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

ESTELA IRACI RABITO

Carnitinemia em Pacientes Oncológicos

Ribeirão Preto
2007

ESTELA IRACI RABITO

Carnitinemia em pacientes oncológicos

Tese apresentada a Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas.

Área de concentração: Clínica Médica - Investigação biomédica
Orientador: Júlio Sérgio Marchini.

Ribeirão Preto
2007

FICHA CATALOGRÁFICA

Rabito, Estela Iraci Rabito
Carnitinemia em pacientes oncológicos. Ribeirão Preto, 2007.
102 p. : il. ; 30cm

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Clínica Médica: Investigação Biomédica

Orientador:Marchini, Júlio Sérgio.

1. Carnitina. 2. Câncer. 3. Gasto energético de repouso. 4. Composição corporal. 5. aminoácidos.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Estela Iraci Rabito
Carnitinemia em pacientes oncológicos

Tese apresentada a Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas.
Área de concentração: Clínica Médica – Investigação Biomédica.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr._____

Instituição:_____ Assinatura:_____

Prof. Dr._____

Instituição:_____ Assinatura:_____

Prof. Dr._____

Instituição:_____ Assinatura:_____

Prof. Dr._____

Instituição:_____ Assinatura:_____

Prof. Dr._____

Instituição:_____ Assinatura:_____

DEDICATÓRIA

Dedico a Luciana Ester Rabito *(in memorian*) que me desafiou...

AGRADECIMENTOS

À minha família Leliana, Edvair, Cleverson e Andréa pelo carinho e a motivação para realização deste trabalho.

Ao professor Julio Sérgio Marchini, que nestes anos de convivência, muito me ensinou contribuindo para o meu crescimento científico, acadêmico e também profissional.

Ao Prof. Dr. Alceu Afonso Jordão Junior, pelo apoio e auxílio no desenvolvimento deste trabalho.

Aos amigos e pesquisadores: Guilherme Vannucchi Portari, Izabel Arruda Leme, Flávia Troncon Rosa, Rafael Demenice, que contribuíram diretamente na execução deste trabalho.

Aos amigos: Juliana de Carvalho Machado, Mariana Senzi Zancul, Karina Pfrimer, Karla Vilaça, Tatiana Rabitto, Isadora Balsini Lucio, pois um projeto jamais se desenvolve sozinho.

Aos voluntários deste estudo, que entenderam, contribuíram e participaram do mesmo.

À equipe de gastrocirurgia do HCFMRP, que sempre estiveram dispostos à ajudar na realização do projeto.

Ao Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq) pela concessão da bolsa de doutorado e pelo apoio financeiro ao projeto.

A coordenadora do Curso de Nutrição Faculdade Evangélica do Paraná, Sônia Regina Barbosa pela compreensão e apoio à obtenção deste título.

Sumario

Lista de tabelas..... IX
Lista de figuras X
Resumo XI
Abstract XII
1 INTRODUÇÃO 13
2 REVISÃO DE LITERATURA..... 15
2.1 ESTADO NUTRICIONAL E CÂNCER..... 15
2.2 CARNITINA 18
2.2.1 Biossíntese 18
2.2.2 Biodisponibilidade 21
2.2.3 Metabolismo 22
2.2.4 Funções 23
2.2.5 Ocorrência e distribuição da carnitina 27
2.2.6 Deficiência de carnitina 29
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS 30
3.1 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DOS GRUPOS AVALIADOS..... 30
3.2 MÉTODOS 32
3.2.1 Avaliação de consumo 32
3.2.1.1 Recordatório 24 horas 32
3.2.2 Antropometria 32
3.2.2.1 Peso e estatura 32
3.2.2.3 Circunferência braquial e abdominal 33
3.2.2.4 Medidas calculadas 33
3.2.3 Impedância bioelétrica 34
3.2.4 Dosagem de carnitina livre e total por espectrofotometria 35
3.2.4.1 Coleta da amostra 35
3.2.4.2 Preparo da amostra 35
3.2.4.3 Espectrometria 36
3.2.5 Avaliação do gasto energético de reposuso pela calorimetria indireta 41
3.2.6 Avaliação bioquímica 42
3.2.6.1 Método de análise do nitrogênio urinário 43
3.2.7 Aminoácidos plasmáticos 43
3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA 44
4 RESULTADOS 45
5 DISCUSSÃO 61
6 CONCLUSÕES 69
REFERÊNCIAS 70
ANEXOS 79

Lista de tabelas

Tabela 1 - Equações preditivas de massa magra 35
Tabela 2 -Concentrações normais de carnitina livre no plasma em µM..... 41
Tabela 3 - Descrição das características dos grupos estudados 48
Tabela 4 - Consumo alimentar de macronutrientes entre os grupos estudados 49
Tabela 5 - Avaliação da composição corporal de acordo com a impedância bioelétrica 51
Tabela 6 - Avaliação do gasto energético de reposuso (GER) por meio da calorimetria indireta 52
Tabela 7 – Carnitina plasmática e urinária nos grupos estudados 53
Tabela 8 – Concentrações de aminoácidos plasmáticos (µmol/L) nos grupos estudados 56
Tabela 9 – Correlação (r) entre medidas antropométricas, composição corporal, ingestão dietética e níveis plasmáticos de lisina e metionina com níveis plasmáticos de carnitina livre nos grupos estudados. 57
Tabela 10 – Características da amostra, dividida em quartis, de acordo com a concentração plasmática de carnitina livre 60

Lista de figuras

Figura 1 - Biossíntese da carnitina a partir dos aminoácidos metionina e lisina (MITCHELL, 1978)..... 20
Figura 2 - Função da carnitina na membrana mitocondrial. A figura mostra desde a ingestão dos alimentos precursores e a carnitina em si até a função na membrana mitocondrial como transportadora de ácidos graxos de cadeia longa..... 26
Figura 3: Princípio de funcionamento do espectrofotômetro 37
Figura 4 - Ação da enzima acetiltransferase no processo de formação da acetilcarnitina 39
Figura 5 - Curva padrão de carnitina 40
Figura 6 - Distribuição percentual dos macronutrientes em relação ao valor energético total da dieta consumida 50
Figura 7 – Classificação dos níveis de carnitina livre plasmática (µM) nos grupos estudados 54
Figura 8 – Distribuição percentual dos grupos estudados segundo a excreção média de carnitina urinária: 5mmol.kg^{-1}.dia^{-1} Bremer et al, 1983 55
Figura 9 – Distribuição segundo os sexos para os quartis inferior e superior de concentração de carnitina plasmática 58
Figura 10 – Características da amostra, dividida em quartis, de acordo com a concentração plasmática de carnitina livre, respectivamente quartis inferior e superior, independente do grupo inicial a que pertencia o sujeito do experimento..... 59

Resumo

A subnutrição é uma das comorbidades mais freqüentes que atinge os pacientes oncológicos. Entender as conseqüências do câncer nas alterações do metabolismo energético é necessário para o estabelecimento de estratégias que previnam o desenvolvimento e tratem a má-nutrição. A carnitina desempenha papel fundamental no metabolismo energético lipídico. Sendo que o objetivo deste estudo foi avaliar os níveis plasmáticos nos pacientes com câncer no pré cirúrgico e relacionar com os resultados da história alimentar, antropometria, impedância bioelétrica, calorimetria indireta, aminoacidemia e valores urinários de carnitina e nitrogênio. Trata-se de um trabalho prospectivo no qual foram escolhidos aleatoriamente 4 grupos, sendo um de pacientes portadores de câncer esofágico ou gástrico (n=24), e os outros 3 considerados controles. O primeiro grupo controle foi o obesos (n=16), o segundo de voluntários saudáveis (n=12), enterectomizados (n=6) Os valores médios de carnitinemia , em todos os grupos, variou entre 60 e 80 µM no plasma e urinária entre 78 e 124 µM, sem diferenças estatísticas entre os grupos. Quando avaliados os níveis de carnitina plasmático, 80% ($p<0.05$) dos pacientes com câncer apresentaram deficiência associados à excreção urinária inferior a 5 µmol/kg/dia, consumo insuficiente de proteínas e baixa reserva adiposa. No entanto os níveis de metionina e lisina, bem como o gasto energético de repouso não apresentaram diferença com os controles. A deficiência de carnitina nestes pacientes pode comprometer o metabolismo energético além de estar associado à ocorrência de fadiga e piora da qualidade de vida.

Abstract

The malnutrition is one most common comorbidity among hospitalized patients. Understanding cancer consequences in energetic metabolim changes is necessary in order to avoid malnutrition or to treat it. Carnitine has a important role in lipid metabolism. The aim of this study was to evaluate the levels of serum carnitine in patients with stomach and esophagus cancer and correlated with dietary intake, body composition, resting energy expenditure, carnitine and amino acid serum levels and urinary excretion of carnitine. Twenty-four cancer patients were assessed. Cancer patients were compared with obese (n=16), healthful (n=12) and short bowel disease (n=6). The mean values of serum carnitine and urinary carnitine among all groups were 60-80 µM and 74-124 µM respectively. Serum carnitine levels between cancer patients and other groups were significantly different. 80% of cancer patients had low serum levels, which was associated with urinary below 5 µmol/Kg/day, decreased protein and low adipose tissue. However, the methionine and lysine levels, as well as the resting energy expenditure had no difference when compared with the healthy volunteers. Carnitine deficiency in cancer patients can affect energetic metabolism and contribute to the progression of cachexia.

1 INTRODUÇÃO

A desnutrição, além de estar relacionada com a alteração do equilíbrio entre ingestão e gasto energético do indivíduo, também pode estar envolvida com alterações nos processos de digestão, absorção e/ou utilização dos nutrientes. Podendo ser representadas pela obesidade e no outro extremo a má-absorção relacionadas a doenças e ressecções de intestino delgado (síndrome do intestino curto, traumas, sepse, intervenções cirúrgicas, jejum entre outros). As mudanças adaptativas e fisiopatológicas, principalmente a perda de peso, são importantes quando avaliadas em relação ao período de tempo que a mesma ocorreu. Dentre as razões, que são múltiplas, estão incluídas ingestão oral prejudicada, apetite alterado, caquexia, transtornos metabólicos e os efeitos adversos da terapêutica medicamentosa (por exemplo: diuréticos, quimioterapia e radioterapia). A presença da subnutrição está associada ao aumento da mortalidade de pacientes hospitalizados sendo freqüente o aumento da susceptibilidade a complicações infecciosas.

A subnutrição no período de internação é um dos grandes desafios a serem enfrentados pela equipe de atenção aos pacientes, incluindo neste trabalho: tratamento, recuperação e manutenção do estado nutricional adequado. As evidências apontam que no Brasil ocorre desnutrição no ambiente hospitalar de maneira semelhante ao que ocorre nos países desenvolvidos. Sendo que os pacientes portadores de câncer são, em sua maioria, diagnosticados com desnutrição moderada a grave nas triagens nutricionais. Esta situação é comumente associada às alterações metabólicas e a caquexia induzida pelo câncer.

As principais alterações metabólicas na caquexia observada nos

pacientes com câncer são: estímulo da gliconeogênese a partir do lactato; aumento da captação da glicose pelas células tumorais; mobilização de outras reservas orgânicas. Com isso, são identificadas alterações no metabolismo mitocondrial que podem interferir no balanço energético. Para que os triacilgliceróis sejam transformados em energia pela β-oxidação dentro da mitocôndria é necessária a presença de carnitina como facilitador de transporte pela membrana.

O melhor conhecimento sobre nutrientes e suas atuações no metabolismo celular poderão ser o caminho para a melhora do cuidado nutricional e das terapias alimentares empregadas para o restabelecimento do estado nutricional em situações adversas. A carnitina é um nutriente que desempenha papel principal no metabolismo energético a partir de lípideos, e os derivados da carnitina estão presentes também em outras funções celulares. O presente projeto pretendeu avaliar indicadores do metabolismo da carnitina plasmática em pacientes com câncer de estômago e esôfago, relacionados com o metabolismo energético e aminoacídico.

A hipótese deste trabalho foi que pacientes com câncer de esôfago e estômago apresentam baixos níveis de carnitina. Portanto o objetivo principal foi avaliar os níveis de carnitina de pacientes pré-cirurgicos oncológicos. Além de correlacionar os níveis de carnitina plasmática com a composição corporal, níveis plasmáticos de aminoácidos, gasto energético de repouso e ingestão alimentar. Também foram avaliados os níveis de carnitina plasmática em diferentes grupos: adultos saudáveis, obesos e pacientes com síndrome do intestino curto, considerados controles em relação de estudo.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ESTADO NUTRICIONAL E CÂNCER

O estado nutricional de pacientes hospitalizados é uma grande preocupação para a equipe de saúde nutricional visto que ele está associado à má evolução clínica e maiores índices de morbidade e mortalidade, maiores complicações pós- cirúrgicas, piora no processo de cicatrização, aumento da permanência hospitalar elevando os custos de tratamento e também comprometendo a qualidade de vida do pacientes (BRAUNSCHWEIG, 1999).

A avaliação nutricional no ambiente hospitalar tem sido objeto de vários estudos, nos quais estima-se que a prevalência de desnutridos seja aproximadamente 66% dos pacientes avaliados, sendo cerca de, 45% moderados e 21% graves. Nestas populações o câncer sempre é considerado um fator de risco para desnutrição, visto que, nos pacientes portadores desta doença há um aumento de 4% da incidência de desnutrição. Estima-se que entre os pacientes com neoplasia maligna são identificados 47% com desnutrição moderada e 38% grave (WAITZEBERG et al, 2001).

Segundo Langer (2001), 80% dos pacientes com câncer localizado no trato gastrointestinal apresentam distúrbios do estado nutricional. O Instituto Nacional do Câncer (2005) estimou que o risco para o aparecimento de câncer de estômago no Brasil no ano de 2006 era de 16 e 9 casos novos para 100.000 habitantes para os sexos masculino e feminino respectivamente.

São conseqüências da desnutrição nos pacientes com câncer de esôfago e estômago: perda de peso, diminuição da massa magra e adiposa, com marcadores bioquímicos normais. As causas sugeridas para o desenvolvimento da desnutrição e como desencadeadoras da caquexia

descritas na literatura estão relacionadas ao aumento da circulação de citocinas, aumento do gasto energético de repouso, redução na ingestão alimentar, perda de peso e conseqüentemente diminuição de massa magra e gorda. O processo de caquexia está diretamente relacionado com menor sobrevivência, maior risco de complicações e diminuição na qualidade de vida (WALLENGEN et al, 2005).

A anorexia é citada como um dos sintomas mais freqüentes nos pacientes com câncer o que contribui para má nutrição uma vez que há a redução do consumo alimentar e conseqüente alteração na composição corporal. No entanto em estudo realizado por Boseaus et al (2002), que avaliaram o consumo alimentar de 297 pacientes com câncer, a ingestão calórica foi mais baixa em 43% dos pacientes com perda de peso e não foi encontrada diferença significativa de ingestão calórica total com outros doentes sem perda de peso. Este fato sugere a ineficiência na regulação da ingestão alimentar com o gasto energético destes pacientes.

O controle da ingestão energética é feito pelo hipotálamo por meio de sinais periféricos, estímulos hormonais e de neurotransmissores. Dentre os hormônios envolvidos estão a grelina, com ação orexígena, e a leptina, esta última assim como o neurotransmissor serotonina apresentam ação anorexigena. As citocinas, bem como as interleucinas e o fator de necrose tumoral tem papel importante no desequilíbrio deste sistema, fazendo estímulos sinérgicos aos sinais anorexígenos (PISTONE et al, 2003)

Já Loftus et al (2000), num estudo experimental, observaram que tal controle pode ser influenciado também pela relação direta entre oxidação e

síntese de ácidos graxos, sendo esta a manifestação de anabolismo e catabolismo energético no organismo.

A baixa ingestão alimentar e as mudanças nas fontes energéticas pelas células do paciente com câncer levam a redução da carnitina sérica, pela baixa ingestão e síntese, e também pelo aumento da utilização desta na oxidação das gorduras. Esta redução, da carnitina, parece estar associada com os sintomas de fadiga e conseqüentemente piora na qualidade de vida destas pessoas. Gramignano et al (2006) administraram a suplementação com L-carnitina em 12 pacientes oncológicos e observou que houve diminuição nos sintomas de fadiga e melhora na qualidade de vida, além da melhora na reserva muscular destes. Desta maneira considera-se que a carnitina pode desenvolver um papel importante no metabolismo e utilização energética de pacientes oncológicos.

2.2 CARNITINA

A carnitina foi descoberta, em 1905, por Gulewitch e Krimberg e sua estrutura química determinada duas décadas mais tarde por Tomita & Sendju (1983). Porém, as aplicações clínicas deste composto só despertaram maior interesse a partir da década de 70, com a compreensão de seu papel na geração de energia intracelular.

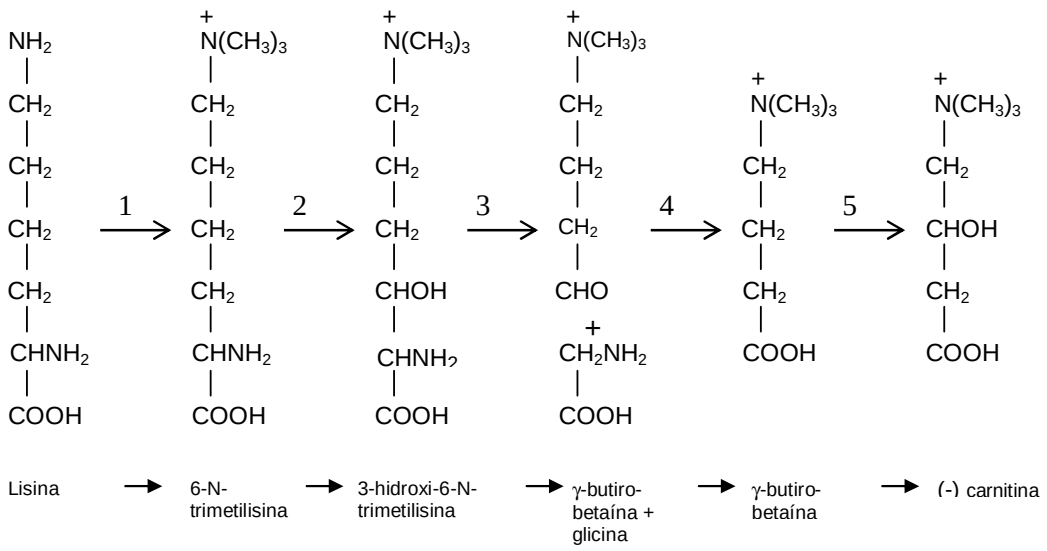
Hoje, ela é considerada um importante suplemento nutricional, porém não é um nutriente essencial em homens adultos saudáveis. No entanto, algumas situações clínicas como falência hepática ou renal, insuficiência cardíaca pode gerar risco de deficiência de carnitina (TAYLOR, 2001) poderia ser considerada condicionalmente essencial

Nos últimos anos, estudos têm demonstrado o importante papel da carnitina em diversas áreas como: na nefrologia (GUARNIERI *et al,* 2001), na medicina esportiva (BRASS, 2000; KALIC; LOHNINGER, 2004), e no câncer (PELUSO et al, 2000).

2.2.1 Biossíntese

A carnitina, (ácido β - hidroxi - δ - trimetilaminobutírico) uma amina quaternária, é um composto dipolar que pode ser sintetizada pelo organismo humano a partir de dois aminoácidos essenciais, a lisina e a metionina (Figura 1). A sua síntese requer ascorbato, niacina, piridoxina e ferro como co-fatores (BROQUIST; BORUM 1982). Em 1961, foram obtidos os primeiros indícios sobre o mecanismo da biossíntese de carnitina, demonstrando que esta era formada a partir dos grupos metil provenientes da metionina e que a δ -

butirobetaína era convertida em carnitina (LINDSTEDT; LINDSTEDT 1961, BREMER, 1962). Já a origem das cadeias de quatro carbonos da carnitina foi esclarecida 10 anos mais tarde, quando se mostrou que a lisina marcada era convertida a carnitina pelo microorganismo *Neurospora crassa* (HONER, *et al.* 1971, HONER *et al.* 1973). Em ratos o mesmo processo ocorria tendo a 6-N-trimetillisina como um intermediário. A 6-N-trimetillisina é formada pela metilação de resíduos de lisina em proteínas como a miosina, a actina e histonas. No segundo passo, observado na Figura 1, esta é hidroxilada a 3-hidroxi-6-N-trimetillisina (HOPPEL *et al.* 1980) e a hidroxitrimetilisina é clivada a butirobetaína aldeído e glicina. A butirobetaína aldeído é então oxidada a butirobetaína (COX, *et al*. 1974, REBOUCHE, *et al*. 1980) que é finalmente hidroxilada a carnitina (passos 4 e 5, Figura 1). A enzima responsável pela conversão de butirobetaína em carnitina (butirobetaína hidroxilase; δ - butirobetaína – 2 – oxoglutarato oxigenase), está presente no fígado de todos os mamíferos. Sendo que em humanos esta enzima encontra-se descrita também nos rins e cérebro. Aparentemente, a conversão da trimetillisina a butirobetaína, no fígado, enquanto a hidroxilação da butirobetaína para conversão em carnitina ocorre somente nos hepatócitos (REBOUCHE, *et al*. 1980). Desta forma os humanos são capazes de sintetizar aproximadamente 1-2 μmol de carnitina/kg/dia, a partir da lisina e metionina.



