond current treatment. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13:1651-9.

Marakala V, Malathi M, Shivashankara AR. Lipid peroxidation and antioxidant vitamin status in oral cavity and oropharyngeal cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13:5763-5.

Marin FA, Lamônica-Garcia VC, Henry MACA, Burin RC. Grade of esophageal cancer and nutritional status impact on postsurgery outcomes. *ArqGastroenterol*. 2010;47:348-53.

Mehdi WA, Zainulabdeen JA, Mehde AA. Investigation of the antioxidant status in multiple myeloma patients: effects of therapy. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14:3663-7.

Michiels C, Raes M, Toussaint O, Remacle J. Importance of Se-glutathione peroxidase, catalase, and Cu/Zn-SOD for cell survival against oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 1994;17:235-48.

Miller DM, Buettner GR, Aust SD. Transition metal as catalysts of “autoxidation” reactions. *Free Radic Biol Med.*1990;8:95-108.

Misra MG, Sarqat M, Bhakuni P, Tuteja R, Tuteja N. Oxidative stress and ischemic myocardial syndromes. *Med Sci Monit.* 2009;15:RA209-19.

Molassiotis A, Chan CW. Fatigue patterns in Chinese patients receiving chemotherapy. *Eur J Oncol Nurs.* 2001;5:60-7.

Moncharmont C, Levy A, Guy JB, Falk AT, Guilbert M, Trone JC, Alphonse G, Gilormini M, Ardail D, Toillon RA, Rodriguez-Lafrasse C, Magné N. Radiation-enhanced cell migration/invasion process: A review. *Crit Rev Oncol Hematol.*2014; 92:133-42.

Montuschi P, Corradi M, Ciabattini G, Nightingale J, Kharitonov SA, Barnes PJ. Increased 8-isoprostane, a marker of oxidative stress, in exhaled condensate of asthma patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:216-20.

Nielsen F, Mikkelsen B, Nielsen JB, Andersen HR, Grandjean P. Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors. *Clin Chem.* 1997;43:1209-14.

Nitenberg G, Raynard B. Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2000;34:137-68.

Nourissat A, Bairati I, Fortin A, Gélinas M, Nabid A, Brochet F, Têtu B, Meyer F. Factors associated with weight loss during radiotherapy in patients with stage I or II head and neck cancer. *Support Care Cancer.* 2012;20:591-9.

Ovesen L, Hannibal J, Sørensen M, Allingstrup L. Food intake, eating-related complaints, and smell and taste sensations in patients with cancer of the lung, ovary and breast undergoing chemotherapy. *Clin Nutr.* 1991;10:336-41.

Ozben T. Oxidative stress and apoptosis: impact on cancer therapy. *J Pharm Sci.* 2007;96:2181-96.

Panis C, Herrera AC, Victorino VJ, Campos FC, Freitas LF, De Rossi T, Colado Simão AN, Cecchini AL, Cecchini R. Oxidative stress and hematological profiles of advanced breast cancer patients subjected to paclitaxel or doxorubicin chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;133:89-97.

Paoli S, Fonseca AS, Paoli F, Geller M, Presta GA, Santos-Filho SD. A Review of scientific papers about head and neck cancers. *Brazilian Archives of Biology and Technology.* 2008;51:63-9.

Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistic. *CA Cancer J Clin.* 1999;49:33-64.

Plata-Salamán CR. Cytokines and anorexia: a brief overview. *Semin Oncol,* 1998;25:64-72.

Queiroga RC, Pernambuco AP. Câncer de esôfago: epidemiologia, diagnóstico e tratamento. *Rev Bras Cancerol.* 2006;52:173-8.

Rasool M, Malik A, Qureshi MS, Ahmad R, Manan A, Asif M, Naseer MI, Pushparaj PN. Development of tumor lysis syndrome (TLS): A potential risk factor in cancer patients receiving anticancer therapy. *Bioinformation*. 2014;10:703-7.

Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME. Cancer: disease and nutrition are key determinants of patients' quality of life. *Support Care Cancer*. 2004;12:246-52.

Ren C, Cai XY, Qiu MZ, Wang DS, Wang FH, Luo HY, Xu RH. Impact of body mass index on survival of esophageal squamous carcinoma patients in southern China. *J Thorac Dis*. 2015;7:337-45.

Ribeiro SFM. Suplementação de zinco nos marcadores de estresse oxidativo no pós operatório de câncer cólon-retal durante ciclos de quimioterapia [dissertação]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2013.

Ribeiro SM, Braga CB, Peria FM, Domenici FA, Martinez EZ, Feres O, Rocha JJ, Cunha SF. Effect of Zinc Supplementation on Antioxidant Defenses and Oxidative Stress Markers in Patients Undergoing Chemotherapy for Colorectal Cancer: a Placebo-Controlled, Prospective Randomized Trial. *Biol Trace Elem Res*. 2015 Jun 12; [Epub ahead of print].

Riess ML, Camara AKS, Kevin LG, An J, Stowe DF. Reduced reactive O₂ species formation and preserved mitochondrial NADH and [Ca²⁺] levels during short-term 17°C ischemia in intact hearts. *Cardiovas Res*. 2004;61:580-90.

Rose RC, Bode AM. Analysis of water-soluble antioxidants by high-pressure liquid chromatography. *Biochem J*. 2005;306:101-5.

Sakhi AK, Russnes KM, Thoresen M, Bastani NE, Karlsen A, Smeland S, Blomhoff R. Pre-radiotherapy plasma carotenoids and markers of oxidative stress are associated with survival in head and neck squamous cell carcinoma patients: a prospective study. *BMC Cancer*. 2009;9:458.

Schafer FQ, Buettner GR. Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple. *Free Radic Biol Med*. 2001;30:1191-212.

Shah FD, Patel JB, Shukla SN, Shah PM, Patel PS. Evaluation of plasma non-enzymatic antioxidants in breast cancer etiology. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2009;10:91-6.

Smith LC, Mullen JL. Nutritional assessment and indications for nutritional support. *Surg Clin North Am*. 1991;71:449-457.

Subramanyam D, Subbaiah KV, Rajendra W, Lokanatha V. Serum selenium concentration and antioxidant activity in cervical cancer patients before and after treatment. *Exp Oncol*. 2013;35:97-100.

Tartari RF, Busnello FM, Nunes CHA. Nutritional Profile of Patients Submitted to Chemotherapy in a Tertiary Outpatient Clinic. *Rev Bras Cancerol*. 2010;56:43-50.

Tercioti VJ; Lopes LR; Coelho Neto JS; Andreollo NA. Aspectos atuais da terapêutica neoadjuvante no carcinoma epidermóide do esôfago. Revisão da literatura. *Arq Bras Cir Dig*. 2009;22:33-40.

Thuler FP, Forones NM; Ferrari, AP. Neoplasia avançada de esôfago – diagnóstico ainda muito tardio. *Arq Gastroenterol*. 2006;43:206-11.

Toxopeus EL, Nieboer D, Shapiro J, Biermann K, van der Gaast A, van Rij CM, Steyerberg EW, van Lanschot JJ, Wijnhoven BP. Nomogram for predicting pathologically complete response after neoadjuvantchemoradiotherapy for oesophageal cancer. *Radiother Oncol*. 2015;115:392-8

Toyokuni S, Okamoto K, Yodoi J, Hiai H. Persisten oxidative stress in cancer. *FEBS Lett*. 1995;358:1-3.

Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007;39:44-84.

Valko M, Morris H, Cronin MTD. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem*. 2005;12:1161-208.

Vannucchi H, Unamuno MRDL, Marchini JS. Avaliação do estado nutricional. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 1996;29:5-18.

Verde SMML. Impacto do tratamento quimioterápico no estado nutricional e no comportamento alimentar de pacientes com neoplasia mamária e suas consequências na qualidade de vida [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2007.

Weisiger RA, Fridovich I. Superoxide dismutase. Organelle specificity. *J Biol Chem*. 1973;248:3582-92.

White E, Shannon JS, Patterson RE. Relationship between vitamin and calcium supplement use and colon cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1997;6:769-74.

Wintner LM, Giesinger JM, Zabernigg A, Sztankay M, Meraner V, Pall G, Hilbe W, Holzner B. Quality of life during chemotherapy in lung cancer patients: results across different treatment lines. *Br J Cancer*. 2013;109:2301-8.

Wood LG, Flitzgerald DA, Gibson PG, Cooper DM, Garg ML. Lipid peroxidation as determined by plasma isoprostane is related to disease severity in mild asthma. *Lipids*. 2000;35:967-74.

World Health Forum. What Quality of Life? The WHOQOL Group. World Health Organization Quality of Life Assessment. *World Health Forum*. 1996;17:354-56.

Zhou YC, Liu JY, Li J, Zhang J, Xu YQ, Zhang HW, Qiu LB, Ding GR, Su XM, Mei-Shi, Guo GZ. Ionizing radiation promotes migration and invasion of cancer cells through transforming growth factor-beta-mediated epithelial-mesenchymal transition. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81:1530–7.

APÊNDICE

APÊNDICE A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Ribeirão Preto, 13 de maio de 2014

Ofício nº 1583/2014
CEP/MGV

PROCESSO HCRP nº 5903/2013

Prezadas Senhoras,

O Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 386ª Reunião Ordinária, realizada em 12/05/2014, analisou e aprovou a Emenda referente a inclusão de um novo grupo de pacientes (neoplasia de estômago), redução do número de vezes de coleta de dados (de quatro para três), alteração no título do projeto de pesquisa para “EFEITOS DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO NO ESTADO NUTRICIONAL, NOS MARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO E NA QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM CÂNCER DE ESTÔMAGO E ESÔFAGO” – Versão 2, de 03/05/2014, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – versão 2, de 03/05/2014.

Atenciosamente.

DRª. MÁRCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Coordenadora do Comitê de Ética
em Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimas Senhoras
ROBERTA ALIPRANDINI KNACK
PROFª.DRª. SELMA FREIRE DE CARVALHO DA CUNHA
Depto. de Clínica Médica

Campus Universitário – Monte Alegre
14048-900 Ribeirão Preto SP

Comitê de Ética em Pesquisa HCRP e FMRP-USP
FWA-00002733; IRB-00002186 e Registro PB/CONEP n 5440
(16) 3602-2228
cep@hcrp.usp.br

www.hcrp.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Ribeirão Preto, 29 de maio de 2013

Ofício nº 2003/2013
CEP/MGV

Prezadas Senhoras,

O trabalho intitulado **“EFEITOS DA RADIO E QUIMIOTERAPIA NO ESTADO NUTRICIONAL, NOS MARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO E NA QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM CÂNCER DE ESÔFAGO”**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 367ª Reunião Ordinária realizada em 27/05/2013, e enquadrado na categoria: **APROVADO**, bem como o **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**, de acordo com o Processo HCRP nº 5903/2013.