Compostos envolvidos: 1.Lisina metiltransferase e S-adenosil-L-metionina; 2. Trimetilisina -2-Oxoglutarato dioxigenase+ O_2 + Fe + Ácido ascórbico; 3. Aldolase; 4. Butilaldeido desidrogenase; 5. Butirobetaína 2 oxoglutarato desidrogenase + NAD.

Figura 1 - Biossíntese da carnitina a partir dos aminoácidos metionina e lisina (MITCHELL, 1978)

2.2.2 Biodisponibilidade

Depois de sintetizada, a carnitina é levada à corrente sanguínea e então captada por outros tecidos por meio de transportador dependente de sódio (OCTN2). Este tipo de transporte parece estar presente também no processo de reabsorção tubular da carnitina nos rins (STEIBER *et al.*2004).

Grandes diferenças são observadas em relação à captura da carnitina nos diversos tecidos. Células isoladas de fígado acumulam tanto butirobetaína quanto carnitina com uma taxa máxima de captura de carnitina de 2,4 nmol/mg de proteína por minuto, quase duas vezes a de butirobetaína. Estudos *in vivo* demonstraram que no músculo a taxa máxima de captura é de 1/1000 desta taxa com tempo de renovação é 100 a 200 vezes mais longo. Já no tecido nervoso cerebral, experimentos *in vivo* e *in vitro* sugerem a influência da barreira hematoencefálica neste processo. Estes dados levam a crer que as prioridades de captura ativa de carnitina pelos tecidos são diferentes (CHRISTIANSEN, *et al.* 1976; BREMER, 1983). Assim, os achados experimentais indicam que os tecidos apresentam diferentes concentrações de carnitina, sendo que a concentração plasmática costuma ser menor que a dos tecidos e sofre influência da concentração hepática. A proporção de concentração entre músculo e plasma pode ser de 100:1. O fígado contém aproximadamente 0,5 a 1 μmol de carnitina total por grama, enquanto o músculo esquelético contém de 3 a 50 μmol de carnitina total por grama (STEIBER *et al* 2004) (1μmol = 162μg). Desta forma, as modificações nas concentrações musculares podem não estar representadas nos níveis plasmáticos. O tempo de renovação, ou taxa de reciclagem (*turnover),* de carnitina nos tecidos como rim, fígado, coração, músculo esquelético e cérebro

são respectivamente 24 minutos, 78 minutos, 21 horas, aproximadamente 4 e 9 dias respectivamente (BROOKS, *et al.*1975).

A distribuição e captação de carnitina nos tecidos são em parte controladas por hormônios, particularmente no fígado. Experimentos em ratos mostraram a associação entre hormônios como a somatotropina e hormônio adenocorticotrópico com o aumento da carnitina hepática e sua diminuição no músculo cardíaco. O glucagon também aumenta a concentração de carnitina hepática e sua captura pelos hepatócitos, levando a redução da carnitina plasmática. Hormônios sexuais também podem influenciar a distribuição da carnitina (CEDERBLAD, 1976).

2.2.3 Metabolismo

A concentração plasmática de carnitina varia com a idade e o sexo. Durante o primeiro ano de vida a concentração plasmática aumenta de 15 a 40μM e permanece inalterada em ambos os sexos até a puberdade. Os níveis de carnitina plasmática podem variar de 40 a 65μM sendo que a fração livre representa 70 a 85% do total e a fração esterificada, aproximadamente 40 a 50% está na forma acetilada (CARLIN, *et al*. *1986).* Da puberdade à idade adulta, a concentração plasmática nos homens aumenta e se estabiliza em uma concentração significativamente maior que nas mulheres (50 μM e 40μM respectivamente) (CEDERBLAD, 1976; GIANNACOPOULO, *et al.* 1998) . Em indivíduos normais a excreção de carnitina é renal e dependente de sexo e idade. A excreção diária é de aproximadamente 5 μmol/kg/dia o que representa cerca de 30% da carnitina consumida e sintetizada pelo organismo. A facilidade de obtenção de plasma e urina faz com que estes sejam freqüentemente

usados para estudos indiretos da reserva de carnitina e da taxa de excreção (BREMER, 1983).

2.2.4 Funções

As funções fisiológicas da carnitina estão associadas a seus ésteres e enzimas intracelulares como a carnitina acetiltransferase (CAT) e a carnitina-acilcarnitina translocase (CACT) que constituem um sistema, chamado sistema carnitina (PELUSO, *et al.* 2000). Este sistema tem participação em diversas funções celulares em especial, o transporte de ácidos graxos de cadeia longa do citosol para a matriz mitocondrial, para produção de energia via β-oxidação (Figura 2). Além disso, nos peroxossomos a carnitina participa da oxidação de lipídios que não estão relacionadas à produção de energia por acilação e desacilação de proteínas como as VLDL no retículo endoplasmático; pode estar ainda relacionada com *turnover* de fosfolipídios de membrana e manutenção do balanço intracelular de coenzima A livre e acetil CoA por meio da formação de acilcarnitinas. A transformação da acilCoA em acilcarnitina é uma etapa importante para a remoção do grupamento acil. Este grupamento é tóxico, pois é um fator restritivo importante para várias enzimas do metabolismo intermediário. Assim, a remoção do grupamento acil diminui a inibição de enzimas intramitocondriais envolvidas, principalmente, no catabolismo glicídico e aminado. Além disso, o sistema carnitina parece atuar no retículo endoplasmático de células hepáticas participando na reesterificação de triacilgliceróis (PELUSO, *et al.* 2000).

A função mais estudada do sistema carnitina é sua participação na β-oxidação. Ácidos graxos de cadeia longa como os ésteres da coenzima A são

transesterificados para L-carnitina, na reação catalizada pela CPT I, que está presente na membrana mitocondrial externa (Figura 2). Ésteres de acilcarnitina de cadeia longa entram na mitocôndria via carnitina-acilcarnitina translocase. Dentro dos mitocondria, na membrana mitocondrial interna, os ácidos graxos de cadeia longa são transesterificados para coenzima A, na reação catalizada pela enzima CAT. Além dos ácidos graxos de cadeia longa, os ácidos graxos de cadeia média e curta, que se acumulam no citosol como resultado do metabolismo intermediário; também podem entrar na mitocôndria facilitados pela ligação a L-carnitina num processo catalisado pela enzima carnitina acetiltransferase. Os produtos desta reação, os ésteres de acilcarnitinas, são transportados para fora da mitocôndria pela ação da carnitina-acilcarnitina translocase. Esta via fornece um meio para regenerar a coenzima A intramitocondrial livre, já que nestas condições a produção de ésteres de acil-CoA de cadeia curta é mais rápida que a utilização dos mesmos (REBOUCHE, 1992).

A participação da carnitina no metabolismo intermediário está relacionada com o seu papel no controle da cetose. O primeiro composto envolvido é o malonil CoA, um importante inibidor da CAT a aciltransferase localizada na membrana externa da mitocôndria sugere um efeito recíproco da Malonil CoA na biossíntese e oxidação de ácidos graxos nos estados de cetose. Para compreender esta ação ilustraremos duas situações opostas. A primeira seria quando há o consumo de carboidrato, nesta situação a razão de glucagon para insulina plasmática é baixa, ocasionando o aumento da malonil CoA e concomitantemente o aumento da síntese e inibição da oxidação dos ácidos graxos. A segunda situação seria o estado de jejum e diabetes

descompensados onde a razão de glucagon para insulina é alta, consequentemente os níveis de malonil CoA serão diminuídos e os níveis de carnitina aumentados no fígado. Neste estado, a síntese de ácidos graxos é diminuída favorecendo a oxidação dos mesmos e a cetose (ARENAS, *et al. 1998).*

A participação da carnitina no metabolismo dos carboidratos refere-se à ação desta como facilitadora da oxidação de piruvato pela estimulação do complexo piruvato-desidrogenase. Este complexo está envolvido na formação de acetil Co A para entrar no ciclo de Krebs e conseqüentemente na produção de ATP que será gerado na cadeia transportadora de elétrons, dependente da fosforilação oxidativa. Já a função de aumento da atividade de enzimas participantes da cadeia respiratória de células musculares, provavelmente envolve mecanismos do DNA mitocondrial (ARENAS, *et al. 1998)*.

Outra função atribuída a carnitina seria seu papel antioxidante, pela possível relação com *turnover* de fosfolipídios de membrana de células humanas. Esta função faria parte de um sistema antioxidante secundário. Outro efeito antioxidante seria atribuído a capacidade de aumentar a produção de energia mitocondrial reduzindo a produção de radicais livres, além de manter a estabilidade da membrana. Siliprandi, *et al* (1989) sugerem que a formação de acetilcarnitinas pela CAT pode ser provedora de grupos acetil para biossíntese de alguns compostos, entre eles o neurotransmissor acetilcolina (ARENAS, *et al.* 1998).

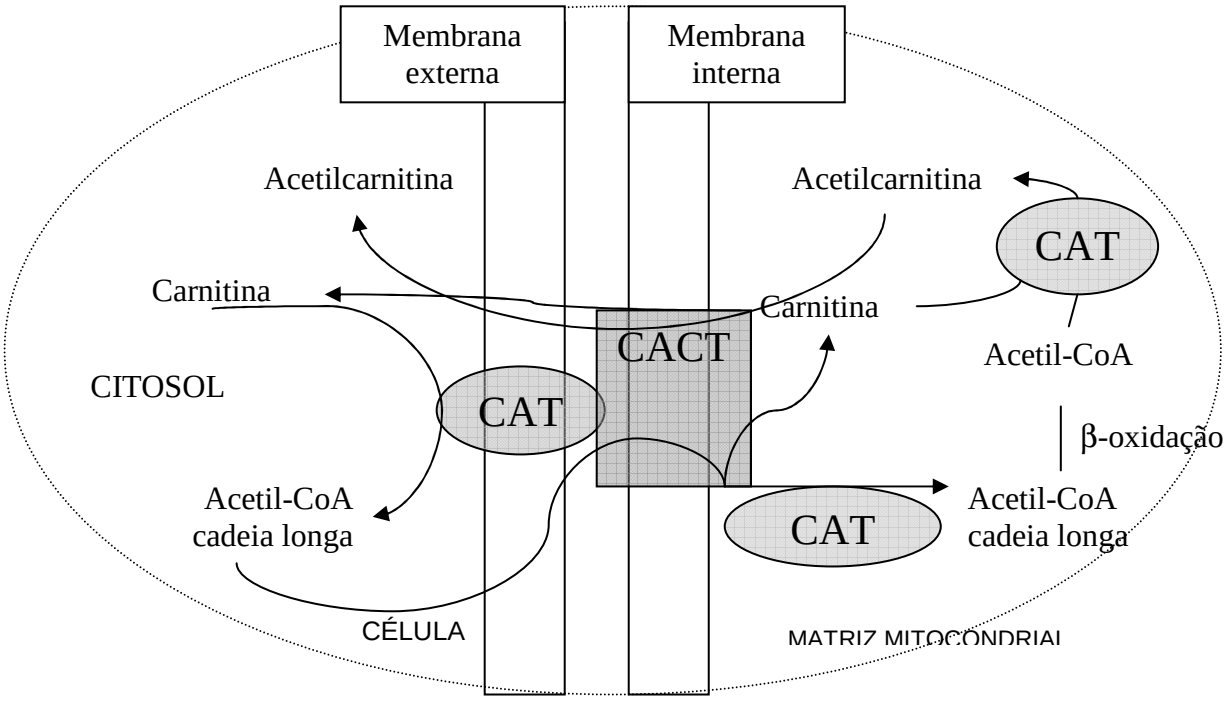


Figura 2 - Função da carnitina na membrana mitocondrial. A figura mostra desde a ingestão dos alimentos precursores e a carnitina em si até a sua função na membrana mitocondrial como transportadora dos ácidos graxos de cadeia longa.

2.2.5 Ocorrência e distribuição da carnitina

A carnitina está presente, provavelmente, em todas as espécies animais, em muitos microorganismos e plantas (BREMER, 1983), como carnitina livre, ésteres de carnitina de cadeia curta e longa (CERRETELLI, *et al*. 1990). Em geral, encontra-se pequena quantidade de carnitina nos alimentos de origem vegetal e grande quantidade nos alimentos de origem animal. A dieta habitual tem quantidades de carnitina que variam com o consumo individual, sendo que o consumo varia de 2 a 12 μmol de carnitina/kg/dia (REBOUCHE, *et al. 1986)*. Ou seja, uma pessoa com 70 kg consome entre 140 e 840 μmol de carnitina por dia. Por outro lado, vegetarianos consomem menos que 0,1 μmol de carnitina/kg/dia. Em condições normais, 70 a 80% da carnitina dietética são absorvidas. É interessante observar que os alimentos vegetais que possuem baixos teores de carnitina apresentam também pequenas quantidades de lisina e metionina, aminoácidos precursores da mesma. Assim, uma dieta vegetariana pode ser deficiente não somente em carnitina, mas também em seus aminoácidos precursores. No entanto, indivíduos vegetarianos embora apresentem excreção de carnitina urinária marcadamente menor que indivíduos que consomem uma dieta mista, apresentam concentração plasmática dentro da faixa normal. Isto sugere que a biossíntese de carnitina pode ser efetiva na manutenção do *status* de carnitina quando o consumo da mesma é insuficiente (LOMBARD, *et al. 1989)*.

O organismo humano sintetiza aproximadamente 25% da carnitina que utiliza, sendo a maior parte fornecida pela alimentação. Ainda não se sabe se a carnitina endógena pode suprir as necessidades diárias humanas, por isso o

consumo adequado de carnitina pode ser necessário para prevenir sua deficiência (CERRETELLI, *et al. 1990)*. Supõe-se que a ingestão de cerca de 200 mg de carnitina diariamente seria suficiente para manutenção da homeostase deste composto no organismo humano (NEUMAN, 1996).

Porém, os dados da literatura a respeito do conteúdo de carnitina nos alimentos são escassos e insatisfatórios. Os problemas mais significantes que estes dados apresentam são (MITCHELL, 1978):

- Dificuldades metodológicas, como grandes contradições entre dados de diferentes laboratórios; poucas replicatas e diferenças no processo de extração da carnitina;
- Forma da carnitina analisada (se livre ou acilcarnitina);
- Desconhecimento das possíveis perdas no processo de cocção dos alimentos.

A natureza de muitos experimentos de onde surgiram os dados do conteúdo de carnitina nos alimentos exclui a consideração que o valor da carnitina pode variar devido ao processo de cocção. Visto que a carnitina é solúvel em água, qualquer procedimento de cocção usando calor-úmido poderia resultar em perda da mesma. Assim torna-se difícil estimar, com uma maior precisão, o conteúdo de carnitina ingerido, uma vez que se desconhece o quanto deste composto seria perdido durante o processo de cocção (RODRIGUES et al, 2003).

2.2.6 Deficiência da carnitina

A deficiência de carnitina é caracterizada por concentrações plasmáticas e teciduais menores do que as necessárias ao funcionamento normal do organismo e a insuficiência se refere a condições nas quais existe uma deficiência relativa de carnitina livre, comparada com necessidades metabólicas aumentadas (GUARNIERI, *et al. 1987)*. A deficiência de carnitina é definida em adultos como carnitina livre menores que: 35 μM para homens e 25 μM para mulheres (WINTER, 2004). Basicamente, as principais causas de deficiência ou insuficiência de carnitina se devem a:

- Diminuição da síntese endógena;
- Alteração do transporte;
- Deficiência dietética de carnitina;
- Perda ou necessidade aumentadas deste nutriente.

As concentrações de carnitina plasmática em crianças e adolescentes saudáveis são geralmente, as mesmas de adultos. Crianças vegetarianas têm concentrações de carnitina circulantes significativamente menores que crianças onívoras. Contudo, nenhuma anormalidade metabólica tem sido mostrada como resultado destas concentrações reduzidas, provando ser desnecessária a suplementação deste composto para esta população.

Poucos dados são disponíveis a respeito da reserva de carnitina em idosos. Mas é importante destacar que não tem se identificada nenhuma condição clínica, no processo de envelhecimento, que seja atribuída à deficiência de carnitina. Por isso, não se verifica aumento da necessidade de carnitina para idosos (REBOUCHE, 1992).

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DOS GRUPOS AVALIADOS

O presente trabalho constou de quatro grupos.

O primeiro grupo, controle, foi formado a partir de 12 voluntários saudáveis, de ambos os sexos com índice de massa corpórea (IMC) entre 18 e 25 kg/m^2 com idade entre 18 e 50 anos. Este grupo difere dos demais quanto à idade e estado de saúde, no entanto a escolha foi proposital a fim de obterem dados de carnitina plasmática em pessoas saudáveis.

O segundo grupo foi formado com os pacientes obesos (IMC>40 kg/m^2). Este grupo tinha por objetivo servir também como controle em relação ao grupo experimental e propositadamente foram escolhidos pacientes que possuíam excesso de tecido adiposo.

O terceiro foi formado por pacientes, que realizam suporte nutricional devido terem sido submetidos à grande enterectomia (> 2m de ressecção do intestino delgado). Este grupo também foi considerado controle em relação ao grupo experimental, no sentido de que eram desnutridos e não possuíam o intestino delgado, alterando desta maneira na absorção da carnitina.

O quarto e último grupo foi considerado grupo experimental. Este foi formado por pacientes no momento pré-cirurgico para tratamento paliativo ou curativo de câncer de esôfago e estômago.

Foi critério de exclusão: indivíduos que apresentassem doenças ou alterações renais ou hepáticas, em uso de medicamentos como ácido valpróico ou outros fármacos que apresentem interação com a carnitina.

Todos os participantes assinaram o termo de consentimento aprovado

pelo comitê de ética em pesquisa do HCRP/USP sob o processo número 10287/2002

Em resumo todos os participantes foram submetidos a história alimentar, antropometria, impedância bioelétrica, calorimetria indireta, determinação de aminoácidos e carnitina no plasma e na urina.

3.2 MÉTODOS

3.2.1 Avaliação de consumo

3.2.1.1 Recordatório 24 horas

Este método de investigação da ingestão consiste em quantificar e definir os alimentos e bebidas ingeridos no período anterior a entrevista. Neste trabalho utilizou-se o dia anterior como o sugerido por Gibson (1990).

Foi realizada entrevista individual conduzida por um nutricionista nesta o entrevistado relatou a ingestão diária a partir do questionamento: “Quais alimentos foram ingeridos desde o primeiro alimento ingerido após acordar até o último alimento ingerido antes de dormir?” A descrição dos alimentos incluiu o modo de preparo e também as quantidades (FISBERG et al, 2005). As quantidades descritas pelo entrevistado foram em medidas caseiras e posteriormente foi transformado em gramas como auxílio da Tabela para Avaliação de Consumo Alimentar em Medidas Caseiras (PINHEIRO et al, 2005). O inquérito completo foi calculado no programa de apoio à nutrição NUTWIN® (UNIFESP, 2005).

3.2.2 Antropometria

3.2.2.1 Peso e estatura

O peso foi aferido segundo descrito por Heymsfield (2003). O peso corporal (kg) foi aferido em balança plataforma Filizola®, pela manhã em jejum sem sapatos, após o esvaziamento da bexiga, e com as vestimentas do hospital. O peso da roupa hospitalar foi subtraído do peso total para obter o peso nu.

A estatura (m) foi aferida em antropômetro ou régua de 2 metros durante a medição o paciente estava descalço e ereto, com o pescoço e a cabeça no mesmo alinhamento do tronco (HEYMESFIELD, 2003).