De acordo com Carta Circular nº 003/2011/CONEP/CNS, datada de 21/03/2011, o sujeito de pesquisa ou seu representante, quando for o caso, deverá rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – apondo sua assinatura na última do referido Termo; o pesquisador responsável deverá da mesma forma, rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – apondo sua assinatura na última página do referido Termo.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 196/96 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente.

DRª. MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimas Senhoras

ROBERTA ALIPRANDINI KNACK

PROFª. DRª. SELMA FREIRE DE CARVALHO DA CUNHA (Orientadora)

Depto. de Clínica Médica

Campus Universitário – Monte Alegre
14048-900 Ribeirão Preto SP

Comitê de Ética em Pesquisa HCRP e FMRP-USP
FWA-00002733; IRB-00002186 e Registro PB/CONEP n 5440
(16) 3602-2228
cep@hcrp.usp.br

www.hcrp.usp.br

APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Grupo Câncer

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
 Campus Universitário Monte Alegre – Av. Bandeirantes, 3900
 Tel: (16) 3633-0036. CEP: 14048-900
 Ribeirão Preto – São Paulo

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I. DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

Nome:.....
 RG:..... Sexo: () M () F Data de Nascimento:...../...../.....
 Endereço:..... Nº:..... Apto:.....
 Bairro:..... Cidade:.....
 CEP:..... Telefones:.....

II. DADOS DA PESQUISA

Título do Protocolo de Pesquisa: **EFEITOS DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO NO ESTADO NUTRICIONAL, NOS MARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO E NA QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM CÂNCER DE ESTÔMAGO E ESÔFAGO**

Pesquisadora Responsável: Roberta Aliprandini Knack

Cargo/ Função: Nutricionista

Departamento da FMRP: Divisão de Nutrologia – Departamento de Clínica Médica

III. EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO SUJEITO PARTICIPANTE

Prezado (a) senhor (a),

O (a) senhor (a) será submetido ao tratamento oncológico. Poucos estudos avaliam como o tratamento pode alterar o aproveitamento das vitaminas, minerais e outros nutrientes contidos nos alimentos, as reações do metabolismo e a qualidade de vida das pessoas. Tais informações serão úteis para que a equipe de saúde possa propor correção das alterações nutricionais e metabólicas das pessoas que fizeram o tratamento como aquele que o senhor(a) será submetido(a).

Dessa forma, estamos desenvolvendo a pesquisa e caso o(a) senhor(a) concorde em participar, serão realizadas três avaliações, sendo no início, na oitava e na décima-segunda semanas da terapia proposta pela equipe de Oncologia. Serão aplicados questionários sobre suas condições sócio-econômicas e perguntas sobre sua alimentação habitual, qualidade de vida e as principais queixas relacionadas ao tratamento. Também serão realizadas medidas do seu corpo, utilizando fita métrica e aparelhos para medir a quantidade de gordura no braço. Será feita a medida de gordura do seu corpo por meio do aparelho de impedância bioelétrica, que utiliza fios fixados em eletrodos colocados em sua mão e pé (semelhante a um eletrocardiograma). Nenhum desses exames trará qualquer desconforto ou risco à sua saúde. Também será coletado seu sangue após jejum de 8 horas a fim de analisar seu estado nutricional e os marcadores de estresse oxidativo. Um profissional devidamente treinado irá coletar cerca de três colheres de sopa do seu sangue (30 ml), utilizando agulha e seringa descartável, com os devidos cuidados para evitar dor e contaminação. O(a) senhor (a) sentirá uma “picada” no local da coleta e a região poderá ficar

Versão 2. Documento emitido em 03 de maio de 2014

um pouco avermelhada no dia. Caso o(a) senhor(a) sinta qualquer tipo de desconforto, a responsável pelo projeto estará à sua disposição para solucionar o problema ou tirar as dúvidas.

O(a) senhor(a) terá garantia que seu nome não será divulgado. Mesmo tendo concordado em participar do estudo, tem o direito a retirar o seu consentimento a qualquer momento. Colaborando ou não com a pesquisa, o(a) senhor(a) continuará recebendo a mesma atenção da equipe de saúde e não será prejudicado caso não concorde em participar deste estudo.

Em qualquer etapa do estudo, o(a) senhor(a) poderá ter acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para o esclarecimento de dúvidas ou pedir seu desligamento.

Pela sua autorização, o (a) Sr (a) não receberá qualquer valor em dinheiro, e tem a garantia que não terá nenhuma despesa relacionada ao estudo. Será assegurado seu direito de solicitar indenização nos termos da lei vigente caso o(a) senhor(a) julgue que sua participação neste estudo o(a) tenha prejudicado de alguma forma. Os resultados da pesquisa serão tornados públicos em revistas médicas especializadas, independente dos resultados obtidos, mas garantimos que seu nome não será divulgado para outras pessoas.

IV. INFORMAÇÕES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA

Roberta Aliprandini Knack – Nutricionista

Fone: (16) 3602-3369 / (16) 99191-8209 E-mail: roberta.knack@gmail.com

Profa. Dra. Selma Freire de Carvalho da Cunha – Docente

Universidade de São Paulo – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Departamento de Clínica Médica

Fone: (16) 3602-3369 / E-mail: sfreire@fmrp.usp.br

V. CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, depois de esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

Ribeirão Preto, _____ de _____ de _____.

Assinatura do Voluntário

Roberta Aliprandini Knack

APÊNDICE C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Grupo Controle

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Campos Universitário Monte Alegre- Av. Bandeirantes, 3900
Fone: 3633-1000 Fax: 3633-0036. CEP 14048-900 - Ribeirão Preto - SP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - GRUPO CONTROLE

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

Nome:.....
Reg HC..... Sexo: ()M ()F Data de nascimento...../...../.....
Endereço:.....Nº:.....Apto:.....
Bairro:.....Cidade:.....
CEP:.....Telefone:.....

II - DADOS DA PESQUISA

Título da Pesquisa: **MARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO APÓS CICLOS DE QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE PARA CÂNCER DE CÓLON**

Pesquisadora: Sofia Miranda de Figueiredo Ribeiro (Nutricionista – Mestranda),
Departamento da FMRP: Divisão de Nutrologia-Departamento de Clínica Médica

III - EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO SUJEITO PARTICIPANTE

O senhor(a) está sendo convidado a participar desta pesquisa como controle sadio, uma vez que o senhor(a) não é portador de nenhuma doença. Esta pesquisa irá avaliar os efeitos da suplementação do zinco no estresse oxidativo das células durante a quimioterapia e é necessário comparar os exames do paciente com os de pessoas que não recebam quimioterapia. Sua participação é importante, pois a partir de estudos como este será possível uma orientação nutricional mais específica para pessoas que sejam submetidos à quimioterapia, visando melhorar a resposta desta droga durante o tratamento deste paciente.

O senhor(a) não é obrigado a participar. Caso aceite participar, será feito um sorteio para decidir se o senhor(a) receberá cápsulas contendo o mineral zinco ou placebo (cápsula com aparência igual ao zinco, mas sem o mineral). Durante 3 meses, o senhor(a) irá receber mensalmente 60 cápsulas contendo zinco ou placebo. A cápsula será identificada apenas por um número e o senhor(a) e a pesquisadora responsável não saberão qual cápsula o senhor(a) receberá (zinco ou placebo); apenas uma pessoa externa saberá em qual grupo o senhor(a) foi incluído. Durante 3 meses, o senhor(a) deverá ingerir uma cápsula duas vezes ao dia, sendo uma hora após o café da manhã e uma hora após o jantar. O zinco pode diminuir os níveis de cobre no sangue, que será monitorado mensalmente e corrigido caso haja necessidade. Além desse efeito adverso, não há outros relacionados com o zinco, porém se ocorrer qualquer efeito indesejável, a suplementação será suspensa imediatamente.

No início do estudo, serão feitas perguntas sobre sua alimentação nos últimos 6 meses e sobre suas condições econômicas. No 2º e 3º mês, o senhor (a) fará anotações sobre sua alimentação por 3 dias. Serão feitas medidas de seu corpo para avaliar a quantidade de gordura e músculo, utilizando fita métrica, balança e um aparelho que possui eletrodos, semelhante ao eletrocardiograma. Não será feito nenhum procedimento que lhe traga qualquer desconforto ou risco à sua vida, mas o senhor(a) poderá ter algum desconforto quando receber

uma picada para a coleta do sangue do seu braço, podendo causar dor leve e/ou pequenos hematomas locais (manchas roxas). A coleta de sangue será feita uma vez ao mês, sendo em torno de 2 colheres de sopa. A coleta será realizada por um profissional responsável em uma veia do seu braço.

Caso você sinta qualquer tipo de desconforto, a responsável pelo projeto estará a sua inteira disposição para solucionar o problema ou tirar as dúvidas. O senhor(a) poderá ter todas as informações que quiser e poderá não participar da pesquisa ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem prejuízo no seu atendimento. Seu nome não será divulgado para outras pessoas, de forma que sua identidade será mantida em segredo. Pela sua participação no estudo, o senhor(a) não receberá qualquer valor em dinheiro, mas terá a garantia de que todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa não serão de sua responsabilidade. Será assegurado seu direito de solicitar indenização nos termos da lei vigente caso o senhor(a) julgue que a sua participação neste estudo o tenha prejudicado de alguma forma.

IV – INFORMAÇÕES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA

Sofia M. F. Ribeiro Fone: (16) 9237-4627 e-mail: sohfis@gmail.com

V – CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, depois de esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

Ribeirão Preto, _____ de _____ de _____.