3.2.2.3 Circunferências braquial e abdominal

Para a medida das circunferências foi utilizada fita métrica inextensível com resolução de 0,1 cm, a fita métrica foi mantida em posição horizontal. A circunferência do braço (CB) é medida no ponto médio do tamanho do braço e foi feita em braço direito, estando o paciente com o braço levemente abduzido, com o uso da fita métrica já descrita (FRISANCHO, 1981). A circunferência abdominal (CA) foi medida no ponto médio entre a crista ilíaca e a última costela na linha axial média.

3.2.2.4 Medidas calculadas

O índice de massa corporal (IMC), ou também chamado índice de Quetelet, é obtido da razão entre o peso atual medido em quilogramas e a estatura medida em metros elevada ao quadrado: IMC ($kg.m^{-2}$) = $P.E^{-2}$. Atualmente utiliza-se a classificação da OMS, 1998.

3.2.3 Impedância bioelétrica

A bioimpedânciometria foi realizada utilizando-se o aparelho Quantum BIA 101 Q – RJL Systems, Michigan, USA que usa uma corrente de 800 microampéres e 50 khz.

As pessoas submetidas a impedância bioelétrica estavam em jejum por no mínimo 4 horas, sem hidratação venosa.

Foi realizada medida corporal com os eletrodos colocados no pé e tornozelo; na mão e no pulso (BAUMGARTNER; CHUMLEA, 1989). Após a conexão dos cabos aos respectivos eletrodos foi ligada a corrente elétrica.

Quando se aplica a corrente elétrica alternada no corpo humano é gerada uma oposição por resistência (R) e reatância (Xc) originando-se uma resultante chamada impedância (Z, Ω). Em bases vetoriais R, Xc e Z são regidas pelo teorema de Pitágoras $Z^2 = Xc^2 + R^2$. O ângulo entre R e Xc é denominado ângulo de fase (Φ), que em extremos da biologia humana varia entre 5 e 15°, sendo calculado pela fórmula: Φ = arco de tangente (Xc/R); se o resultado for expresso em radianos, em vez de graus (°), multiplica-se o valor obtido por (180/π), ou aproximadamente 57,296, para transformar-se radiano em graus. Quando o ângulo de fase está aumentado, associa-se com adequado estado de saúde e a reatância é alta; se o ângulo e fase está baixo associa-se com existência ou agravamento da doença e consiste com baixa reatância e morte celular (BRODIE et al, 1998, ELLIS, 2000). O cálculo de massa magra foi realizado pela equação descrita na tabela 1, sendo o percentual de gordura obtido pela diferença entre a massa corporal total e a massa magra estimada pela impedância biolelétrica.

Pacientes com edema de membros inferiores, ascite e hidratação

endovenosa não foram submetidos ao exame de bioimpedância elétrica, pois nestas condições os resultados podem apresentar variabilidade segundo a Sociedade Européia de Nutrição Parenteral e Enteral (KYLE et al, 2004).

Tabela 1 - Equações preditivas de massa magra.

	Fórmula	Idade
SEGAL et al, 1988	MM= 6,493 +0,4936 (E^2/Re) + 0,332(P) (M)	7-62
	MM= 5,091 +0,6483 (E^2/Re) + 0,169(P) (F)	

MM = massa magra; P= peso, E = estatura; Re = resistência; I = idade (anos); M= masculino; F= feminino

3.2.4 Dosagem de carnitina livre e total por espectrofotometria

3.2.4.1 Coleta da amostra

As amostras de sangue foram coletadas pela manhã 4 horas após desjejum padrão do HCFMRP. Considerando que muitos alimentos como carnes, produtos lácteos, aspargos e abacate contêm carnitina, desta maneira, seria necessário jejum longo, no entanto jejum prolongado, acima de 24 horas, pode causar aumento da acil carnitina (WAN; HUBBARD; 1998). Também deve se considerar que o jejum longo nestes pacientes é prejudicial aos mesmos. Desta maneira optou-se por padronizar o desjejum matinal e 4 horas após colher a amostra de sangue, para todos os pacientes controles e experimentais. O sangue que foi coletado em um tubo de 4,5 ml com K_3EDTA *vacutainer tube* (Becton e Dickimson,366536). O sangue foi centrifugado a 3000g por 10 minutos, e o plasma foi separado para estocar a –10 a – 20°C até o ensaio.

3.2.4.2 Preparo da amostra

O plasma (250 µL) foi desproteinizado com 2000µL de etanol, centrifugado a 3000 rpm durante 10 minutos, retirado o sobrenadante e repetido o processo mais 2 vezes para lavagem do resíduo com 500 µL. O sobrenadante foi evaporado em N_2 sem aquecimento. Para análise da amostra foram adicionados, 1ml de água destilada, 200 µL de tampão tris, 25 µL de DTNB, 50 µL de EDTA e 20 µL de acetil coenzima A. Homogeneizado (carnitina total foi necessário ainda a incubação com 83 µL de KOH a 1 M em 90º C durante 15 minutos e posterior neutralização com $HClO_4$,) foi feita a primeira leitura, após 5 minutos foi acrescentado a enzima carnitina acetiltransferase (CAT) e realizada a leitura após 30 minutos (XIA; FOLKERS, 1991).

3.2.4.2 Espectrofotometria

O espectrofotómetro é um aparelho que faz passar um feixe de luz monocromática através de uma solução, e mede a quantidade de luz que foi absorvida por essa solução. Usando um prisma o aparelho separa a luz em feixes com diferentes comprimentos de onda da luz branca. Pode-se assim fazer passar através da amostra um feixe de luz monocromática. O espectrofotômetro avalia a quantidade de luz que é absorvida a cada comprimento de onda. A figura 3 exemplifica o funcionamento de um espectrofotômetro (GORDON, 1995; REED et al, 1998).

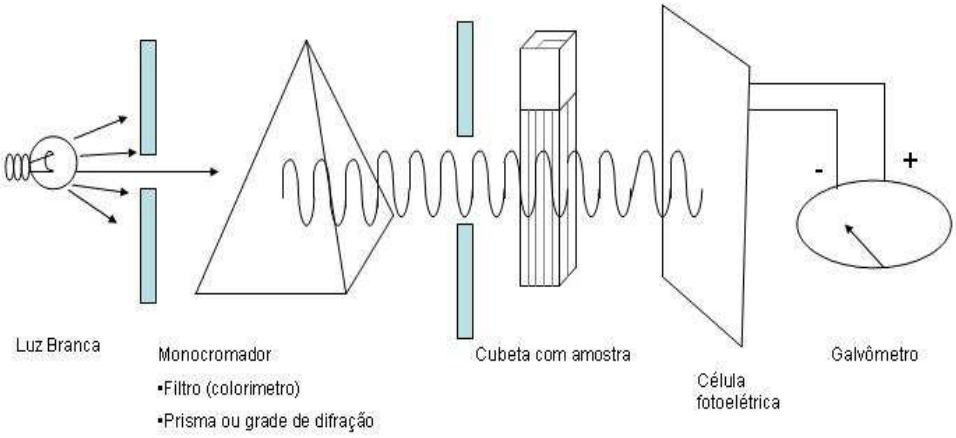


Figura 3 - Princípio de funcionamento do espectrofotômetro.

As diferentes substâncias têm diferentes padrões de absorção, a espectrofotometria permite, por exemplo, identificar substâncias com base no seu espectro. Permite também quantificá-las, uma vez que a quantidade de luz absorvida está relacionada com a concentração da substância (GORDON, 1995).

Em alguns casos a uma substância, quando alterada quimicamente, pode passar a apresentar um espectro de absorção diferente. É o caso da carnitina que de acordo com a reação de conversão da carnitina a acilcarnitina haverá a liberação de coenzima A que reagirá com o 5-thio-2-nitrobenzoato adicionado a amostra de sangue ou urina. No entanto, esta reação é lenta e no método específico de avaliação das carnitinas haverá a comparação entre o espectro (comprimento de onda 412nm) de absorção da amostra antes e depois da adição da enzima catalisadora da reação entre acetil coA e L-carnitina para a formação de acetilcarnitina (XIA; FOLKERS, 1991). Conforme o descrito na figura 4.

Verifica-se uma relação linear entre absorvância ou densidade ótica e concentração do composto que será analisado, e de uma relação logarítmica entre transmitância e concentração (lei de Lambert-Beer). A curva de calibração para carnitina na qual foram colocadas concentrações conhecidas de 10, 20, 30, 40, 50, 60 e 70 μM e feitas as leituras (figura 5). Os padrões de avaliação das concentrações plasmáticas de carnitina livre estão descritas na tabela 2.

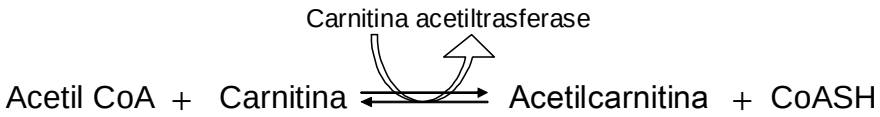


Figura 4 - Ação da enzima acetiltransferase no processo de formação de acetilcarnitina.

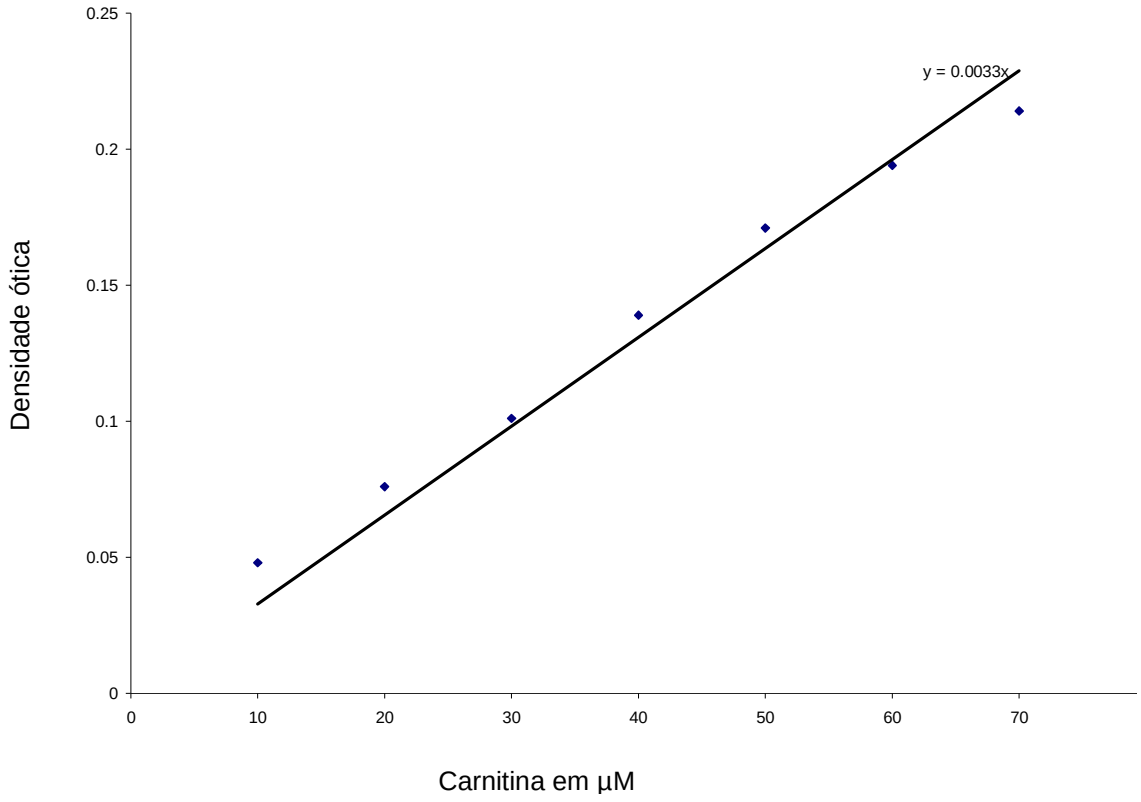


Figura 5 - Curva padrão da carnitina. (eixo x =concentrações das amostras em µM e eixo Y mudança da absorbância em comprimento de onda 412nm)

Tabela 2 - Concentrações normais de carnitina livre no plasma em (μM)

	Carnitina livre (μM)	
	deficiência	normalidade
Masculino	< 35	35- 67
Feminino	< 25	25- 55

Segundo Cruciani R et al. 2006

3.2.5 Gasto energético de repouso pela calorimetria indireta

Foi realizada, segundo descrito por Schutz, 1995, nos indivíduos após 12 h de jejum e 8h de sono, em temperatura ambiente e estado de alerta. A medida foi realizada pelo aparelho Sensor Calorimeter Medics Vmax 29® (Sensor Medics Corporation, Yorba Linda – Califórnia, USA), usando sistema *Canopy* até atingir o estado de equilíbrio, isto é, quando não houver alteração maior do que 5% nos valores obtidos durante 5 minutos consecutivos.

Para a calibração gasométrica, dois gases são usados: gás 1: 16% O_2, 3,80% CO_2 e gás 2: 26% O_2, 0% CO_2. A calibração volumétrica foi feita utilizando cilindro de calibração com capacidade para 3 litros. No momento da calibração o aparelho mede a pressão barométrica e a temperatura ambiente, para posteriormente converter os valores de ventilação em condições *STPD* (“Standard temperature pressure dry”) isto é, considera o ar seco, sem vapor d’água à temperatura de 0º Centígrados e 760 mmHg de pressão barométrica.

Para a estimativa de gasto energético o aparelho mede o volume de ar expirado, as frações inspiradas e expirada de oxigênio e de gás carbônico. O ar inspirado durante o exame foi ar ambiente que o indivíduo respira dentro de

uma campânula, nesta campânula o ar expirado pelo indivíduo é constantemente diluído com o ar do meio ambiente.

O calorímetro é capaz de medir em tempo pré-determinado (a cada dez, trinta ou sessenta segundos): volume minuto expirado (VE), que é igual ao volume corrente multiplicado pela freqüência respiratória. O volume corrente corresponde à quantidade de ar que entra e sai do pulmão a cada ciclo ventilatório. A unidade de VE é em litros por minuto. Fração de oxigênio no ar inspirado (FIO_2); fração de gás carbônico no ar inspirado ($FICO_2$); fração de oxigênio no ar expirado (FEO_2); fração de gás carbônico no ar expirado ($FECO_2$).

A partir destes valores são calculados os volumes de oxigênio consumido e gás carbônico produzido pelo indivíduo. Estes volumes foram aplicados na equação de WEIR, 1949 para determinação do gasto energético (quilocalorias por minuto).

3.2.6 Avaliação bioquímica

Foram utilizados os exames rotineiramente solicitados pelo serviço de gastrocirurgia do Departamento de Cirurgia da FMRP na avaliação pré-cirúrgica.

Os exames foram: albumina sérica (método automático colorimétrico, equipamento Cobas Integra 700® Roche Diagnostic System), proteína total (método automático colorimétrico, equipamento Cobas Integra 700® Roche Diagnostic System); hemograma.

3.2.6.1 Método de análise do nitrogênio urinário

Para determinação do nitrogênio urinário foi utilizado o método Kjeldahl. Neste método, o nitrogênio contido na amostra é transformado em amônia (NH_4) em meio ácido posteriormente é separado por destilação e finalmente dosado por titulação. Desta forma há a determinação do nitrogênio total da amostra, incluindo o nitrogênio protéico e outros compostos nitrogenados não protéicos, tais como aminas, amidas, aminoácidos e outros (AOAC, 1980)

A amostra utilizada para realização deste teste utiliza-se 100 µl de amostra que sofrerá digestão num balão de 50 ml, em aquecimento, com a adição de um 2 ml de ácido sulfúrico concentrado e 3 gotas de solução 5% de dióxido de selênio. Após a digestão completa a solução é destilada com água, NaOH 50% em excesso e recolhida em 5 mL de ácido bórico a 4% e 3 gotas de Mazuazaga (verde bromocresol e vermelho metila) como indicador da mudança de cor. O último passo é a titulação com ácido sulfúrica 0,1N até a mudança de cor. Anota-se o volume utilizado na titulação para o cálculo gramas de Nitrogênio (%) = (volume encontrado na titulação amostra – volume de titulação do branco) x F.C ÷ volume da amostra F.C: fator de cálculo (concentração de nitrogênio do sulfato de amônia em relação à concentração de ácido sulfúrico 0,01 N): 0,1574.

3.2.7 Aminoácidos plasmáticos

Todos os aminoácidos plasmáticos foram analisados utlizando o Kit EZ:Faast® que consiste de duas fases de extração dos aminoácidos, após a extração foi realizada a derivatização e análise por cromatográfia gasosa no aparelho Shimadzu® GC 17A.

3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram apresentados em valores de mediana e desvio padrão, e pela distribuição percentilar.

A análise estatística foi realizada por passos, sendo o primeiro passo a análise de normalidade com a utilização do teste Kolmogorov - Smirnov dos dados obtidos.

As comparações dos valores obtidos para os quatro grupos estudados foram realizadas com a análise de variância ANOVA e o teste paramétrico de Tukey ou o teste Kuskal- Wallis e Dull para as avaliações de peso e carnitina hidrolisada.

Na realização das correlações, utilizou-se o coeficiente de correlação paramétrico de Pearson, quando se analisou a correlação entre carnitina e peso corpóreo foi utilizado o coeficiente de correlação não paramétrico de Spearman. Foi considerada significância estatística $p < 0,05$ (GUIMARÃES & CABRAL, 1997).

4 RESULTADOS

Neste estudo foram avaliadas 58 pessoas sendo 31% do sexo feminino e 69% do sexo masculino. O grupo dos pacientes com câncer teve 30% dos pacientes diagnosticados com câncer de esôfago e o restante com câncer gástrico. Os pacientes do grupo de obesos estavam em acompanhamento clínico para realização da cirurgia de redução do estômago. Conforme o esperado e o planejado houve diferença de idade entre os grupos (tabela 3).

O consumo alimentar foi calculado a partir do recordatório 24 horas, na figura 6 observa-se a distribuição de macronutrientes considerando o valor energético consumido. O grupo obeso apresenta um consumo percentual de lipídeos superior aos demais grupos. A tabela 4 descreve que o consumo absoluto de gorduras e de proteínas é significativamente maior nos obesos quando comparado ao grupo câncer. Não foram evidenciadas diferenças entre os demais grupos.

A composição corporal, assim como peso e índice de massa corpórea em todos os grupos foram diferentes do grupo de obesos (tabelas 3 e 5). Os indivíduos do grupo com câncer apresentaram percentual de gordura significativamente menor que o grupo de indivíduos saudáveis mesmo sem apresentar diferença com relação ao peso corpóreo e o respectivo índice de massa corporal. Não foi observada diferença significativa para o ângulo de fase, no entanto quando calculado valor de impedância todos os grupos foram significativamente diferentes do grupo obeso. Para avaliação da composição corporal dos pacientes do grupo obeso as medidas de dobras cutâneas foram desconsideradas devido às medidas serem superiores à amplitude do compasso que é de 60 mm. As medidas de circunferência abdominal foram

inferiores a 88 cm para as mulheres e inferiores a 102 cm para os homens nos grupos saudáveis, enterectomizados e câncer e superiores aos valores citados acima para mulheres e homens respectivamente no grupo obeso.

Outra variável que apresentou diferença importante foi o gasto energético de repouso (GER) observado na tabela 6, principalmente quando avaliado segundo o peso corporal do indivíduo.

Considerando que o objetivo principal deste estudo foi a avaliação dos níveis de carnitina a tabela 7 e a figura 7 descrevem situações semelhantes, visto que quando avaliamos os níveis de carnitina livre entre os grupos observa-se que existem diferenças de concentração deste nutriente no plasma do grupo com câncer quando comparados aos grupos saudável e obeso, embora no grupo obeso existam 31,3% dos indivíduos com deficiência da mesma considerando os padrões de normalidade sugeridos por Cruciani et al (2006).

Para avaliação das possíveis fontes de carnitina é importante considerar que esta pode ser consumida ou sintetizada a partir da metionina e da lisina pelo fígado. Por este motivo realizou-se a dosagem dos aminoácidos plasmáticos nos voluntários deste estudo, descritas na tabela 8. Não foram encontradas diferenças significativas nas concentrações dos aminoácidos citados acima.

No entanto, observou-se que houve diferença entre as concentrações de glicina e ácido glutâmico no plasma dos indivíduos enterectomizados quando comparados aos demais grupos.

Quando avaliados os níveis de carnitina livre plasmática as variáveis: peso, massa gorda, gasto energético de repouso (GER), ingestão calórica

diária, ingestão protéica por peso corpóreo e os níveis plasmáticos de lisina e metiona, observou-se que o GER dos pacientes com câncer apresenta correlação com os níveis plasmáticos de carnitina livre. Já a ingestão protéica ($g.kg.dia^{-1}$) tem correlação com a carnitina plasmática de todos os indivíduos exceto com os pertencentes ao grupo obeso (Tabela 9).