Voluntário

RG:

Pesquisadora responsável

RG:

ANEXO

ANEXO A – Questionário sócio-econômico

1 – Situação Econômica da Família

Faixa salarial	Pontos	
1 – acima de 24 SM (muito/rica)	10	()
2 – entre 16 e 24 SM (rica)	7	()
3 – entre 08 e 16 SM (média)	5	()
4 – entre 04 e 08 SM (remediada-média)	3	()
5 – entre 02 e 04 SM (remediada)	1	()
6 – abaixo de 02 SM (pobre)	0	()

2 - Número de Membros da Família

Número de Membros	Pontos	
1 a 2	8	()
3 a 4	5	()
5 a 7	3	()
acima de 7	0	()

3 - Grau de Instrução dos Chefes

Nível	Pontos	
Superior completo	8	()
Superior incompleto	7	()
Colegial completo	6	()
Colegial incompleto	5	()
Ginasial completo	4	()
Ginasial incompleto	3	()
Primário completo	2	()
Primário incompleto	1	()
Analfabeto e Semi-alfabetizado	0	()

4 - Habitação

Habitação	Pontos	
Casa própria	4 a 8	()
Residência compromissada	4 a 6	()
Casa cedida por benefício	3 a 5	()
Casa alugada	2 a 6	()
Casa cedida por necessidade	2	()

5 - Profissão do Chefe

Profissão	Pontos	
Grande industrial, comerciante, fazendeiro, empresário	10	()
Profissional liberal, oficial, funcionário de nível superior	7	()
Médio industrial, comerciante, agricultor, empresário, profissional de nível médio e/ou técnico, médio funcionário	5	()

Funcionário ou empregado de nível inferior (empregado burocrático e outros), mestre oficial, pequeno comerciante e pequeno agricultor (autônomo)	3	()
Pequeno funcionário ou trabalhador, operário, trabalhador rural, suboficial e outros	2	()
Subemprego: trabalhador volante ou ambulante (rural, etc)	0	()

6 - Sistema de Pontos para Classificação Sócio-Econômica

Código	Classe sócio-econômica	Pontos	Intervalo	
BI	Classe Baixa Inferior	0 a 5	5	()
BS	Classe Baixa Superior	6 a 11	5	()
MI	Classe Média Inferior	12 a 20	8	()
M	Classe Média	21 a 29	8	()
MS	Classe Média Superior	30 a 38	8	()
A	Classe Alta	39 ac.	/	()

ANEXO B – Questionário de intensidade da fadiga

Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue – FACIT-Fatigue

Abaixo encontrará uma lista de afirmações que outras pessoas com a sua doença disseram ser importantes. **Faça um círculo ou marque um número por linha para indicar a sua resposta no que se refere aos últimos 7 dias.**

<u>PREOCUPAÇÕES ADICIONAIS</u>		Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitíssimo
HI 7	Sinto-me fatigado/a	0	1	2	3	4
HI 12	Sinto fraqueza generalizada	0	1	2	3	4
An 1	Sinto-me sem forças (sem vontade para nada)	0	1	2	3	4
An 2	Sinto-me cansado/a	0	1	2	3	4
An 3	Tenho dificuldade em <u>começar</u> as coisas porque estou cansado/a	0	1	2	3	4
An 4	Tenho dificuldade em <u>acabar</u> as coisas porque estou cansado/a	0	1	2	3	4
An 5	Tenho energia.....	0	1	2	3	4
An 7	Sou capaz de fazer as minhas a(c)tividades habituais.....	0	1	2	3	4
An 8	Preciso (de) dormir durante o dia.....	0	1	2	3	4
An 12	Estou cansado/a demais para comer.....	0	1	2	3	4
An 14	Preciso de ajuda para fazer as minhas atividades habituais	0	1	2	3	4
An 15	Estou frustrado/a por estar cansado/a demais para fazer as coisas que quero.....	0	1	2	3	4
An 16	Tenho que limitar as minhas atividades sociais por estar cansado/a	0	1	2	3	4

ANEXO C – Questionário de qualidade de vida
Functional Assessment of Cancer Therapy – General – FACT-G

Abaixo encontrará uma lista de afirmações que outras pessoas com a sua doença disseram ser importantes. **Faça um círculo ou marque um número por linha para indicar a sua resposta no que se refere aos últimos 7 dias.**

<u>BEM-ESTAR FÍSICO</u>		Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitíssimo
GP1	Estou sem energia	0	1	2	3	4
GP2	Fico enjoado/a.....	0	1	2	3	4
GP3	Por causa do meu estado físico, tenho dificuldade em atender às necessidades da minha família.....	0	1	2	3	4
GP4	Tenho dores.....	0	1	2	3	4
GP5	Sinto-me incomodado/a pelos efeitos secundários do tratamento	0	1	2	3	4
GP6	Sinto-me doente	0	1	2	3	4
GP7	Sinto-me forçado/a a passar tempo deitado/a	0	1	2	3	4

<u>BEM-ESTAR SOCIAL/FAMILIAR</u>		Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitíssimo
GS1	Sinto que tenho uma boa relação com os meus amigos.....	0	1	2	3	4
GS2	Recebo apoio emocional da minha família.....	0	1	2	3	4
GS3	Recebo apoio dos meus amigos	0	1	2	3	4
GS4	A minha família aceita a minha doença	0	1	2	3	4
GS5	Estou satisfeito/a com a maneira como a minha família fala sobre a minha doença.....	0	1	2	3	4
GS6	Sinto-me próximo/a do/a meu/minha parceiro/a (ou da pessoa que me dá maior apoio)	0	1	2	3	4
Q1	<i>Independente do seu nível atual de atividade sexual, por favor responda à pergunta a seguir. Se preferir não responder, assinale o quadrículo [] e passe para a próxima se(c)ção.</i>					
GS7	Estou satisfeito/a com a minha vida sexual	0	1	2	3	4