Num segundo momento os indivíduos desta pesquisa foram redistribuídos em dois novos grupos e o critério de distribuição foram os níveis de carnitina livre plasmática l. Agrupou-se 25% da amostra que apresentou os menores que o primeiro quartil e os 25% da amostra que apresentaram valores maiores que o terceiro quartil de acordo com os níveis de concentração plasmática de carnitina livre. As figuras 9 e 10 descrevem a distribuição de acordo com o diagnóstico clínico e o sexo. Observa-se que a maioria dos pacientes integrantes do quartil inferior pertencia anteriormente ao grupo câncer e são do sexo masculino.

Tabela 3 – Descrição das características dos grupos estudados

Grupos	Obeso		Enterectomizados		Saudáveis		Câncer	
Amostra (n)	16		6		12		24	
Sexo (F/M)	8/8		2/4		8/4		4/20	
	Média (DP)							
Idade (anos)	41.7	±10.8 [b,d]	48.0	±6.2 [d]	27.0	±4.4 [a,d]	57.0	±15.4 [a,b,c]
Peso atual (kg)	159.8	±28.6 [b,c,d]	47.7	±9.4 [a]	62.7	±8.0 [a]	53.7	±8.9 [a]
Estatura (cm)	166.0	± 0.1	163.0	±0.0	170.0	±0.1	165.0	±0.1
IMC ($kg.m^{-2}$)	57.6	±9.0 [b,c,d]	18.1	±4.0 [a]	21.8	±1.8 [a]	19.8	±3.4 [a]

[a] apresentou diferença estatística ($p< 0,05$) quando comparado ao grupo obeso
[b] apresentou diferença estatística ($p< 0,05$) quando comparado ao grupo saudáveis
[c] apresentou diferença estatística ($p< 0,05$) quando comparado ao grupo enterectomizados
[d] apresentou diferença estatística ($p< 0,05$) quando comparado ao grupo câncer

Tabela 4 – Consumo alimentar de macronutrientes entre os grupos estudados

Grupos	Obeso		Enterectomizados		Saudáveis		Câncer	
			Média (DP)					
Energia (kcal.kg^{-1}.dia^{-1})	18.8	±14.8[c]	40.1	±18.8 [a]	28.6	±4.4	29.9	±16.6
Proteína (kcal.kg^{-1}.dia^{-1})	0.9	±0.6	1.4	±0.3	1.4	±0.5	1.1	±0.5
Energia (kcal.dia^{-1})	3314.0	±3283.3	1854.0	±441.8	1783.0	±604.3	1629.0	±972.2
Carboidrato (g.dia^{-1})	362.3	±333.6	286.6	±91.4	229.9	±58.8	217.2	±117.2
Proteína (g.dia^{-1})	152.6	±130.2[d]	67.5	±18.9	90.5	±41.8	58.5	±29.4 [a]
Lipideos (g.dia^{-1})	129.8	±138.7[d]	48.7	±10.9	55.9	±33.1	58.9	±49.9 [a]

[a] apresentou diferença estatística (p< 0,05) quando comparado ao grupo obeso
[b] apresentou diferença estatística (p< 0,05) quando comparado ao grupo saudáveis
[c] apresentou diferença estatística (p< 0,05) quando comparado ao grupo enterectomizados
[d] apresentou diferença estatística (p< 0,05) quando comparado ao grupo câncer

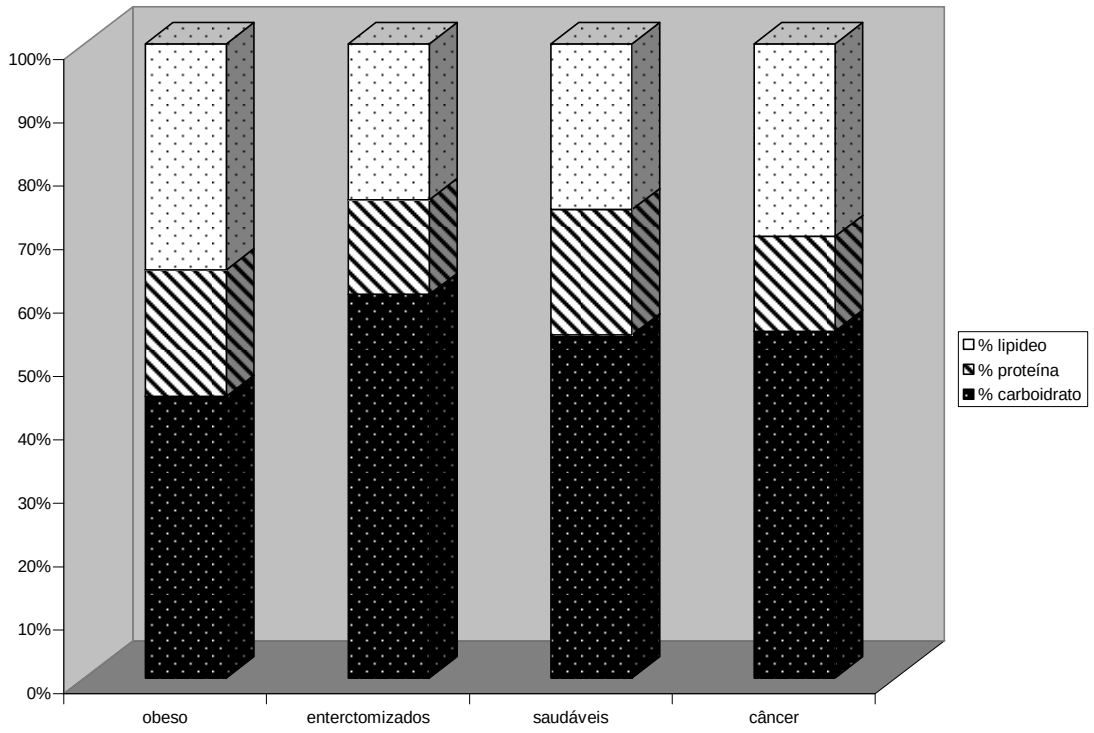


Figura 6 – Distribuição percentual dos macronutrientes em relação ao valor energético total da dieta consumida.

Tabela 5 – Avaliação da composição corporal de acordo com a impedância bioelétrica.

Grupos	Obeso		Enterectomizados		Saudáveis		Câncer	
			Média (DP)					
Resistência	394.0	±82.7 [b,c,d]	615.0	±196.4 [a]	658.0	±69.0 [a]	601.0	±78.6 [a]
Reactância	40.0	±9.5 [b,d]	45.0	±5.1 [b,d]	67.0	±5.9 [a,c]	58.0	±14.5 [a]
Ângulo de fase	5.88	±1.0	4.85	±1.55	5.9	±0.6	5.1	±1.4
Impedância	405	±88 [b,c,d]	551	±188 [a]	656	±71 [a]	634	±96 [a]
Massa gorda (%)	46.5	±7.5 [b,c,d]	13.5	±11.3 [a]	26.1	±5.5 [a,d]	15.8	±7.7 [a,b]

[a] apresentou diferença estatística (p< 0,05) quando comparado ao grupo obeso
[b] apresentou diferença estatística (p< 0,05) quando comparado ao grupo saudáveis
[c] apresentou diferença estatística (p< 0,05) quando comparado ao grupo enterectomizados
[d] apresentou diferença estatística (p< 0,05) quando comparado ao grupo câncer

Tabela 6 – Avaliação do gasto energético de repouso (GER) por meio da calorimetria indireta.

Grupos	Obeso		Enterectomizados		Saudáveis		Câncer	
			Média (DP)					
GER (kcal.dia^{-1})	2643.0	±489.5 [b,c,d]	1525.0	±214.8 [a]	1588.0	±210.2 [a]	1378.0	±226.9 [a]
GER (kcal.kg^{-1}.dia^{-1})	17.0	±2.0 [b,c,d]	37.0	±5.0 [b,a,d]	26.0	±2.6 [a,c]	26.0	±3.3 [a,c]
Albumina (g.dl^{-1})	3.9	±0.3 [c]	3.3	±0.6 [b,a,d]	4.2	±0.2 [c]	3.9	±0.5 [c]

[a] apresentou diferença estatística (p< 0,05) quando comparado ao grupo obeso
[b] apresentou diferença estatística (p< 0,05) quando comparado ao grupo saudáveis
[c] apresentou diferença estatística (p< 0,05) quando comparado ao grupo enterectomizados
[d] apresentou diferença estatística (p< 0,05) quando comparado ao grupo câncer

Tabela 7 – Carnitina plasmática e urinária nos grupos avaliados.

Grupos	Obeso		Enterectomizados		Saudáveis		Câncer	
			Média (DP)					
			Carnitina plasmática (µM)					
Hidrolisada	32.6	±16.0	32.0	±11.7	35.8	±13.4	33.0	±16.3
Livre	48.2	±22.3[d]	40.0	±16.7	43.6	±23.7 [d]	27.5	±7.7
Total	80.8	±35.3	71.9	±27.6	78.5	±29.2	60.6	±18.8
			Carnitina urinária (µM)					
Hidrolisada	55.4	±71.2	42.9	±38.5	29.0	±41.7	64.1	±89.5
Livre	35.4	±43.1	38.5	±36.8	49.8	±39.7	65.8	±104.7
Total	96.9	±113.4	81.4	±66.8	78.8	±73.1	124.3	±184.5

[d] apresentou diferença estatística (p< 0,05) quando comparado ao grupo câncer
Não houveram diferenças nas excreções de carnitina pela urina

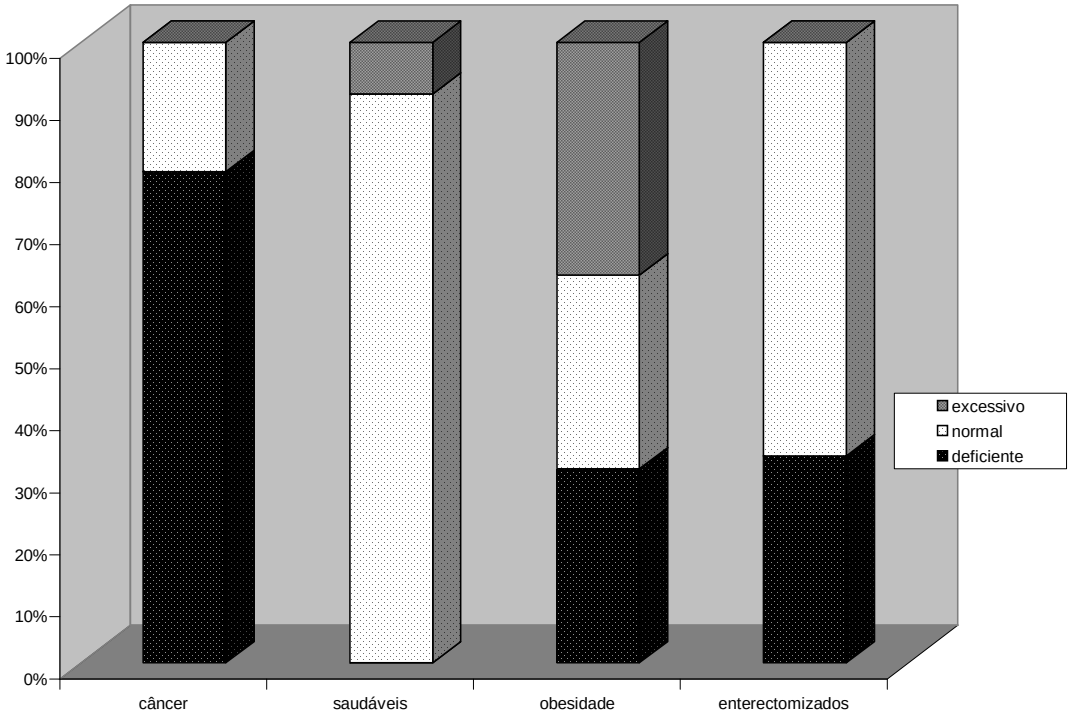


Figura 7 – Classificação dos níveis de carnitina livre plasmática (µM) nos grupos estudados.

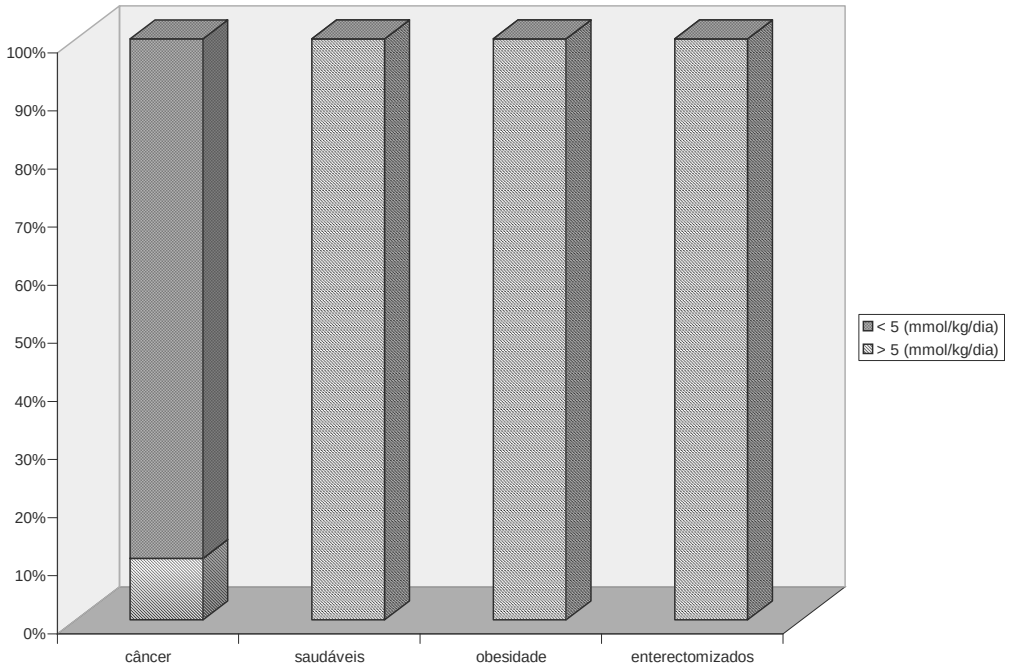


Figura 8 - Distribuição percentual dos grupos estudados segundo a excreção média de carnitina urinária: 5mmol.kg^{-1}.dia^{-1} Bremer et al, 1983

Tabela 8 - Concentração de aminoácidos plasmáticos (µmol/L) nos grupos estudados.

Grupos	Obeso		Enterectomizados		Saudáveis		Câncer	
	Média (DP)							
Alanina	416.2	±82.6	387.1	±58.9	387.4	±123.7	422.6	±103.5
Glicina	296.0	±114.2[c]	479.6	±186.5 [a,b,d]	278.4	±107.0[c]	307.6	±70.1[c]
Ac.AminibutiricoGlicina	38.9	±9.9	32.2	±15.1	32.7	±19.6	31.3	±21.6
Valina	214.5	±29.1	187.7	±54.5	192.1	±45.2	194.1	±59.3
Leucina	127.1	±29.0	106.9	±26.2	107.5	±29.9	115.8	±38.2
Isoleucia	63.4	±15.8	66.8	±17.7	53.8	±19.9	62.3	±17.7
Teonina	160.5	±30.0	169.6	±65.4	184.1	±42.4	159.4	±43.2
Serina	171.1	±44.7	167.7	±32.0	156.0	±44.8	146.8	±46.8
Prolina	294.7	±52.6	434.5	±211.5	274.9	±148.4	332.6	±95.6
(ASN)	74.4	±35.6	116.6	±49.8	93.0	±51.5	94.4	±42.5
Asparagina	10.3	±12.2	9.7	±10.8	13.5	±8.8	17.3	±23.4
Metionina	21.3	±6.7	30.1	±11.6	19.6	±7.4	27.6	±23.9
Hidroxiplolina	32.1	±10.7	38.4	±10.8	29.3	±13.9	37.2	±13.7
Acido Glutamico	168.2	±56.1 [c]	359.8	±142.5 [a,b,d]	130.7	±31.5[c]	174.3	±80.6[c]
Fenilalanina	59.8	±10.5	74.8	±24.9	55.0	±8.3	61.4	±19.5
a-aminoadipico	14.8	±7.7	19.6	±7.7	11.7	±6.6	17.2	±8.5
Glutamina	33.2	±13.4	48.8	±37.6	43.3	±18.2	45.5	±20.3
Glicil-prolina	82.6	±34.0	82.2	±35.0	94.3	±26.3	78.3	±31.7
Lisina	134.3	±51.8	127.9	±59.5	146.6	±42.7	119.9	±51.9
Histidina	20.7	±6.4	38.8	±18.6	38.8	±56.5	18.66	±12

[a] apresentou diferença estatística (p< 0,05) quando comparado ao grupo obeso
[b] apresentou diferença estatística (p< 0,05) quando comparado ao grupo saudáveis
[c] apresentou diferença estatística (p< 0,05) quando comparado ao grupo enterectomizados
[d] apresentou diferença estatística (p< 0,05) quando comparado ao grupo câncer

Tabela 9 – Correlação (r) entre medidas antropométricas, composição corporal, ingestão dietética e níveis plasmáticos de lisina e metionina com níveis plasmáticos de carnitina livre nos grupos estudados.

Grupos	Cancer	Saudáveis	enterectomizados	obeso
Peso (kg)	0.263	0.440	0.317	0.261
Massa gorda (%)	0.072	0.221	0.523	0.213
GER (kcal.dia^{-1})	0.248	0.706[e]	0.204	0.042
Ingetão calórica (kcal.dia^{-1})	0.421 [e]	0.538	0.668	0.288
Ingestão proteica (g.kg.dia^{-1})	0.416 [e]	0.743 [e]	0.003 [e]	0.385
Metionina (µmol.L^{-1})	0.010	0.129	0.311	0.045
Lisina (µmol.L^{-1})	0.159	0.195 [e]	0.708	0.204

[e] apresenta significância estatística $p < 0.05$

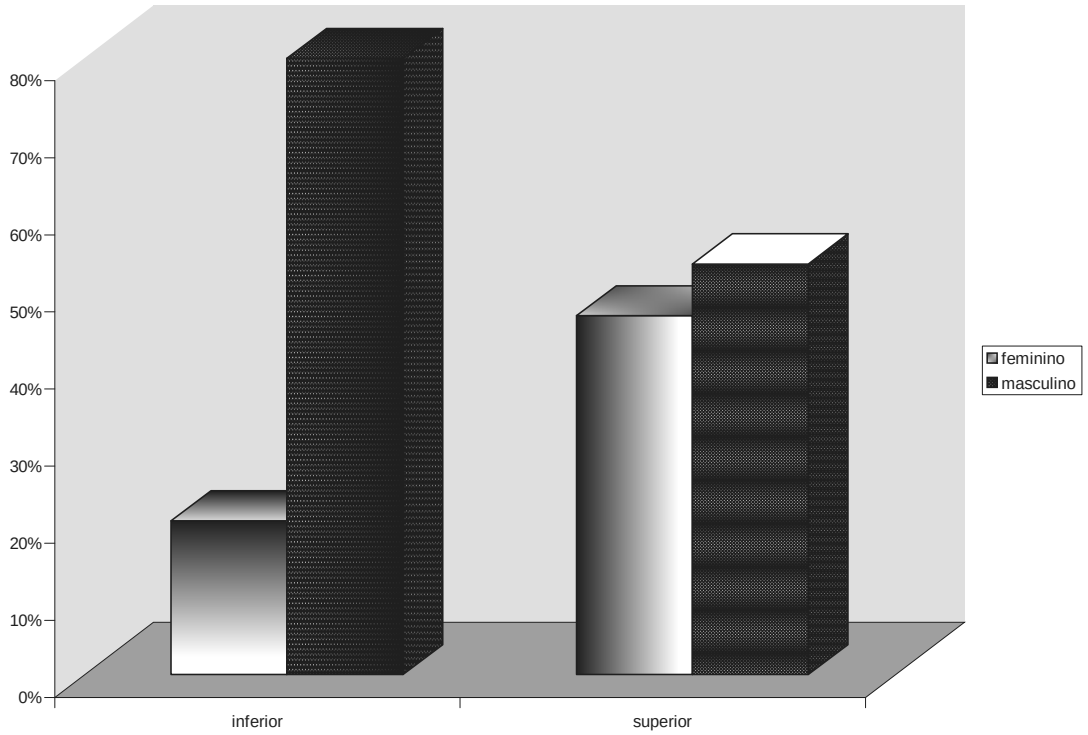


Figura 9 - Distribuição segundo os sexos para os quartis inferior e superior de concentração de carnitina livre plasmática.

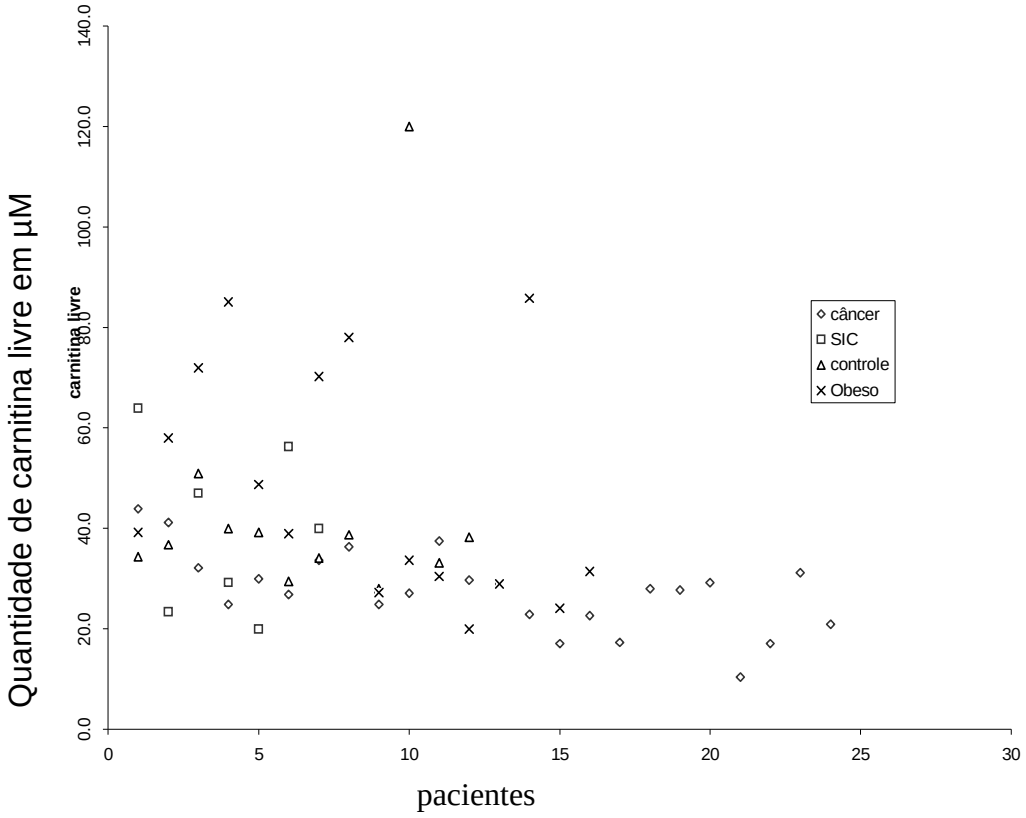


Figura 10 – Distribuição dos indivíduos segundo grupos na classificação pela concentração de carnitina livre plasmática (quartil inferior igual a < 27 µM) e quartil superior igual a > 40 µM).

Tabela 10 - Características da amostra, avaliados os identificados como menores que primeiro (Q1) e maiores que terceiro quartis (Q3), de acordo com a concentração plasmática de carnitina livre, respectivamente quartis inferior e superior, independente do grupo inicial a que pertencia o sujeito do experimento.

Grupos	Q1 < 27 µM		Q3 > 40 µM	
	Média (DP)			
Idade (anos)	51.3	±17.5	40.5	±13.4
Peso atual (kg)	72.0	±42.8	100.6	±50.7
Estatura (m)	1.7	±0.1	1.7	±0.1
IMC ($kg.m^{-2}$)	26.7	±16.9	35.4	±17.7
Resistência	512.1	±118.3	524.5	±169.8
Reactância	49.5	±13.9	47.9	±13.5
Massa gorda (%)[E]	19.1	±16.1	33.4	±14.1
GER ($kcal.kg^{-1}.dia^{-1}$)	19.2	±10.9	24.5	±7.1
GER ($kcal..dia^{-1}$)	1505.8	±51.4	2129.4	±625.9
Albumina ($g.dl^{-1}$)	3.8	±0.7	3.9	±0.4
Carnitina plasmática (µM)				
Hidrolisada [E]	29.8	±18.1	44.1	±11.4
Livre [E]	21.3	±4.3	64.1	±21.0
Total [E]	51.1	±18.1	107.5	±24.6
Carnitina urinária (µM)				
Hidrolisada	30.0	±30.7	65.9	±72.2
Livre [E]	18.6	±23.1	56.5	±42.7
Total [E]	48.5	±49.6	122.4	±106.8
Nitrogênio urinário (g/L)	5.5	±1.5	8.5	±4.1
Metionina (µmol/L)	32.0	±28.7	20.8	±7.6
Lisina (µmol/L)	125.6	±46.6	136.8	±46.6
Energia ($kcal.kg^{-1}.dia^{-1}$)	29.5	±19.1	23.0	±10.6
Proteína ($g.dia^{-1}$)	1.1	±0.6	1.0	±0.5
Energia ($kcal.dia^{-1}$)	2024.2	±1195.3	1953.5	±734.3
Carboidrato ($g.dia^{-1}$)	254.8	±132.4)	257.5	±109.8
Proteína ($g.dia^{-1}$)	82.1	±61.3	85.1	±44.3
Lipideos ($g.dia^{-1}$)	75.5	±61.1	64.7	±30.3

[E] apresentaram diferença significativa $p < 0.05$.

5 DISCUSSÃO

Os principais resultados encontrados no presente trabalho, foram resumidamente os seguintes: os pacientes com câncer apresentaram deficiência de carnitina, menor reserva adiposa, não apresentaram alterações no gasto energético de repouso, ingestão alimentar e aminoácidos plasmáticos. Para se explicar estes resultados, é necessário, considerar as alterações metabólicas ocorridas neste estado clínico, como: a modificação da fonte energéticas pela célula sadia (GRAMIGNANO et al, 2006), aumento da lipólise pela presença do fator mobilização da gordura (HIRAI et al, 1998).

O metabolismo das proteínas também fica alterado neste pacientes, havendo o aumento da degradação das proteínas miofibrilares e liberação de aminoácidos para o fígado induzindo ao catabolismo protéico. Estes fatores metabólicos refletirão em alterações da composição corporal. No entanto, na caquexia a massa visceral é relativamente preservada (GORDON et al, 2005), fato este, que explica a manutenção da albumina plasmática nos pacientes oncológicos, avaliados neste estudo, sendo que os valores encontrados para a mesma não foi diferente dos demais grupos.

As alterações no metabolismo energético levaram a escolha de grupos diferentes para este trabalho, pois se esperava diferença no consumo alimentar, composição corporal e gasto energético de repouso de tais grupos. Como descrito nos resultados encontramos diferenças no gasto de energia diária pelos indivíduos estudados, como esperado apresentou-se significativamente maior para os indivíduos do grupo obeso.

O valor encontrado de consumo energético para pacientes com câncer se assemelhou à literatura (WALLENGREN et al ,2005) no qual foi avaliado o

consumo dietético de indivíduos com tumores em regiões variadas sendo 29,9 $kcal.kg^{-1}.dia^{-1}$ e 26,7 $kcal.kg^{-1}.dia^{-1}$ respectivamente.

A distribuição de macronutrientes na dieta esteve semelhante às recomendações quando avaliado o grupo de pacientes com câncer e diferente da descrita na literatura por Wallengren et al (2005) que descreveram uma dieta hiperlipídica, hipoglicídica e hiperproteica nesta população. Quando comparados ao grupo saudáveis observamos que o grupo câncer apresentou consumo mais elevado de gorduras e menor de proteínas. Já o grupo obeso apresentou a dieta hiperlipídica e hiperproteica quando comparado às recomendações. Embora haja tal diferença quando avaliados o consumo de proteínas por peso corpóreo não foram evidenciadas diferenças estatísticas entre os grupos.

Esperava-se que a ingestão alimentar estivesse diminuída para os pacientes com câncer de estômago e esôfago já que dentre os sintomas desta doença destacam-se: vômitos, aversões alimentares e disfagia. Além disso, a anorexia está presente em 50% dos pacientes com câncer (PISTONE et al, 2003).

Estudos dietéticos realizados em pacientes com câncer mostram ingestão energética significativamente menor naqueles pacientes com caquexia associada quando comparados aos que não apresentam caquexia (BRUERA et al, 1984). No entanto quando avaliada a ingestão calórica em relação ao peso corpóreo Grosvenor et al (1989) não encontrou diferença significativa entre pacientes com câncer com e sem história de perda de peso. Giacosa et al (1996), encontrou diferença significativa entre pacientes com câncer e o grupo controle. Os dados encontrados neste trabalho quando comparados grupo

saudáveis e câncer não apresentaram diferença significativa. No entanto, os grupos enterectomizados e obeso foram estatisticamente diferentes.

Estudo realizado por Taphaichitr & Pakpeanktvatana (2001) demonstrou que quando se oferece quantidades suficientes de proteína e calorias para indivíduos saudáveis não há modificação na excreção de carnitina urinária. E na presença de estresse metabólico há a necessidade de mobilizar mais carnitina para a oxidação de ácidos graxos levando ao aumento da excreção urinária. Considerando apenas estas duas informações poderíamos concluir que a excreção de carnitina urinária seria superior nos pacientes com câncer. Mas observamos o inverso, cerca de 90% apresentaram excreção inferior à descrita na literatura. Este mesmo autor explica as possíveis causas de tal evento, a baixa ingestão: protéica e de carnitina, além da deficiência da mesma pela biossíntese insuficiente.

A presença da deficiência sérica da carnitina livre, em aproximadamente 80% dos pacientes com câncer, teve correlação importante com o consumo protéico, assim como, o consumo calórico total diário.

Outra tentativa para explicar a perda de peso no câncer é a hipótese que o gasto energético de repouso esteja aumentado. Neste trabalho, quando avaliados o gasto energético de repouso em relação ao peso corpóreo, foi observado que os pacientes do grupo obeso apresentam o gasto calórico significativamente inferior aos demais grupos. Tal fato pode estar relacionado com a composição corporal, a literatura afirma que o gasto energético dos tecidos: muscular e adiposo são diferentes; sendo que o segundo apresenta-se com menor atividade metabólica em relação ao primeiro. A amostra de obesos deste estudo apresentou o percentual de gordura médio muito acima das

recomendadas para indivíduos saudáveis. Já o grupo de pacientes enterectomizados que apresentou o maior gasto energético em relação ao peso tem a composição corpórea inversa ao grupo de obesos sendo a média inferior aos descritos na literatura para indivíduos saudáveis.

Embora muito discutido na descrição das características dos pacientes oncológicos e citado como possível causa da subnutrição nestes, o gasto energético de repouso está estimado como cerca de 9% superior aos indivíduos normais (GUPTA, 2003); neste estudo o gasto energético de repouso do grupo câncer não apresentou diferença quando comparados aos indivíduos saudáveis. Tal resultado também foi encontrado por Giacosa et al (1996), no qual, o gasto energético de repouso do grupo controle e câncer foram 1456 ± 157 $kcal.dia^{-1}$ e 1353 ± 210 $kcal.dia^{-1}$. No presente trabalho encontramos o gasto energético de repouso ($kcal.kg^{-1}.dia^{-1}$) de 26 ±3,3 $kcal.kg^{-1}.dia^{-1}$ e semelhante a literatura (HANSELL, 1986) 24 ± 0.4 $kcal.kg^{-1}.dia^{-1}$ .Reeves et al (2006) também não encontrou aumento no gasto energético de pacientes com câncer gástrico.

No estudo realizado por Giacosa et al (1996) os valores encontrados para resistência e reactância apresentaram diferença significativa entre os indivíduos saudáveis e os portadores de câncer. Os indivíduos enterectomizados e obesos apresentaram a reactância significativamente menor que os saudáveis e com câncer. Avaliando apenas os valores referentes a impedância bioelétrica realizada nos pacientes com câncer, observamos que os valores médios de resistência (533) e reactância (44) são diferentes dos encontrados no estudo de Toso et al (2003), no entanto o valor do ângulo de fase é semelhante (4,8), sendo ambos significativamente menores que relatada

por Barbosa- Silva et al (2005), que descreve valores de médios de 6,9 para a população saudável. O ângulo de fase é descrito como um fator prognóstico na avaliação do estado clínico do paciente.

Juntamente com a composição corporal é importante considerar a perda de peso, que embora tenha sido presente em todos os pacientes com câncer a mesma não fica evidenciada quando avaliamos este grupo em relação ao índice de massa corporal, que se mantém na normalidade e não apresentou diferença significativa entre os pacientes oncológicos e saudáveis. Este resultado também foi encontrado por um estudo de triagem realizado na Holanda (SHUEREN et al, 2005). A perda de peso como um todo dificulta a avaliação da perda de massa magra, no entanto Pistone et al (2003) refere-se a níveis baixos de carnitina sérica estarem associados a sarcopenia e também a fadiga física e mental de pacientes com câncer.

Sendo que a presença de excesso de gordura corporal protege e pode levar a relativa preservação de massa magra (BRIET et al, 2003). A mudança epidemiológica com o aumento da prevalência da obesidade na população mundial dificulta a análise e a identificação da desnutrição no ambiente hospitalar baseando-se no cálculo do índice de massa corporal. A avaliação nutricional de pacientes internados realizada num hospital de Campinas –SP encontrou resultados semelhantes quando avaliado o estado nutricional dos pacientes oncológicos internados para procedimento cirúrgico pelo índice de massa corporal, sendo que a maioria encontrava-se eutrófica considerando este parâmetro (LEANDRO-MERHI et al, 2007). Nestes casos, a perda de peso é o indicador mais sensível da desnutrição nos pacientes com câncer, neste estudo 100% destes pacientes apresentaram perda de peso superior a 10% em

6 meses. Um estudo conduzido por Chate (2006), revelou que a perda de peso está relacionado com a perda de apetite em 56%, saciedade precoce 42%, náuseas e disfagia em 46 e 42% dos casos respectivamente.

O catabolismo muscular, induzido pelo metabolismo alterado no câncer, leva a diminuição da glutamina plasmática e elevação dos níveis de glutamato circulantes, estas alterações são encontradas principalmente em pacientes com câncer e com a síndrome da imunodeficiência adquirida. Associando estes resultados aos encontrados na avaliação da composição corporal encontrou-se padrão semelhante tanto para os pacientes com câncer quanto os enterectomizados.

Os pacientes com câncer frequentemente apresentam diminuição na ingestão calórica e aumento nos requerimentos energéticos, além do consumo de drogas que interferem na absorção, síntese e excreção da carnitina, levando a deficiência sérica da mesma. Dodson et al (1989) observaram um decréscimo nos níveis de carnitina em 23 pacientes com câncer em várias localizações. Vinci et al (2005) encontraram níveis séricos de carnitina livre para pacientes com câncer 33,7 µM e 41,9 µM para os saudáveis sem diferença significativa. No entanto quando classificamos os níveis de carnitina livre segundo a classificação sugerida por Cruciani et al, (2006) observou-se alta incidência de deficiência (80%) no grupo com câncer. Associando este dado à excreção urinária diminuída concluímos que a deficiência está presente.

Nos grupos obesos e enterectomizados encontramos cerca de 30% dos pacientes com deficiência de carnitina, quando avaliados os níveis plasmáticos. No entanto, a excreção urinária de carnitina nestes grupos teve comportamento inverso ao grupo câncer. As perdas urinárias nestes grupos foram superiores a

excreção urinária média descrita na literatura. Estes dois fatores, baixos níveis plasmáticos e alta excreção urinária, podem ser interpretados como a utilização excessiva deste nutriente pela mitocôndria para geração de energia no período de jejum de 4 horas padronizado para a coleta da amostra.

No estudo de Malaguarnera et al (2006) resultados semelhantes foram encontrados, e estes autores sugerem que tal evento esteja relacionado com a caquexia. Além disso, outra hipótese é que as baixas concentrações de carnitina livre no sangue estariam relacionadas à: baixa ingestão de carnitina e seus precursores L-lisina e L-metionina. Neste estudo foram avaliados os níveis de aminoácidos circulantes e estes citados acima não apresentaram diferença significativa entre os grupos além de se assemelharem aos valores encontrados na literatura para pacientes saudáveis, L- metionina: 26,4 e 20,2 µM e L-lisina: 182 e 184 nos trabalhos de Mardini et al (2006) e Chuang et al (2006). E quando estes aminoácidos foram avaliados em relação à carnitina livre sérica não foram encontradas correlações.

Outra hipótese levantada pelo estudo de Malaguarera et al (2006) seria a diminuição da carnitina livre sérica pela menor biossíntese da mesma. Esta inibição estaria relacionada com os mecanismos da caquexia induzidos pelas citocinas circulantes no paciente com câncer.

Acredita-se que os baixos níveis de carnitina livre circulantes contribuam para a progressão da caquexia no câncer. Este nutriente está envolvido na proteção das funções mitocondriais, fato este demonstrado por Chan et al, (2005) que perceberam que a L-carnitina inibe lesões neoplásicas e a hepatocarcinogênese nos estudos experimentais.

Além da participação no metabolismo energético a carnitina também tem funções antioxidantes na membrana celular. Sabe-se que o paciente com câncer apresenta vários mecanismos que podem levar ao aumento do estresse oxidativo, dentre eles estão às alterações no metabolismo energético e os mecanismos inespecíficos de ativação do sistema imune com a produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias que levam a formação de espécies reativas de oxigênio. Além do uso de drogas anti-neoplásicas que também contribuem para a produção de radicais livres (Gramignano et al, 2006).

6 CONCLUSÕES

Pacientes com câncer de esôfago e estômago pré- cirurgia apresentam deficiência de carnitina;

Estes mantém gasto energético de repouso, ingestão calórica e proteica semelhantes aos indivíduos saudáveis;

Os níveis de carnitina plasmática livre apresentam correlação com a ingestão protéica e calórica.

REFERÊNCIAS

AOAC. Official Methods of Analisys. Association of Official Analytcal Chemists. Washinton DC, USA. 13th ed, 1980.

Arenas J, Rubio JC, Martin MA, Campos Y. Biological roles of L-carnitine in perinatal metabolism. Early Hum Devel 1998; 53: S43-S50.

Barbosa-Silva MCG; Barros AJD, Wang J, Heymsfield SB, Pierson Jr RN. Biolectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. Am J Clin Nutr 2005 82: 49-52

Baumgartner R; Chumlea WC; Roche AF. Estimation of body composition from bioeletric impedance of body segments. Am J Clin Nutr 1989,50: 221-216.

Borum PR. In: Arenas J, Rubio JC, Martin MA, Campos Y. Biological roles of L-carnitine in perinatal metabolism. Early Hum Devel 1998; 53: S43-S50.

Bosaeus I, Daneryd P, Lundholm K. Dietary intake, resting energy expenditure, weith loss and survival in cancer patients. J Nutr 2002, 132: 3465S -66S

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Básica a Saúde. INCA. Estimativa 2006: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro INCA, 2005.

Brass EP. Supplemental carnitine and exercise. Am J Clin Nutr 2000, 72: S618-23.

Braunschweig CA. Creating a clinical nutrition registry prospects, problems and preliminary results. J Am Diet Assoc 1999; 99:467-70.

Bremer J. Carnitine precursors in the rat. Biochim Biophys Acta 1962; 57: 327-335.

Bremer J. Carnitine metabolism functions. Physiol Rev 1983; 63: 1420-80

Briet F, Twomey C, Jeejeebhoy KN. Relationship between metabolism and peripheral blood mononuclear rcell mitochondrial complex I activy before and after a short –term refeeding in weigth losing cancer patients. Clin Nutr 2003. 22; 247-53.

Brodie D; Moscrip V; Hutcmeon R. Body composition measurement: a review of hidrodensitometry, anthropometry and impedance methods. Nutrition 1998, 14: 296 - 310.

Brooks DE, Mcintosh JEA. Turnover of carnitine by rat tissue. Biochem J 1975 148: 439-45.

Broquist HP, Borum PR. Carnitine biosynthesis: nutritional implications. Adv Nutr Res 1982; 4: 181-204.

Bruera E, Carraro S, Roca E, Cedaro L, Chacon R. Association between malnutrition and caloric intake, emesis, psycological depression, glucose taste and tumor mass. Cancer Treat Rep 1984; 68: 873.