BEM-ESTAR EMOCIONAL

		Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitíssimo
GE1	Sinto-me triste.....	0	1	2	3	4
GE2	Estou satisfeito/a com a maneira como enfrento a minha doença	0	1	2	3	4
GE3	Estou perdendo a esperança na luta contra a minha doença	0	1	2	3	4
GE4	Sinto-me nervoso/a	0	1	2	3	4
GE5	Estou preocupado/a com a idéia de morrer.....	0	1	2	3	4
GE6	Estou preocupado/a que o meu estado venha a piorar.....	0	1	2	3	4

BEM-ESTAR FUNCIONAL

		Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitíssimo
GF1	Sou capaz de trabalhar (inclusive em casa)	0	1	2	3	4
GF2	Sinto-me realizado/a com o meu trabalho (inclusive em casa)	0	1	2	3	4
GF3	Sou capaz de sentir prazer em viver	0	1	2	3	4
GF4	Aceito a minha doença.....	0	1	2	3	4
GF5	Durmo bem	0	1	2	3	4
GF6	Gosto das coisas que normalmente faço para me divertir.....	0	1	2	3	4
GF7	Estou satisfeito/a com a qualidade da minha vida neste momento	0	1	2	3	4

ANEXO D – Questionário dos efeitos adversos da quimioterapia

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

GASTRINTESTINAL					
A amilase é classificada na categoria METABÓLICO/LABORATORIAL					
Anorexia	nenhum	perda de apetite	consumo oral significativamente menor	requer líquidos IV	requer dieta por sonda ou nutrição parenteral
Ascite (não maligna)	nenhum	assintomático	sintomático, requer diuréticos	sintomático, requer paracentese terapêutica	risco de vida, consequências fisiológicas
Colite	nenhum	-	dor abdominal com muco e/ou sangue nas fezes	dor abdominal, febre, alteração nos hábitos intestinais com íleo ou sinais peritoniais e documentação radiográfica ou de biópsia	perfuração ou requer cirurgia ou megacólon tóxico
Também considerar Hemorragia/ sangramento com trombocitopenia grau 3 ou 4, Hemorragia/ sangramento sem trombocitopenia grau 3 ou 4, Melena/ sangramento gastrointestinal, Sangramento retal/ hematoquezia, Hipotensão.					
Obstipação	nenhum	requer laxante ou modificação da dieta	requer laxantes	obstipação que requer evacuação manual ou enema	obstrução ou megacólon tóxico
Desidratação	nenhum	membrana mucosa seca e/ou redução do turgor cutâneo	requer reposição de líquidos IV (breve)	requer reposição de líquidos IV (contínua)	consequências fisiológicas que requerem tratamento intensivo; colapso hemodinâmico
Também considerar Diarréia, Vômito, Estomatite/faringite (mucosite oral/faríngea), Hipotensão.					
Diarréia, pacientes sem colostomia	nenhum	aumento de < 4 evacuações/dia além do verificado no pré-tratamento	aumento de 4-6 evacuações/dia ou evacuações noturnas	aumento de ≥ 7 evacuações/dia ou incontinência; ou necessidade de suporte parenteral para desidratação	consequências fisiológicas que requerem tratamento intensivo; ou colapso hemodinâmico
pacientes com colostomia	nenhum	aumento leve no débito da colostomia, fezes amolecidas/aquosas, se comparado com pré-tratamento	aumento moderado no débito da colostomia, fezes amolecidas/aquosas, se comparado com pré-tratamento, mas não interfere na atividade normal	aumento severo no débito da colostomia, fezes amolecidas/aquosas, se comparado com pré-tratamento, interfere na atividade normal	consequências fisiológicas que requerem tratamento intensivo ou colapso hemodinâmico
Diarréia associada a doença enxerto-versus-hospedeiro (GVHD) ou estudos de TMO, se especificado no protocolo	nenhum	>500 - ≤ 1000 ml de diarréia/dia	>1000 - ≤ 1500 ml de diarréia/dia	> 1500 ml de diarréia/dia	dor abdominal severa com ou sem íleo
Para estudos pediátricos de TMO, se especificado no protocolo		>5 - ≤ 10 ml / Kg de diarréia/dia	>10 - ≤ 15 ml / Kg de diarréia/dia	> 15 ml/kg de diarréia/dia	-

Também considerar Hemorragia/ sangramento com trombocitopenia grau 3 ou 4, Hemorragia/ sangramento sem trombocitopenia grau 3 ou 4, Dor, Desidratação, Hipotensão.

Úlcera duodenal (requer documentação radiográfica ou endoscópica)	nenhum	-	requer tratamento médico ou tratamento não cirúrgico	não controlado por tratamento clínico oral; requer hospitalização	perfuração ou sangramento, requer cirurgia de urgência
Dispepsia/azia	nenhum	leve	moderado	severo	-

Disfagia, esofagite, odinofagia (deglutição dolorosa)	nenhum	disfagia leve, mas consegue comer dieta regular	disfagia, requer dieta predominantemente pastosa, mole ou líquida	disfagia, requer hidratação IV	obstrução completa (não consegue engolir saliva), requer suporte nutricional enteral ou parenteral, ou perfuração
---	--------	---	---	--------------------------------	---

Nota: Se o evento adverso estiver relacionado à radiação, classificar como Disfagia esofágica relacionada à radiação faríngea relacionada à radiação ou Disfagia

Nota: Se o evento adverso estiver relacionado à radiação, classificar como Disfagia esofágica relacionada à radiação faríngea relacionada à radiação ou Disfagia