Carlin JE, Reddan WG, Sanjak M, Hodach R. Carnitine metabolism during prolonged exercise and recovery in humans. Eur J Appl Physiol 1986; 61:1275-78.

Cederblad G. Plasma carnitine and body composition. Clin Chim Acta 1976; 67; 207-12.

Cerretelli P, Marconi C. L-carnitine supplementation in humans. The effect on physical performance. Int J Sports Med 1990; 11: 1-14.

Chate AA, A pilot audit of weight loss in upper gastrointestinal oncology outpatients. J Hum Nutr Diet 2006; 19: 447-450.

Chang B, Nishikawa M, Nishiguchi S, et al. L- carnitine inhibits hepatocarcinoma via protection of mitochondria. Int J Cancer 2005, 113: 719 – 29.

Christiansen RZ, Bremer J. Active transport butyrobetayne and carnitine into isolated liver cells. Biochim Biophys Acta 1976, 448: 562-77.

Chuang CK, Lin sp, Chen HH, Chen YC, Wang TJ, Shieh WH, Wu CJ. Plasma free amino acids and their metabolites in Taiwanese patients on hemodiálisis and continuos ambulatory peritoneal dialisis. Clin Chim Act 2006, 364: 209-16.

Colombani P, Wenk C, Kunz I. et al. Effects of L-carnitine supplementation physical performance and energy metabolism of endurance-trained athletes: A double-blind crossover field study. Eur J Appl Physiol Occup Physiol 1996; 73: 434.

Cox RA, Hoppel CL. Carnitine and trimethyl-aminobutyrate synthesis in rat tissues. Biochem J 1974; 142: 699-701.

Cruciani RA, Dvorkin E, Homel P, Malanud S, Culliney B, Lapin J, Portenoy RK, Esteban-Cruciani N. Safety, tolerability and symptom outcomes associated whith L-carnitine supplementation in patients with cancer, fatigue and carnitine deficiency: A phase I/II study. J Pain Symptom Manag 2006 32: 551-59.

Dodson Wl, Sachan DS, Krauss S, Hanna W. Alterations of serum and urinary carnitine profiles in cancer patients: hypothesis of possible significance. J Am Coll Nutr 1989, 8: 133-42.

Ellis KJ. Human body composition: in vivo methods. Physiol Rev 2000, 80: 649-80.

Frisancho AR. New norms of upper limb fat muscle areas for assessment of nutritional status. Am J Clin Nutr 1981, 34:.2540 - 45.

Fisberg RM, Slater B, Marchioni DML, Martini LA. “Métodos de inquéritos alimentares”. In: Inquéritos Alimentares: Métodos e bases científicos. Barueri : Manole 2005.

Giannacopoulo C, Evangeliou A, Matalliotakis I, Relakis K, Sbirakis N, Hatzidaki E, Koumandakis E. Effects of gestation age and birth wheiht in the concentrations of carnitine in the umbilical plasma. Clin Exp Obstet Gynecol 1998, 25: 42-5.

Gibson RS. Food consumption of individuals. In: Principles of nutritional assessment. Oxford, Oxford University Press, 1990 p.37-54.

Giacosa A, Frascio F, Sukkar S. Food intake and body composition in cancer cachexia. Nurition 1996, 12; S20: 23.

Gordon DB. 1995. Spectroscopic Techniques.pp. 324-344 in Principles and Techniques in Practical Biochemistry. K. Wilson & J. Walker Eds., Cambridge University Press, Cambridge

Gordon JN, Green SR, Goggin PM. Cancer cachexia. QJM 2005; 98:779-88.

Gramignano G, Lusso MR, Madeddu C, Massa E, Serpe R, Deiana L, Lamonica G, Dessi M, Spiga C, Astara G, Macciò A, Mantovani G. Efficacy of L-carnitine administration on fatigue, nutritional status, oxidative stress and related quality of life in 12 advanced cancer patients undergroing cancer therapy. Nutrition 2006, 22: 136 – 145.

Grosvenor M, Bulcavage L, Chebowski RT. Sytoms potentially influencing weight loss in a cancer population. Correlation with primary site, nutritional states and chemotherapy administration. Cancer 1989, 15: 330-4

Guarnieri G, Toigo G, Crapesi L, Situlin R, Del Bianco M.A, Corsi M, Greco P, Paviotti G, Mioni G, Campanacci L. Carnitine metabolism in chronic renal failure. Kidney Int 1987; 22: S116-S127.

Guimarães RC, Cabral JAS. Estatística. Mc Graw- Hill : Portugal 1 ed, 1997.

Gulewitch VS, Krimberg R. Apud: Bremer J. Carnitine- metabolism and functions. Physiol Rev 1983; 63 (4), 1420-80.

Gupta R, Ihmaidat M. Nutritional effects of oesophageal, gastric and pancreatic carcinoma. ESJO 2003; 29: 634 – 43.

Hanssel DT, Davies JWL, Burns HJG The relationship between resting energy expediture and weigth loss in benign and malignant disease. Ann Surg 1986, 2003: 240-54.

Heymsfield SB; Baugmgartier RN; Sheau-Fang P. In: Shils ME; Olson JÁ, Shike M, Ross AC. Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença. 9. ed. São Paulo : Manole, 2003.

Hirai K, Hussey HJ, Barber MD et al. Biological evaluation of a lipid mobilizing factor isolated from the urine of cancer patients. Cancer Res 1998, 58: 2359-65.

Hoppel CL, Cox RA, Novak RF. N-6-trimethyllysine metabolism. 3-hydroxi-N-6-methyl-lysine and carnitine biosynthesis. Biochem J 1980; 2: 509-19.

Horner PJ, Broquist HP. Role of lysine and N trimethyllysine in carnitine biosyntesis: studies in Neurospora crassa. J Biol Chem 1973; 248: 2170-75

Horner PJ, Tanpahaichitr V, Broquist HP. Role os lysine in carnitine biosynthesis in Neurospora crassa J Biol Chem 1971; 246: 4373-75

Karlic H, Lohninger A. Supplement of L-carnitine in athletes: does it make sense? Nutrition 2004, 20: 709.

Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, et al. Bioeletrical impedance analysis – part II: utilization in clinical practice. Clin Nutr 2004, 23:1430-53

Langer CJ, Hoffman JP, Ottery FD, Clinical significance of weight in cancer patients: rationale for the use of anabolic agents the treatment of cancer related cachexia. Nutrition 2001; 17: S1-17.

Leandro-Merhi VA, Diez Garcia RW, Braga de Aquino JL, Atención nutricional convencional (ANC) em pacientes quirúrgicos hospitalizados. Nutr Hosp 2007, 22: 447-54.

Lindstedt G. Lindestedt S. Cofator requeriments of d-buturobetaine hydroxylase of carnitine. Biochem Biophys Res Commun 1961; 6: 319-23.

Loftus TM, Jaworsky DE, Frehywot GI et al. Reduce food intake and body weith in mice treated with fatty acid syntase inibitors. Science 2000; 288: 2379-81.

Lombard KA, Olson AL, Nelson SE, Rebouche, CJ. Carnitine status of lactovovegetarians and strict vegetarian adults and children. Am J Clin Nutr 1989; 50: 301-6.

Mardini HA, Douglas A, Record C. Amino acid challenge in patients with cirrhosis and control subjects: ammonia, plasma, amino acid and EEG changes. Met Brain Dis. 2006; 21: 1-10.

Malaguarnera M, Risino C, Gargante MP, Oreste G, Barone G, Tomasello AN, Constanzo M, Cannizzaro MA. Decrease of serum carnitine levels in patients with and without gastrointestinal cancer caquexia. W J Gastroenterol 2006 28: 4541- 4545.

Mitchell ME, Carnitine metabolism in human subjects. Normal metabolism. Am J Clin Nutr 1978, 31: 293-306

Neumann G. Effect of L-carnitine on athletic performance. In: Seim H; Löster H. (Eds). Carnitine pathobiochemical basics and clinical applications. Bochum: Ponte Press, 1996.p 61-71.

Peluso G, Nicolai R, Reda E, Benatti P, Barbarisi A, Calvani M. Cancer and anticancer therapy induced modifications on metabolism mediated by carnitine system. J Cell Physiol 2000;182: 339-50.

Pinheiro AB, Benzecry EH, Lacerda EMA, Gomes MCS, Costa VM. Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras. Rio de Janeiro: Atheneu, 5 ed, 2005.

Pistone G, Marino A, Leotta C, Dell'Arte S et al. Levocarnitine administration in elderly subjects with rapid muscle fadigue: effect on body composition, lipid profile and fadigue. Drugs Aging 2003, 20: 761- 67.

Rebouche CJ. Carnitine function and requeriments during the life cicle. FASEB J1992; 6: 3379-86.

Rebouche CJ, Engel AG. Tissue distribution of carnitine biosynthetic enzyme in man. Biochim Biophys Acta1980; 630: 22-9.

Rebouche CJ, Pauloson DJ. Carnitine metabolism and function in humans. Annu Rev Nutr 1986; 6: 41-66.

Reed R, Holmes D, Weyers J. & Jones AJ. 1998. Practical Skills in Biomolecular Sciences. Ed. Prentice Hall.

Reeves MM, Battistutta D, Capra S, Baver J, Davies PSW. Resting energy expedicture in patients of solid tumor undergoing anticancer therapy. Nutrition 2006, 22: 609 -15.

Rodrigues LP, Padovan GJ, Marchini JS. Uso de carnitina em terapia nutricional. Nutrire 2003, 25: 113-34.

Segal KR, Van Loan M; Fitzgerald PI, Hodgdon JA, Van Itallie TB. Lean body mass estimation by bioelectrical impedance analysis: a four –site cross over validation. Am J Clin Nutr, 1988, 47:7-14.

Siliprandi N, Sartirelli L, Ciman M, Di Lisa F. Carnitine: Metabolism and clinical chemistry. Clin Chim Acta 1989,183:3-11.

Steiber A, Kerner J, Hoppel CL. Carnitine: a nutritional, biosynthetic, and functional perspective. Molec Aspects Med 2004; 24: 455-73.

Shueren MAEVB, Klinkerberg M, THIJS A. Profile of the malnourished patients. Eur J Clin Nutr 2005; 59: 1129 – 1195.

Schutz Y. The basic of direct and indirect calorimetry and their potentials. Diabetes and Metabolism Reviews 1995, 11: 383- 408.

Tanphaichitr V, Pakpeankitvatana R, Effects of dietary protein intake on carnitine status in thai men. Nutr Res 2001, 21: 31-9.

Taylor PM Absorbing competition for carnitine. J Physiol 2001, 532 (2): 283.

Thomas DR. Loss skeletal muscle mass in aging. Examinaning the relationship of starvation, sarcopenia and cachexia. Clin Nutr 2007 26: 389-99.

Tomita M, Sendju Y. Apud: Bremer J. Carnitine- metabolism and functions. Physiol Rev 1983, 63 (4): 1420-1480,.

Toso S, Piccoli A, Gusella M, Menon D et al, Bioimpedance vector pattern in cancer patients without disease versus locally advanced or disseminated disease. Nutrition 2003, 19: 510-14.

UNIFESP Departamento de Informática da Universidade Federal de São Paulo: Nutwin:Programa de Apoio a Nutrição, São Paulo, 2005.

Vinci E, Rampello E, Zanoli L, Oreste G, Pistone G, Malaguarnera M. Serum carnitine levels in patients with tumoral caquexia. Eur J Int Med 2005, 16: 419 - 23.

Waitzberg DL, Caiffa WT, Correia MI. Hospital malnutrition: the brazilian national survey (IBRANUTRI): a study of 4000 patients. Nutrition 2001; 17: 573-80.

Wallengren D, Lundholm K, Bosaeus Z. Diet energy density and energy intake in palliative care cancer patients. Clin Nutr 2005, 24 : 266-73.

Wan L; Hubbard RW. Determination of free and total carnitine with a radom-access chemistry analyzer. Clinical Chemistry 1998; 44(4) :810-16

Weir JB. New methods for calculating metabolic rate with a special reference to protein metabolism. J Physiol 1949; 109: 1-9.

Winter SC et al 1987. Plasma carnitine deficiency: clinical observation in 51 patients. Am J Dis Child 141: 660-665. in: Cruciani RA; Dvorkin P, Hommel, B et al. L- carnitine supplementation for treatment of fadigue and depressed mood in cancer patients with carnitine deficiency: A preliminary analysis. Ann. NY Acad Sci 2004;1033: 168-76.

World Health Organization. Report of a WHO consultation on obesity. Obesity preventing and managing the global epidemic. Geneva : World Health Organization, 1998.

Xia L, Folkers K. Improved methodology to assay carnitine and levels of free and total carnitine in human plasma. Biochem Biophys Res Comm 1991, 176: 1617-1623.

Anexos

Anexo 1 = Lista de abreviações da tabela do anexo 1

Anexo 2 =Tabela com todos os dados coletados durante o estudo

Anexo 3 = Artigo científico para publicação

Anexo 4 = Capítulo do livro publicado sobre carnitina.

Anexo 1

Lista de abreviações do Anexo 2

DIAG - diagnóstico

CG - câncer gástrico

CE - câncer de esôfago

IMC - índice de massa corporal

CB - circunferência braquial

CA - circunferência abdominal

R - resistência

Xc - reactância

GER - gasto energético de repouso

Ptn totais - Proteínas totais plasmáticas

HB - hemoglobina

HT - hematórito

Linf - linfócitos totais

Hidr - hidrolisada

N/dia - gramas de nitrogênio ureico por dia

Cho - carboidratos

Ptn - proteínas

Lip - lipídeos

Vit – vitamina

SIC – síndrome do intestino curto

OB - obesos

Anexo 2: Dados gerais obtidos no estudo

idade	DIAG	sexo	peso atual	estatura	IMC	CB	R	Xc	% gordura	CA	GER	albumina	ptn totais	HB	HT	Linfócitos
31	CG	1	57.9	1.75	18.9	26.5	418	24	12.0	72	1928	3.9		14	41	2.8
56	CG	1	48.5	1.75	15.8	21	750	57	11.9	68						
71	CG	1	51.0	1.64	19.0	23	619	50	12.0	70						
68	CG	1	57.3	1.66	20.8	24	691	58	21.1	76		3.7		13.8	41	2.4
63	CG	1	42.6	1.70	14.7	19.8				65	1113	3.1	6.8	7.8	26	2.2
47	CE	1	40.9	1.72	13.8	19.5				71	1207					
68	CG	1	55.5	1.68	19.7	25	581	59	11.9	75	1512	3.4		14	42	2.5
53	CE	1	54.0	1.64	20.1	25	642	62	16.5	85	1528					
69	CE	1	49.4	1.58	19.8	25				76	1247	3.8	6.6	8.5	26	7
51	CE	1	54.1	1.78	17.1	22.5				67	1336	4.2		12.1	37	1.3
63	CE	2	42.0	1.52	18.2	24				78						
43	SIC	1	39.1	1.65	14.4	17.5	878	51	11.0	66	1443	3.4	5.6	10.7	32	
45	OB	2	129.1	1.55	53.7		448	50	52.2	147	2174	3.9	6.4	11.5	34	
58	SIC	1	40.0	1.63	15.1						1381	3	7.4	10.4	31	1.4
47	SIC	2	50.5	1.56	20.8	28	470	38	6.5	71	1232					
32	OB	2	159.0	1.71	54.4		311	34	41.6	146	2716	4.3	7.7	12.1	45	3.5
42	OB	1	150.4	1.78	47.5	46	375	56	34.8	149	3425	4	7.1	15.3	46	2.6
62	OB	1	173.8	1.71	59.4		346	31	39.1	162	2920	4	6.6	14.6	42	3.6
25	OB	2	171.6	1.68	60.8	48	395	35	53.1	168		3.6	6	13.8	40	1.7
35	OB	2	182.4	1.58	73.1		378	36	56.8	176	2779	3.8	7.7	14.1	72	1.9
55	SIC	2	63.6	1.60	24.8	31.5	613	50	32.5	67	1758	3.7		10.9	33	1.5
41	SIC	1	38.4	1.67	13.8	19	776	43	3.7	60	1484	4.2	7.4	11.6	38	2.2
46	SIC	1	54.7	1.67	19.6	24.5	338	41	16.0	72	1853	2.3	5.1	8.3	25	4.7
42	OB	2	112.1	1.61	43.2	42	496	49	48.3	121	1826	3.9	6.7	14	41	3.4
56	OB	1	153.4	1.64	57.0	46	352	36	38.0	165.5	2660	4.2	7.4	15.1	44	2.5
26	C	2	69.7	1.79	21.8	27				74	1608	3.8	6.3	11.8	34	3
27	C	1	77.0	1.83	23.0	32				82	1733	4.4	6.4	15.6	44	1.5
27	C	2	56.5	1.56	23.2	27	702	62	34.3	79	1602	4.4	7.2	13.1	38	

25	C	2	63.8	1.68	22.6	28	635	65	30.0	75	1475	4	5.9	13.9	40	2.3
24	C	2	53.5	1.64	19.9	25.5	691	61	26.4	73	1431	4.1	5.1	11.5	33	2.5
24	C	2	57.3	1.70	19.8	25.5	705	75	27.8	68	1425			14.2	40	1.9
25	C	2	59.2	1.78	18.7	24.5	760	69	28.8	66	1540	4.2	6.3	11.7	34	2.3
32	C	1	71.2	1.66	25.8		541	56	22.4	89	1632	4.5	6.9	16.1	47	1.1
40	C	2	52.0	1.57	21.1	26.5	725	75	30.9	69	1177					
24	C	1	74.3	1.86	21.5	29	630	71	21.6	80	2036	4.4	8.6	14.6	41	1.3
25	C	2	58.0	1.63	21.8	28	643	63	28.1	66	1542	4	7	12	36	2.4
39	C	1	65.8	1.80	20.3		597	68	16.2	83	1731	4.1	6.8	13.4	39	1.3
27	C	1	59.3	1.64	22.0	30	547	68	14.9	91	1850	4.6	7.8	14.7	43	2.3
49	CE	1	43.0	1.64	16.0	24	695	71	7.3	75	1154	4.2	6.1	15.9	46	1.9
52	CP	1	61.1	1.68	21.6	28	632	82.5	20.1	81	1395	3.7	7	13.9	43	2.5
32	CG	1	49.4	1.74	16.3	23.5	659	63	7.8	73	1143					
85	CG	1	47.0	1.70	16.3	24	564	28	16.0	70	930	3.6	5.8	11.8	35	1.6
68	CE	1	44.7	1.62	17.1	22.5	566	34	1.7	78	1128			8.9	28	
78	CG	1	78.0	1.67	28.0	35	519	47	24.5	108.5	1448	2.9	5.3	12.9	45	1.8
70	CE	1	59.7	1.54	25.3	29	847	64	33.1	92		3.5		10.8	33	1.8
61	CG	1	52.7	1.60	20.6	26.5	583	68	13.4	79.5		4.2	6.3	15.1	43	3.1
56	CG	2	57.9	1.53	24.9	29.5	554	67	27.6	85		3.9		12	38	2.8
57	CG	1	60.0	1.58	24.0	30				91		4.4	7	15.2	48	1.2
81	CG	2	46.0	1.49	20.7	24.5	635	38	22.8	80		3.4		8.7	27	1.3
23	CG	1	69.4	1.75	22.7	26	610	70	21.7	76	1718	5	8.6	12.6	40	1.8
58	CG	1	59.3	1.61	22.9		586.1	69.3	28.4		1300	4	6.6	13.1	37	2.1
35	ob	1	189.8	1.64	70.6		339	41	44	166	3044	4.1	6.6	15.1	45	3.1
42	OB	1	210.4	1.83	62.8		326	33	43	181	2975	3.5	6	16.3	49	2.3
42	OB	1	183.0	1.77	58.4		269	27	38.5	161	2980	3.5	6.2			
52	ob	1	159.4	1.58	63.9		328	29	45.5							
48	ob	1	151.4	1.70	52.4	52	549	40	41.9	160		3.5	7.3	15.2	45	
45	ob	2	110.8	1.60	43.3	52	456	66	46	151	2166					
29	OB	2	145.2	1.66	52.7	46	442	50	57.3	147	2512	3.9	6.9	13	37	
27	OB	2	187.6	1.63	70.6	58.0	385	37	60.8	170.0	2746	3.7	6.6	14	41	
54	OB	2	98.0	1.54	41.3	38.0	569	60	49.0	135.0	1593	4.1		12	36	