Disfagia esofágica relacionada à radiação	nenhum	disfagia leve, mas consegue comer dieta regular	disfagia, requer dieta predominantemente pastosa, mole ou líquida	Disfagia, requer dieta por sonda, hidratação IV ou hiperalimentação	obstrução completa (não consegue engolir saliva), ulceração com sangramento não induzida por trauma menor ou abrasão ou perfuração
Também considerar Dor devida à radiação, Mucosite devida à radiação. Nota: Fístula é classificada separadamente como Fístula esofágica.					
Disfagia faríngea relacionada à radiação	nenhum	disfagia leve, mas consegue comer dieta regular	disfagia, requer dieta predominantemente pastosa, mole ou líquida	disfagia, requer dieta por sonda, hidratação IV ou hiperalimentação	obstrução completa (não consegue engolir saliva), ulceração com sangramento não induzida por trauma menor ou abrasão ou perfuração

Também considerar Dor devida à radiação, Mucosite devida à radiação.

Nota: Fístula é classificada separadamente como Fístula faríngea.

Fístula esofágica	nenhum	-	-	presente	requer cirurgia
Fístula intestinal	nenhum	-	-	presente	requer cirurgia
Fístula faríngea	nenhum	-	-	presente	requer cirurgia
Fístula retal / anal	nenhum	-	-	presente	requer cirurgia
Flatulência	nenhum	leve	moderado	-	-

GRAU					
Evento Adverso	0	1	2	3	4
Úlcera gástrica (requer documentação radiográfica ou endoscópica)	nenhum	-	requer tratamento clínico ou tratamento não cirúrgico	sangramento sem perfuração, tratamento clínico ambulatorial não controlado; requer hospitalização ou cirurgia	perfuração ou sangramento, requer cirurgia de urgência
Também considerar Hemorragia/ sangramento com trombocitopenia grau 3 ou 4, Hemorragia/ sangramento sem trombocitopenia grau 3 ou 4.					
Gastrite	nenhum	-	requer tratamento clínico ou tratamento não cirúrgico	tratamento clínico ambulatorial não controlado; requer hospitalização ou cirurgia	sangramento com risco de vida, requer cirurgia de urgência
Também considerar Hemorragia/ sangramento com trombocitopenia grau 3 ou 4, Hemorragia/ sangramento sem trombocitopenia grau 3 ou 4.					
Hematêmese é classificada na categoria HEMORRAGIA.					
Hematoquezia é classificada na categoria HEMORRAGIA como Sangramento retal/hematoquezia					
Íleo (ou neuroobstipação)	nenhum	-	intermitente, não requer intervenção	requer intervenção não cirúrgica	requer cirurgia
Secura na boca	normal	leve	moderado	-	-
Mucosite Notas: A mucosite não devida à radiação é classificada na categoria GASTRINTESTINAL em caso de locais específicos: Colite Esofagite, Gastrite, Estomatite/faringite (mucosite oral/faríngea) e Tifite; ou na categoria RENAL/GENITOURINÁRIA em caso, de Vaginite. A mucosite relacionada à radiação é classificada na categoria Mucosite devida à radiação.					
Mucosite devida à radiação	nenhum	eritema da mucosa	reação pseudomembranosa focal (placas geralmente $\leq 1,5$ cm de diâmetro e não contíguas)	reação pseudomembranosa confluyente (placas contíguas geralmente $> 1,5$ cm de diâmetro)	necrose ou ulceração profunda, pode incluir sangramento não induzido por trauma menor ou abrasão
Também considerar Dor devida à radiação.					
Notas: Classificar mucosite da laringe secundária à radioterapia nesta categoria.					
A disfagia relacionada à radiação também é classificada como Disfagia esofágica relacionada à radiação ou Disfagia faríngea relacionada à radiação, dependendo do local do tratamento.					
Náusea	nenhum	consegue comer	ingestão oral significativamente menor	ingestão não significativa, requer líquidos IV	-
Pancreatite	nenhum	-	-	dor abdominal com elevação de enzima pancreática	complicado por choque (insuficiência circulatória aguda)
Também considerar Hipotensão.					
Nota: Amilase é classificada na categoria METABÓLICO/LABORATORIAL					
Faringite é classificada na categoria GASTRINTESTINAL como Estomatite/faringite (mucosite oral/ faríngea).					
Proctite	nenhum	aumento da frequência das evacuações, fezes ocasionalmente marcadas de sangue ou desconforto retal (incluindo hemorroidas) que não requer medicação	aumento frequência das evacuações, sangramento, eliminação de muco ou desconforto retal que requer medicação; fissura anal	aumento da frequência das evacuações/ diarreia que requer suporte parenteral; sangramento retal que requer transfusão; ou eliminação persistente de muco que requer absorventes	perfuração, sangramento ou necrose ou outra complicação com risco de vida que requer intervenção cirúrgica (p.ex. colostomia)
Também considerar Hemorragia/ sangramento com trombocitopenia grau 3 ou 4, Hemorragia/ sangramento sem trombocitopenia grau 3 ou 4, Dor devida à radiação.					
Notas: A Fístula é classificada separadamente como Fístula retal / anal.					
A Proctite que ocorre mais de 90 dias após o início da radioterapia é classificada no Esquema de Graduação de Morbidade Tardia por Radiação RTOG/ EORTC—Late Radiation Morbidity Scoring Scheme (Ver Apêndice IV).					
A alterações das glândulas salivares	nenhum	saliva ligeiramente espessada; pode apresentar paladar ligeiramente alterado (p.ex. metálico); podem ser necessários líquidos adicionais	saliva espessa, viscosa, pegajosa; paladar pronunciadamente alterado; necessário alteração na dieta	-	necrose aguda das glândulas salivares