carnitina plasma			Carnitina urina									
hidr	Livre	total	Hidro	Livre	total	N/dia	Alanina (Ala)	Glicina (Gly)	acido a-AminibutiricoGlicina (Aba)	Valina (Val)	Leucina (Leu)	Isoleucia (Ile)
50.4	43.9	94.3					566.3	319.4	40.1	186.0	119.3	69.5
36.5	41.2	77.7					358.8	205.7		153.9	94.2	58.4
27.3	32.1	59.4	60.3	88.4	148.6		431.2	288.6	37.9	164.6	96.2	59.1
28.0	24.8	52.8	94.7	46.5	141.2		752.5	265.9	20.8	210.4	82.1	41.7
37.8	30.0	67.7	81.8	48.3	130.1	3.1	375.3	303.4	53.3	203.9	128.2	84.5
29.7	26.8	56.5	7.5	13.1	20.7	5.1	263.9	274.3		166.0	96.5	50.1
41.7	33.6	75.3	391.0	459.0	850.0	7.4	358.1	415.1	23.7	152.0	96.1	46.5
59.7	36.3	96.0	52.2	30.6	82.8	6.7	291.5	248.3		160.8	86.5	45.4
49.5	24.8	74.3	37.5	23.8	61.3	5.2	380.4	327.1		168.5	103.6	50.1
35.1	27.0	62.1	65.1	8.7	73.7	7.3	324.0	245.0		161.1	64.5	34.2
35.6	37.5	73.1	52.1	21.2	73.3	3.0	347.9	267.4	24.8	17.6	105.7	55.8
34.8	56.3	91.1	81.5	98.7	180.2	5.7	299.1	350.4	29.0	138.8	77.2	66.3
39.7	39.2	78.9	62.7	59.0	121.7	7.1	396.2	215.6	39.9	223.8	98.4	44.4
53.4	63.9	117.2	105.3	30.0	135.3	2.6	373.8	249.0	52.8	179.6	119.7	56.9
16.5	23.4	39.9	9.2	-3.0	6.1	5.9	474.1	385.2		121.3	72.2	35.7
41.9	58.0	99.9	33.2	71.4	104.5	6.4	359.5	286.6	36.1	233.3	149.6	75.3
29.5	71.9	101.4	115.8	64.9	180.7	16.0	448.4	203.2	49.2	227.4	126.8	62.8
60.7	85.1	145.8	-6.2	18.8	12.6	8.7	512.9	225.8	46.1	219.9	122.4	64.0
47.3	48.7	96.0	41.4	15.1	56.5	4.2	463.2	252.4	54.4	193.4	116.5	76.1
29.0	39.0	68.0	47.1	28.0	75.1	7.9	422.8	312.4	21.6	181.6	77.7	40.5
36.5	47.0	83.6	29.3	41.3	70.6	5.0	353.1	829.8	14.8	177.5	123.4	88.7
24.6	29.2	53.8	-3.2	-4.2	-7.3	4.2	449.9	563.1	18.1	285.7	146.5	68.5
26.0	20.0	46.0	35.4	68.0	103.4	5.7	372.5	500.3	46.4	223.2	102.5	84.9
53.1	70.2	123.3	57.6	24.5	82.0	7.1	456.3	331.4	46.7	157.9	78.6	37.6
59.7	78.0	137.7	259.8	140.4	400.2	11.8	577.9	233.1	50.0	217.6	134.3	60.6
62.6	34.3	97.0	4.0	1.6	5.5	4.2	267.2	176.8	16.9	166.4	96.3	47.7
47.8	36.8	84.5	20.9	2.2	23.1	7.9	748.4	500.6	62.4	233.0	150.3	110.2
29.0	50.9	79.9	136.3	117.5	253.8	15.3	342.4	375.0	23.7	136.1	77.8	37.9

50.2	40.0	90.1	1.4	20.4	21.8	5.2	435.8	301.4	84.1	206.9	104.0	62.6
20.4	39.2	59.7	58.0	78.9	136.9	6.7	406.9	251.1	22.2	183.2	89.3	41.8
24.1	29.5	53.6	1.6	75.0	76.5		396.9	244.0	19.5	190.4	88.3	44.6
29.2	34.1	63.3	25.5	37.0	62.6	10.8	286.7	121.3	23.7	130.9	62.3	28.9
31.2	38.7	69.9					442.3	288.4	39.3	279.6	166.8	68.3
24.8	28.0	52.8	12.1	23.3	35.4	8.7	283.6	431.4	24.4	172.8	119.0	54.3
54.8	120.0	164.0	1.0	92.1	93.1	12.4	296.7	190.9	33.2	185.6	101.9	53.9
28.5	33.1	61.6					344.5	178.7	25.5	154.3	91.3	41.5
			336.7	144.2	480.9	13.5						
27.0	38.2	65.3					397.5	281.8	17.9	266.2	142.4	54.4
14.8	29.7	44.5	38.9	26.6	65.4	5.4	419.6	369.3	32.8	188.9	105.5	57.0
35.8	29.0	64.8	12.0	10.1	22.1	4.1	417.9	361.5	19.5	212.0	126.3	65.9
24.1	22.9	47.0	37.8	25.4	63.2	3.2	431.2	349.8	21.4	169.6	81.5	46.1
83.4	17.0	100.4	0.0	-3.3	-3.4	4.0	348.6	207.1	9.7	194.8	93.5	51.5
41.7	22.6	64.3	19.6	25.1	44.7	4.8	509.1	487.3	20.8	224.6	95.6	55.1
			178.2	227.9	406.1							
33.4	17.3	50.6	78.3	49.2	127.5	7.1	436.7	258.3	17.4	258.1	156.2	82.7
28.5	28.0	56.5	23.7	12.1	35.9		408.3	245.4	17.3	172.7	114.7	60.9
16.3	27.8	44.0	0.0	0.0	0.0							
11.2	29.2	40.4	-48.0	130.8	82.8	7.3	427.8	266.1	20.9	247.9	141.5	78.1
29.5	10.4	39.9					431.6	389.2	105.7	284.3	159.8	97.7
17.0	31.2	48.2	150.4	168.2	318.5	11.2	445.2	281.1	45.0	243.8	150.7	78.5
35.1	27.3	62.3	81.1	42.4	123.5	9.9						
28.5	33.6	62.1	174.1	115.6	289.7	11.8	385.6	326.4	29.5	211.4	129.0	73.8
13.9	30.4	44.3	0.0	0.0			365.7	441.3	28.2	264.0	165.8	83.5
12.6	20.0	32.6	4.1	-4.9	-0.9	4.1	427.0	197.2	32.8	215.0	125.1	61.5
15.3	29.0	44.3	16.4	-9.1	7.3	9.6	272.0	215.2	37.5	190.9	131.4	52.9
8.5	32.1	40.6	0.0	0.0	0.0	12.3	279.4	236.4	37.7	271.2	191.3	90.7
24.1	85.8	109.9	0	0	0	9.6	273.4	203.0	22.5	178.0	107.4	53.9
11.9	24.1	36.0	0	0	0	8.2	519.8	357.3	46.4	261.8	186.4	97.6
19.0	31.4	50.4	0	0	0	15.7	362.7	638.7	42.2	241.9	156.5	67.0

Teonina (Thr)	Serina (Ser)	Prolina (Pro)	**(Asn)**	Asparagina (Asp)	Metionina (Met)	Hidroxiplolina (Hyp)	Acido Glutamico (Glu)	Fenilalanina (Phe)	a-aminoadipico (Aaa)	Glutamina (Gln)	Glicil-prolina (Gpr)
196.0	178.3	277.0	109.9	17.6	21.1		258.1	77.2		8.8	6.0
85.3	96.7	301.9	62.9	0.1	21.1		304.9	57.9		31.9	26.0
183.1	195.9	477.6	136.9	29.0	27.9	64.7	144.3	64.2	29.0	56.8	99.2
131.9	101.2	319.6	86.9	0.1	18.8	56.7	191.5	56.6		12.8	
107.7	82.7	260.9	70.9	29.4	30.8	48.4	195.7	81.4	30.2	88.6	128.4
188.4	224.3	482.8	243.1	0.1	10.8	30.9	337.2	55.4	23.7	26.4	66.6
174.6	104.4	189.2	57.8	13.0	18.8		134.5	64.1		51.5	82.3
233.3	215.7	341.5	133.5	17.1	10.9		301.7	35.7			
145.2	118.9	186.6	58.1	114.8	131.6		190.3	61.1		49.6	33.5
174.4	108.5	212.7	50.0	6.9	13.7		119.0	89.3	11.8	43.2	84.7
138.6	152.1	279.0	76.6	0.1	17.7	28.6	23.5	20.5		59.6	73.7
104.2	165.2	354.7	131.2	25.3	21.1	37.3	369.8	43.1	25.2	67.6	35.2
189.8	165.5	323.2	96.4	0.1	20.1		156.9	60.8		27.1	11.0
166.7	184.3	282.2	128.8	0.1	13.4	52.9	625.6	75.8		28.8	76.0
76.5	112.2	367.5	117.0	0.1	25.7	26.7	304.2	60.0		18.5	54.4
159.7	137.3	294.0	47.2	18.5	18.7		228.0	56.0	11.0	42.8	116.8
138.2	157.8	307.8	90.3	0.1	28.7	36.4	262.6	65.0	23.0	28.9	91.8
177.5	190.8	296.0	108.7	0.1	23.0	33.4	237.4	56.6		42.7	63.1
174.8	203.1	265.4	181.4	31.0	38.1	54.4	167.9	56.3	35.2	25.3	84.4
154.2	128.3	269.3	42.6	14.2	15.5	18.9	199.6	56.3	15.2	34.3	62.5
174.9	217.5	314.8	204.3	0.1	33.5	50.0	144.3	55.5	28.0	48.0	72.4
231.0	174.9		47.7	9.7	48.3	23.5	385.2	103.8	8.3	121.0	120.9
264.1	152.4	853.2	70.7	23.2	38.9	40.2	329.6	110.5	16.9	9.0	134.4
147.3	183.6	290.4	55.8	0.1	8.0		144.3	43.6	8.6	48.3	104.7
122.2	155.0	288.4	58.3	0.1	19.7		173.3	54.9		42.1	126.3
214.3	141.9	137.9	55.3	0.1	16.0	25.7	106.9	48.7	20.8	26.5	69.6
290.3	264.6	442.8	247.9	29.2	37.9	69.2	135.2	52.4	17.7	50.2	69.7
174.5	203.4	234.5	81.6	10.7	16.4	33.1	137.5	54.6	12.2	49.7	86.4

185.8	143.1	128.1	137.2	0.1	20.6	23.3	103.4	46.6	0.0	24.0	47.2
175.3	136.5	289.9	81.0	13.1	17.6	28.6	138.0	56.5	10.0	37.7	103.2
176.2	135.8	305.7	80.6	9.8	17.8	27.5	138.9	54.8		38.2	106.1
142.5	102.9	195.7	56.0	11.3	7.6	13.2	93.5	46.7		36.3	113.5
207.9	199.9	653.9	101.9	14.8	27.0	32.4	156.9	69.0	9.4	92.1	148.9
166.9	178.3	177.1	73.9	13.8	23.0	20.7	131.8	64.6		57.4	118.7
115.1	128.2	189.7	66.2	12.8	14.4	30.4	168.8	47.0		40.7	77.6
209.7	113.7	157.0	57.1	30.3	13.3		70.1	48.8		20.6	82.1
151.2	123.2	385.9	77.5	15.6	23.9	17.8	187.2	70.8		46.6	108.9
124.2	168.5	274.2	82.7	17.4	12.5	21.9	180.9	36.8		78.2	94.9
114.1	133.8	310.9	83.1	10.1	22.1	23.7	203.2	47.4	7.5	54.5	88.1
142.4	174.9	248.7	59.3	12.1	22.5	29.7	253.4	45.0		44.5	101.6
76.7	83.1	334.5	58.6	9.8	18.8	21.9	170.2	61.9		42.3	79.7
248.4	138.6	491.0	97.1	0.1	22.5	52.6	66.2	58.0		31.0	48.4
136.8	139.2	384.6	83.6	17.7	28.4	27.0	198.4	56.3	8.7	39.6	65.8
160.6	123.2	510.4	63.9	11.5	21.0	20.2	127.9	51.2	8.2	29.1	86.9
209.9	139.1	394.9	86.2	15.1	29.5	35.6	111.4	93.5	12.6	60.9	87.4
165.1	269.2	250.7	145.3	36.7	31.5	53.8	128.5	60.8	28.9	34.1	88.7
187.8	142.5	377.1	110.3	7.2	35.6	41.5	36.4	66.3	14.6	31.0	76.9
198.7	153.1	374.1	91.9	0.1	24.8	49.5	89.2	62.5	13.7	61.9	130.7
196.0	166.3	278.0	59.7	12.4	22.7	29.6	115.2	65.0	20.8	7.1	
154.4	141.3	229.0	44.9	15.3	20.5	23.9	135.6	61.2	7.0	26.4	64.3
125.6	134.1	325.4	51.5	0.1	17.2	25.6	116.7	51.2	10.4	17.8	49.7
128.1	196.7	190.0	40.8	31.8	18.6	22.0	173.3	71.0	20.0	28.8	94.9
100.8	113.1	159.4	36.9	0.1	13.6	20.6	69.8	46.6	7.7	17.0	41.8
210.2	270.8	372.8	75.1	34.6	25.2	32.4	182.6	89.1	14.0	40.2	115.0
157.8	266.2	346.9	75.2	27.2	23.9	28.6	243.2	71.4	11.1	35.5	94.0

		Análise do recordatório 24 horas											
Lisina (Lis)	Histidina (His)	energia (kcal)	cho (g)	ptn (g)	lip (g)	fibras (g)	Fe (mg)	Ca (mg)	vit A (UI)	Vit C (mg)	% Cho	%Prot	%Lip
9.4		1454	225	62	34	17	10	748	1863	477	62	17	21
40.5	54.0	880	172	23	11	5	5	419	316	2	78	11	11
154.2	104.7	1488	233	77	28	11	16	1123	1322	140	63	21	17
		2341	346	52	83	24	13	1877	774	4	59	9	32
199.6		1447	227	56	35	7	14	1421	1654	113	63	15	22
103.6	163.1	1800	227	72	67		22	1206		612	50	16	34
127.9	134.6	1070	145	38	37	6	12	829	784	5	54	14	31
		1686	217	57	66	8	9	1436	1544	17	51	14	35
52.2	128.3	581	97	21	12	25	8	264	1855	21	67	15	18
131.7	149.0	1313	199	45	37	9	8	596	1219	423	61	14	25
114.6	74.2	410	60	14	13	3	3	467	315	25	58	14	28
54.8	111.9	2045	374	46	40	13	11	146	700	69	73	9	18
17.3													
118.1	117.5	1049	128	47	39	7	9	392	5185	28	49	18	34
84.7	134.0	2502	404	88	61	21	15	387	3673	71	65	14	22
181.6	135.7	2993	392	138	96		18				52	18	29
142.8	151.7	2277	285	116	74	5	17	1034	1069	2964	50	20	29
98.1	26.1	3487	530	156	85	45	29	911	15276	681	61	18	22
131.2	153.7	2208	258	79	95	19	17	579	2340	43	47	14	39
97.2	120.0	2273	118	123	146	12	17	132	1302	40	21	22	58
112.6	82.8	1668	228	59	55	7	10	519	10835	142	55	14	30
187.9	105.3	2031	301	69	61	22	13	1025	1967	51	59	14	27
208.8	104.2	1830	286	95	35	17	13	396	20000	34	62	21	17
162.8	158.5	1403	112	77	72	7	7	1134	946	22	32	22	46
196.3	96.2	2621	349	86	99	39	15	923	4882	123	53	13	34
108.2	109.6	1430	221	61	34	21	9	1174	8558	68	62	17	21
108.4	61.9	2401	268	122	93	10	16	688			45	20	35
134.3	112.0	1580	239	62	42	15	92	412	367	66	61	16	24

73.4	62.9	1707	232	79	52	25	18	748	3011	70	54	18	27
160.3	110.7	1369	222	66	24	27	13	755	7247	312	65	19	16
164.9	142.9	1254	188	69	26	34	13	684	5125	197	60	22	18
176.3	79.2	1057	180	44	18	38	9	704	9399	402	68	16	16
231.4	216.2												
184.5	7.7	1345	179	64	42	24	10	1206	5714	158	53	19	28
120.7	108.0	2749	202	191	128	15	23	1118	2491	15	29	28	42
127.7	78.7	1770	201	99	65	18	16	747	1823	261	45	22	33
		2274	281	137	67	15	18	1281	1852	123	49	24	26
169.3	124.2	2949	397	140	90	16	17	1776	1505	7	54	19	27
147.6	125.5	2621	356	74	103	9	8	1060	5246	91	54	11	35
137.0	237.6	1285	170	47	44	17	10	259	10353	38	53	15	31
157.9	169.1	865	112	26	37	8	5	264	1526	94	52	12	38
		2082	290	89	63	21	13	834	10324	250	56	17	27
123.9	121.9												
75.3	7.5	1575	139	69	82	7	6	585	4408	156	35	18	47
		1627	289	42	39	18	9	879	3823	296	71	10	22
102.3	107.2	1041	104	48	47	7	7	128	1354	41	40	18	41
135.0	109.9	1076	121	57	41	7	5	652	2290	59	45	21	34
		1247	150	58	46	8	6	865	2624	29	48	18	33
135.9	104.1	1653	209	77	56	77	10	762	6768	179	51	19	31
137.9	20.0	5108	548	158	258	27	25	1495	13910	108	43	12	45
119.5	183.4	3032	467	97	89	22	15	669	5972	124	62	13	26
		5261	586	238	200	21	27	1793	16839	789	45	18	34
203.1	235.2	13952	1385	550	586	51	103	2190	26415	451	40	16	38
		1091	134	51	40	10	6	464	9073	102	49	19	33
99.9	11.8												
77.3	11.1												
147.5		5375	627	308	175		45				47	23	30
65.1	5.5	1183	137	57	47	29	8	835		197	46	19	36
178.7	5.0	3472	342	250	117	27	34	1345	22000	290	39	29	30
146.1	5.0	859	81	63	31	10	9	429	1167	142	38	29	32

Anexo 3

Artigo científico para publicação

Título: Metabolismo da carnitina alterado em pacientes oncológicos desnutridos

Resumo

A subnutrição é uma das comorbidades mais freqüentes que atingem os pacientes oncológicos. Entender as conseqüências do câncer nas alterações do metabolismo energético é necessário para o estabelecimento de estratégias que previnam o desenvolvimento e tratem da má-nutrição. A carnitina desempenha papel fundamental no metabolismo energético lipídico. Sendo que o objetivo deste estudo foi avaliar os níveis plasmáticos nos pacientes com câncer no pré cirúrgico e relacionar com os resultados da história alimentar, antropometria, impedância bioelétrica, calorimetria indireta, aminoacidemia e valores urinários de carnitina e nitrogênio. Trata-se de um trabalho prospectivo no qual foram escolhidos aleatoriamente 3 grupos, sendo um de pacientes portadores de câncer esofágico e gástrico (n=26), e os outros 3 considerados controles. O primeiro controle de obesos (n=16), voluntários saudáveis (n=12). Os valores médios de carnitinemia , em todos os grupos, variou entre 60 e 80 µM e urinária entre 78 e 124 µM, sem diferenças estatísticas entre os grupos. Quando avaliados os níveis de carnitina plasmático 80% ($p<0.05$) dos pacientes com câncer apresentaram deficiência associados à excreção urinária inferior a 5 µmol/kg/dia, consumo insuficiente de proteínas e baixa reserva adiposa. No entanto os níveis de metionina e lisina, bem como o gasto energético de repouso não apresentaram diferença com os controles. A deficiência de carnitina nestes pacientes pode comprometer o metabolismo

energético além de estar associado à ocorrência de fadiga e piora da qualidade de vida.

Palavras chave: carnitina, câncer, gasto energético de repouso.

Introdução

A prevalência de desnutrição nos hospitais de todo o mundo são altas e destes pacientes a maior parte é composta por portadores de câncer, sendo que aqueles localizados no sistema digestório são os que apresentam maiores *déficts* nutricionais. São conseqüências da desnutrição nos pacientes com câncer de esôfago e estômago: perda de peso, diminuição da massa magra e adiposa com marcadores bioquímicos normais. Consequentemente maiores índices de morbidade e mortalidade e maiores complicações cirúrgicas[1,2].

As principais alterações metabólicas na caquexia observada nos pacientes com câncer são: estímulo a gliconeogênese a partir do lactato; aumento da captação da glicose pelas células tumorais; mobilização de outras reservas orgânicas. Com isso, são identificadas alterações no metabolismo mitocondrial que podem interferir no balanço energético, já que no processo de geração de energia pela célula saudável, que em condições normais, são utilizados a glicose e no processo do câncer passam a ser mobilizadas a partir do lipídeo. Para que os triglicerídeos sejam transformados em energia pela beta-oxidação dentro da mitocôndria é necessário o facilitador de transporte pela membrana: a carnitina.

O objetivo deste estudo foi o de avaliar os níveis de carnitina de pacientes com câncer de esôfago e estômago pré-cirurgia. Além de correlacionar os níveis de carnitina plasmática com a composição corporal,

níveis plasmáticos de aminoácidos, gasto energético de repouso e ingestão alimentar.

MÉTODOS

O presente trabalho constou de três grupos. O primeiro grupo, controle, foi formado a partir de 12 voluntários saudáveis, de ambos os sexos com índice de massa corpórea (IMC) entre 18 e 25 kg/m^2 com idade entre 18 e 50 anos. Este grupo difere dos demais quanto à idade e estado de saúde, no entanto a escolha foi proposital a fim de obterem dados de carnitina plasmática em pessoas saudáveis. O segundo grupo foi formado com 16 pacientes obesos (IMC>40 kg/m^2). Este grupo tinha por objetivo servir como um primeiro controle em relação ao grupo experimental e propositadamente foram escolhidos pacientes que possuíam excesso de tecido adiposo. O terceiro e último grupo foi considerado grupo experimental. Este foi formado por 24 pacientes no momento pré-cirurgico para tratamento paliativo ou curativo de câncer de esôfago e estômago. Foi critério de exclusão: indivíduos que apresentassem doenças ou alterações renais ou hepáticas, em uso de medicamentos como ácido valpróico ou outros fármacos que apresentem interação com a carnitina. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento aprovado pelo comitê de ética do HCRP/USP.

Para a realização deste trabalho os pacientes foram submetidos a entrevista, antropometria, bioimpedância, calorimetria indireta e coleta de sangue para dosagens de carnitina plasmática e aminoácidos, e coleta de urina de 24 horas para avaliação da excreção urinária da carnitina. Os resultados receberam tratamento estatístico.

Para análise do consumo alimentar foi realizado o recordatório de consumo alimentar de 24 horas. O inquérito completo foi calculado no programa de apoio à nutrição NUTWIN®[3]. O peso e a estatura foram aferidos conforme recomendações de Heymsfield (2003)[4]. A análise da impedância bioelétrica aparelho Quantum BIA 101 Q – RJL Systems, Michigan, USA que usa uma corrente de 800 microampéres e 50 khz; para obtenção da resistência (Re, Ω) e reactância[5]. A medida do gasto energético de repouso (GER) foi realizada, segundo descrito por Schutz, 1995[6], nos indivíduos após 12h de jejum e 8h de sono, em temperatura ambiente e estado de alerta. A medida foi realizada pelo aparelho Sensor Calorimeter Medics Vmax 29® (Sensor Medics Corporation, Yorba Linda – Califórnia, USA), usando sistema *Canopy* até atingir o estado de equilíbrio, isto é, quando não houver alteração maior do que 5% nos valores obtidos durante 5 minutos consecutivos. A análise da carnitina plasmática e urinária foi realizada pelo método espectrofotométrico[7]. Foram considerados deficientes valores para carnitina livre < 35 e <25 µM para homens e mulheres respectivamente[8]. Os aminoácidos plasmáticos, lisina e metionina, foram analisados utlizando o Kit EZ:Faast® que consiste de duas fases de extração dos aminoácidos, após a extração foi realizada a derivatização e analise por cromatográfica gasosa no aparelho Shimadzu® GC 17A.

Resultados

A tabela 1 mostra as características de composição corporal, gasto energético e níveis plasmáticos dos aminoácidos precursores da carnitina. A tabela 2 descreve a ingestão calórica diária e a quantidade de proteína (kcal ou $g.kg^{-1}.dia^{-1}$) para os pacientes com câncer apresentaram correlação positiva com os níveis plasmáticos de carnitina livre r=0.42 para ambos. A distribuição percentual de macronutrientes evidenciou no grupo obeso a dieta hiperlipidica e hiperproteica. No entanto, não houve diferenças entre o consumo para os grupos câncer e saudáveis.

A tabela 3 descreve os níveis plasmáticos de carnitina livre que apresentaram diferença significativa quando comparadas a outros grupos, a excreção urinária de carnitina foi avaliada também em relação ao peso corpóreo dos pacientes, e nesta análise constatou-se que 90% dos pacientes com câncer apresentavam excreção inferior ao normal (5 µmol/kg/dia).

Tabela 1 – Descrição dos dados antropométricos, impedância bioelétrica e gasto energético segundo os grupos.

Grupos	Obeso		Saudáveis		Câncer	
Amostra (n)	16		12		24	
Sexo (F/M)	8/8		8/4		4/20	
Idade (anos)	41.7	±10.8 [b,c]	27.0	±4.4 [a]	57.0	±15.4 [a,b]
Peso atual (kg)	159.8	±28.6 [b,c]	62.7	±8.0 [a]	53.7	±8.9 [a]
Estatura (cm)	166.0	± 0.1	170.0	±0.1	165.0	±0.1
IMC ($kg.m^{-2}$)	57.6	±9.0 [b,c]	21.8	±1.8 [a]	19.8	±3.4 [a]
Resistência	394.0	±82.7 [b,c]	658.0	±69.0 [a]	601.0	±78.6 [a]
Reactância	40.0	±9.5 [b,d]	67.0	±5.9 [a]	58.0	±14.5 [a]
Ângulo de fase	5.88	±1.0	5.9	±0.6	5.1	±1.4
Impedância	405	±88 [b,c]	656	±71 [a]	634	±96 [a]
Massa gorda (%)	46.5	±7.5 [b,c]	26.1	±5.5 [a,c]	15.8	±7.7 [a,b]
GER ($kcal.dia^{-1}$)	2643.0	±489.5 [b,c]	1588.0	±210.2 [a]	1378.0	±226.9 [a]
GER ($kcal.kg^{-1}.dia^{-1}$)	17.0	±2.0 [b,c]	26.0	±2.6 [a]	26.0	±3.3 [a]
Metionina (µmol/L)	21.3	±6.7	19.6	±7.4	27.6	±23.9
Lisina (µmol/L)	134.3	±51.8	146.6	±42.7	119.9	±51.9

[a] apresentou diferença estatístia (p< 0,05) quando comparado ao grupo obeso
[b] apresentou diferença estatístia (p< 0,05) quando comparado ao grupo saudáveis
[c] apresentou diferença estatístia (p< 0,05) quando comparado ao grupo câncer

Tabela 2 – Consumo alimentar de macronutrientes entre os grupos estudados

	Obeso		Saudáveis		Câncer	
Energia ($kcal.kg^{-1}.dia^{-1}$)	18.8	±14.8	28.6	±4.4	29.9	±16.6
Proteína ($kcal.kg^{-1}.dia^{-1}$)	0.9	±0.6	1.4	±0.5	1.1	±0.5
Energia ($kcal.dia^{-1}$)	3314.0	±3283.3	1783.0	±604.3	1629.0	±972.2
Carboidrato ($g.dia^{-1}$)	362.3	±333.6	229.9	±58.8	217.2	±117.2
Proteína ($g.dia^{-1}$)	152.6	±130.2 [c]	90.5	±41.8	58.5	±29.4 [a]
Lipideos ($g.dia^{-1}$)	129.8	±138.7 [c]	55.9	±33.1	58.9	±49.9 [a]

[a] apresentou diferença estatístia (p< 0,05) quando comparado ao grupo obeso
[b] apresentou diferença estatístia (p< 0,05) quando comparado ao grupo saudáveis
[c] apresentou diferença estatístia (p< 0,05) quando comparado ao grupo câncer

Tabela 3 – Níveis de carnitina plasmática e urinária nos grupos avaliados.

Grupos	Obeso		Saudáveis		Câncer	
			Carnitina plasmática (µM)			
Hidrolisada	32.6	±16.0	35.8	±13.4	33.0	±16.3
Livre	48.2	±22.3 [d]	43.6	±23.7 [d]	27.5	±7.7
Total	80.8	±35.3	78.5	±29.2	60.6	±18.8
			Carnitina urinária (µM)			
Hidrolisada	55.4	±71.2	29.0	±41.7	64.1	±89.5
Livre	35.4	±43.1	49.8	±39.7	65.8	±104.7
Total	96.9	±113.4	78.8	±73.1	124.3	±184.5

[d] apresentou diferença estatístia (p< 0,05) quando comparado ao grupo câncer
Não houveram diferenças nas excreções de carnitina pela urina

Discussão

Os dados encontrados neste trabalho quando comparados o valor energético consumido pelos grupos saudáveis e câncer não houve diferença significativa. No entanto, foram diferentes estatísticamente do grupo obeso, como era previsível. O valor encontrado de consumo energético para pacientes com câncer se assemelhou ao encontrado por Wallengren et al (2005) que estudou o consumo dietético de indivíduos com tumores em regiões variadas sendo 30 $kcal.kg^{-1}.dia^{-1}$ e 27 $kcal.kg^{-1}.dia^{-1}$ respectivamente. Estudos dietéticos realizados em pacientes com câncer mostram ingestão energética significativamente menor naqueles pacientes com caquexia associada quando comparados aos que não apresentam caquexia [9,10]. No entanto quando avaliado consumo calórico em relação ao peso corpóreo Grosvenor et al (1989) [11] não encontrou diferença significativa entre pacientes com câncer com e sem história de perda de peso. Giacosa et al (1996) [12], encontrou diferença significativa entre pacientes com câncer e o grupo controle. A distribuição de macronutrientes na dieta foi dentro das recomendações para o grupo de pacientes com câncer e diferente da descrita na literatura por Wallengren et al (2005)[2] que descreve uma dieta hiperlipídica, hipoglicídica e hiperproteica nesta população. Embora haja tal diferença quando avaliados o consumo de proteínas por peso corpóreo não foram evidenciadas diferenças estatísticas entre os grupos. Esperava-se que a ingestão alimentar fosse diminuída nos pacientes com câncer de estômago e esôfago já que dentre os sintomas desta doença destacam-se: vômitos, aversões alimentares e disfagia. Além disso, a anorexia está presente em 50% dos pacientes com câncer [13].

Estudo realizado por Taphaichitr & Pakpeanktvatana (2001)[14] demonstrou que quando se oferece quantidades suficientes de proteína e

calorias para indivíduos saudáveis não há modificação na excreção de carnitina urinária. E na presença de estresse metabólico, onde há a necessidade de mobilizar mais carnitina para a oxidação de ácidos graxos, haverá aumento nas alterações na excreção urinária. Considerando apenas estas duas informações poderíamos concluir que a excreção de carnitina urinária seria superior nos pacientes com câncer. Mas observamos o inverso, cerca de 90% apresentaram excreção inferior à descrita na literatura. Este mesmo autor explica as possíveis causas de tal evento, a baixa ingestão protéica e de carnitina, além da deficiência plasmática da mesma pela biossíntese insuficiente.

A presença da deficiência sérica da carnitina livre, em aproximadamente 80% dos pacientes com câncer, teve correlação importante com o consumo protéico. Além disso, para o grupo com câncer o consumo calórico total diário também esteve correlacionado com os níveis plasmáticos de carnitina. Briet et al (2003) [15] relacionou a redução no consumo energético com o prejuízo das atividades enzimáticas mitocondriais na cadeia transportadora de elétrons no músculo.

Neste trabalho, quando avaliados o gasto energético de repouso em relação ao peso corpóreo, foi observado que os pacientes do grupo obeso apresentam o gasto calórico significativamente inferior aos demais grupos. Tal fato pode estar relacionado com a composição corporal, a literatura afirma que o gasto energético dos tecidos: muscular e adiposo são diferente; sendo que o segundo apresenta-se com menor atividade metabólica que o primeiro. A amostra de obesos deste estudo apresentou a média de percentual de gordura muito acima das recomendadas para indivíduos saudáveis.

Embora muito discutido na literatura na descrição das características e citado como possível causa da desnutrição em pacientes com câncer o gasto energético de repouso está estimado como cerca de 9% superior aos indivíduos normais [16]; neste estudo o gasto energético de repouso dos pacientes com câncer não apresentou diferença quando comparados aos indivíduos saudáveis. Tal resultado também foi encontrado por Giacosa et al (1996) [12], no qual, o gasto energético de repouso do grupo controle foi, em média de 1456 $kcal.dia^{-1}$ e 1353 $kcal.dia^{-1}$. No presente trabalho encontramos o gasto energético de repouso ($kcal.kg^{-1}.dia^{-1}$) semelhante a literatura (HANSELL, 1986) ou seja em torno de 24 $kcal.kg^{-1}.dia^{-1}$. Reeves et al (2003) [17] . Tais resultados não sugerem um aumento no gasto energético de pacientes com câncer gástrico e esofágico.

No estudo realizado por Giacosa et al (1996) [11] os valores encontrados para resistência e reactância apresentaram diferença significativa entre os indivíduos saudáveis e os portadores de câncer. Avaliando apenas os valores referentes a impedância bioelétrica realizada nos pacientes com câncer, observamos que os valores médios de resistência (533) e reactância (44) são diferentes dos encontrados no estudo de Toso et al (2003) [18], no entanto o valor do ângulo de fase é semelhante (4,8), sendo ambos significativamente menores que relatada por Barbosa- Silva et al (2005) [19], que descreve valores médios de 6,9 para a população saudável. O ângulo de fase é descrito como um fator prognóstico na avaliação do estado clínico do paciente.

Dodson et al (1989) observou um decréscimo nos níveis de carnitina em 23 pacientes com câncer em vários localizações. Vinci et al (2005) [20] encontraram níveis séricos de carnitina livre para pacientes com câncer 34 µM

e 42 µM para os saudáveis sem diferença significativa. No entanto quando classificamos os níveis de carnitina livre segundo a classificação sugerida [8] observou-se alta incidência de deficiência (80%) no grupo com câncer. Associando este dado à diminuída excreção urinária da mesma concluímos que a deficiência está presente, descartando-se desta forma, a diminuição dos níveis plasmáticos pelo aumento da utilização da carnitina pela mitocôndria.

Neste estudo foram avaliados os níveis de aminoácidos circulantes e estes citados acima não apresentaram diferença significativa entre os grupos além de se assemelharem aos valores encontrados na literatura para pacientes saudáveis, metionina: 26[21] e 20[22] µM e lisina: 182[21] e 184[22] E quando estes aminoácidos foram avaliados em relação à carnitina livre sérica não foram encontradas correlações.

Acredita-se que os baixos níveis de carnitina livre circulantes contribuam para a progressão da caquexia no câncer. Este nutriente está envolvido na proteção das funções mitocondriais, fato este demonstrado em estudos experimentais que perceberam que a L-carnitina inibe lesões neoplásicas e a hepatocarcinogênese[23].

Além da participação no metabolismo energético a carnitina também tem funções antioxidantes na membrana celular. Sabe-se que o paciente com câncer apresenta vários mecanismos que podem levar ao aumento do estresse oxidativo, dentre eles estão às alterações no metabolismo energético e os mecanismos inespecíficos de ativação do sistema imune com a produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias que levam a formação de espécies reativas de oxigênio. Além do uso de drogas anti-neoplásicas que também contribuem para a produção de radicais livres[9].

A intervenção nutricional parece ser limitada no processo da caquexia visto que, boa parte, dos pacientes avaliados não apresentou alterações do gasto energético de repouso, ou do consumo alimentar, ou dos níveis circulantes dos aminoácidos lisina e metionina precursores da carnitina. No entanto o comprometimento do metabolismo energético pela deficiência da carnitina, parece ser um dos principais fatores que influenciam a degradação da reserva muscular esquelética e a diminuição da geração de energia a partir de lipídeos. Estes processos levam a redução do peso corpóreo, alteração nas reservas adiposas e musculares nestes pacientes.

Referências.

1. Braunschweig CA. Creating a clinical nutrition registry prospects, problems and preliminary results. J Am Diet Assoc 1999; 99:467-70.

2. Wallengren D, Lundholm K, Bosaeus Z. Diet energy density and energy intake in palliative care cancer patients. Clin Nutr 2005, 24 : 266-273.

3 UNIFESP Departamento de Informática da Universidade Federal de São Paulo: Nutwin:Programa de Apoio a Nutrição, São Paulo, 2005.

4 Heymsfield SB; Baugmgartier RN; Sheau-Fang P. In: Shils ME; Olson JA, Shike M, Ross AC. Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença. 9. ed. São Paulo : Manole, 2003.

5. Baumgartner R, Chumlea WC, Roche AF. Estimation of body composition from bioeletric impedance of body segments. Am J Clin Nutr 1989; 50: 221-6.

6 Schutz Y. The basic of direct and indirect calorimetry and their potentials. Diabetes and Metabolism Reviews 1995, 11: 383- 408.

7 Xia L, Folkers K. Improved methodology to assay carnitine and levels of free and total carnitine in human plasma. Biochem Biophys Res Comm 1991, 176: 1617-1623.

8 Cruciani RA, Dvorkin E, Homel P, Malanud S, Culliney B, Lapin J, Portenoy RK, Esteban-Cruciani N. Safety, tolerability and symptom outcomes associated whith L-carnitine supplementation in patients with cancer, fatigue and carnitine deficiency: A phase I/II study. J Pain Symptom Manag. 2006 32 (5): 551-559.

9 Gramignano G, Lusso MR, Madeddu C, Massa E, Serpe R, Deiana L, Lamonica G, Dessi M, Spiga C, Astara G, Macciò A, Mantovani G. Efficacy of L-carnitine administration on fatigue, nutritional status, oxidative stress and related quality of life in 12 advanced cancer patients undergroing cancer therapy. Nutrition 2006, 22: 136 – 145.

10 Bruera E, Carraro S, Roca E, Cedaro L, Chacon R. Association between malnutrition and caloric intake, emesis, psycological depression, glucose taste and tumor mass. Cancer Treat Rep. 1984; 68: 873.

11 Grosvenor M, Bulcavage L, Chebowski RT. Sytoms potentially influencing weight loss in a cancer population. Correlation with primary site, nutritional states and chemotherapy administration. Cancer 1989, 15: 330-4

12 Giacosa A, Frascio F, Sukkar S. Food intake and body composition in cancer cachexia. Nurition 1996, 12; S20: 23.

13 Pistone G, Marino A, Leotta C, Dell'Arte S et al. Levocarnitine administration in elderly subjects with rapid muscle fadigue: effect on body composition, lipid profile and fadigue. Drugs Aging 2003, 20: 761- 67.

14 Tanphaichitr V, Pakpeankitvatana R, Effects of dietary protein intake on carnitine status in thai men. Nutr Res 2001, 21: 31-9.

15 Briet F, Twomey C, Jeejeebhoy KN. Relationship between metabolism and peripheral blood mononuclearcell mitochondrial complex I activy before and after a short –term refeeding in weigth losing cancer patients. Clin Nutr 2003. 22; 247-53.

16 Gupta R, Ihmaidat M. Nutritional effects of oesiphageal, gastric and pancreatic carcinoma. ESJO 2003; 29: 634 – 643.

17 Reeves MM, Battistutta D, Capra S, Baver J, Davies PSW. Resting energy expedicture in patients of solid tumor undergoing anticancer therapy. Nutrition 2006, 22; 609 -15.

18 Toso S, Piccoli A, Gusella M, Menon D et al, Bioimpedance vector pattern in cancer patients without disease versus locally advanced or disseminated disease. Nutrition 2003, 19: 510-14.

19 Barbosa-Silva MCG; Barros AJD, Wang J, Heymsfield SB, Pierson Jr RN. Biolectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. Am J Clin Nutr 2005 82: 49-52

20 Vinci E, Rampello E, Zanoli L, Oreste G, Pistone G, Malaguarnera M. Serum carnitine levels in patients with tumoral caquexia. Eur J Int Med 2005, 16: 419 - 23.

21 Madini HA, Douglas A, Record C. Amino acid challenge in patients with cirrhosis and control subjects: ammonia, plasma, amino acid and EEG changes. Met Brain Dis. 2006; 21: 1-10.

22 Chuang CK, Lin sp, Chen HH, Chen YC, Wang TJ, Shieh WH, Wu CJ. Plasma free amino acids and their metabolites in Taiwanese patients on hemodiálisis and continuos ambulatory peritoneal dialisis. Clin Chim Act 2006 364: 209-16.

23 Chang B, Nishikawa M, Nishiguchi S, et al. L- carnitine inhibits hepatocarcinoma via protection of mitochondria. Int J Cancer 2005 113(5) 719 – 29.