GRAU					
Evento Adverso	0	1	2	3	4
Olfato	normal	ligeiramente alterado	pronunciadamente alterado	-	-
Estomatite/ faringite (mucosite oral/ faríngea)	nenhum	úlceras indolores, eritema ou irritabilidade leve na ausência de lesões	eritema doloroso, edema ou úlceras, mas consegue comer ou engolir	eritema doloroso, edema ou úlceras que requerem hidratação IV	ulceração grave ou requer suporte nutricional enteral ou parenteral ou intubação profilática
Para estudos de TMO, se especificado no protocolo	nenhum	úlceras indolores, eritema ou irritabilidade leve na ausência de lesões	eritema doloroso, edema ou úlceras, mas consegue engolir	eritema doloroso, edema ou úlceras que impedem a deglutição ou requerem hidratação ou suporte nutricional parenteral (ou enteral)	ulceração severa que requer intubação profilática ou resulta em pneumonia por aspiração documentada
Nota: Mucosite relacionada à radiação classificada como Mucosite devida à radiação.					
Distúrbio do paladar (disgeusia)	normal	ligeiramente alterado	pronunciadamente alterado	-	-
Tifite (inflamação do ceco)	nenhum	-	-	dor abdominal, diarreia, febre e documentação radiográfica ou de biópsia	perfuração, sangramento ou necrose ou outra complicação com risco de vida que requer intervenção cirúrgica (p. ex., colostomia)
Também considerar Hemorragia/ sangramento com trombocitopenia grau 3 ou 4, Hemorragia/ sangramento sem trombocitopenia grau 3 ou 4, Hipotensão, Neutropenia febril.					
...					
Vômito	nenhum	1 episódio em 24 horas além do verificado no pré-tratamento	2-5 episódios em 24 horas além do verificado no pré-tratamento	≥6 episódios em 24 horas além do verificado no pré-tratamento ou necessidade de líquidos IV	requer nutrição parenteral; ou consequências fisiológicas que requerem terapia intensiva; colapso hemodinâmico
Também considerar Desidratação.					
Ganho de peso classificado na categoria SINTOMAS CONSTITUCIONAIS.					
Perda de peso classificado na categoria SINTOMAS CONSTITUCIONAIS.					
Gastrointestinal – Outros (Especificar,)	nenhum	leve	moderado	severo	risco de vida ou incapacitante

SINTOMAS CONSTITUCIONAIS

Fadiga (letargia, mal-estar, astenia)	nenhum	aumento da fadiga com relação aos valores iniciais, mas não altera atividades normais	moderados (p.ex., redução do status de performance em 1 nível ECOG [®] ou 20% na escala de Karnofsky ou Lansky) ou causa dificuldade para realizar algumas atividades	severa (p.ex., redução no status de performance em ≥ 2 níveis ECOG ou 40% na escala de Karnofsky ou Lansky) ou causa da capacidade de realizar algumas atividades	confinamento à cama ou incapacitante
---------------------------------------	--------	---	--	--	--------------------------------------

Nota: Ver Apêndice III para as escalas de status de performance.

GRAU					
Evento Adverso	0	1	2	3	4
Febre (em ausência de neutropenia, onde neutropenia é definida como $\text{CAG} < 1,0 \times 10^3/\text{l}$)	nenhum	38,0 - 39,0 °C (100,4 - 102,2 °F)	39,1 - 40,0 °C (102,3 - 104,0 °F)	> 40,0 °C (> 104,0 °F) por < 24 h	> 40,0 °C (> 104,0 °F) por > 24 h
Também considerar Reação alérgica/hipersensibilidade. Nota: As medições de temperatura listadas acima são orais ou timpânicas.					
Ondas de calor/rubores estão na categoria ENDÓCRINO					
Tremores, calafrios	nenhum	leve, requer tratamento sintomático (p.ex. cobertor) ou medicação não narcótica	severo e/ou prolongado, requer medicação narcótica	não responsivo à medicação narcótica	
Suores (diaforese)	normal	leve e ocasional	frequente ou ensopado	-	-
Gainho de peso	< 5%	5 - < 10%	10 - < 20%	$\geq 20\%$	-
Também considerar Ascite, Edema, Derrame pleural (não maligna).					
Gainho de peso associado a Doença Venoclusiva (VOD [™]) para estudos de TMO, se especificado no protocolo	< 2%	≥ 2 - < 5%	≥ 5 - < 10%	$\geq 10\%$ ou como ascite	$\geq 10\%$ ou retenção de líquido que resulta em insuficiência pulmonar
Também considerar Ascite, Edema, Derrame pleural (não maligna).					
Perda de peso	< 5%	5 - < 10%	10 - < 20%	$\geq 20\%$	-
Também considerar Vômito, Desidratação, Diarréia.					
Sintomas constitucionais — Outros (Especificar, _____)	nenhum	leve	moderado	severo	risco de vida ou incapacitante