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

LÍVIA GIOLO TAVERNA

**Avaliação longitudinal dos ácidos graxos séricos durante tratamento
oncológico na neoplasia de esôfago e estômago**

**Ribeirão Preto
2015**

LÍVIA GIOLO TAVERNA

**Avaliação longitudinal dos ácidos graxos séricos durante tratamento
oncológico na neoplasia de esôfago e estômago**

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

Área de concentração: Clínica Médica
Modalidade: Investigação Biomédica

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

Ribeirão Preto

2015

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

Catálogo da Publicação

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Taverna, Livia Giolo.

Avaliação longitudinal dos ácidos graxos séricos durante tratamento oncológico na neoplasia de esôfago e estômago/ Livia Giolo Taverna ; Orientadora: Selma Freire de Carvalho da Cunha – Ribeirão Preto, 2015.

105 f. : il

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

1. Ácidos graxos séricos. Tratamento oncológico. Neoplasia de esôfago. Neoplasia de estômago.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: TAVERNA, Lívia Giolo

TÍTULO: Avaliação longitudinal dos ácidos graxos séricos durante tratamento oncológico na neoplasia de esôfago e estômago

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

Aprovado em:

Banca Examinadora

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

AGRADECIMENTOS

À Deus, por me dar forças para superar todos os obstáculos enfrentados durante essa minha jornada.

Aos meus pais, Nilva e Luiz Octávio, por todo carinho, apoio e compreensão durante toda minha vida e em especial durante a fase do mestrado.

À minha irmã Marina, por abrir mão de finais de semana e feriados para me ajudar e ao meu cunhado Pedro, por entender a sua ausência.

À minha orientadora Profa. Dra. Selma, pelos ensinamentos e aprendizado proporcionados.

À Roberta, pela parceria, amizade e companheirismo durante esses 3 anos.

Às minhas amigas do laboratório, Camila, Fernanada, Fer Domenici, Sofia e Susana por toda a torcida nos momentos de dificuldade e pelos momentos de descontração no nosso dia a dia de trabalho.

À Mônica, pelo auxílio nas análises em nosso laboratório e à Rosário, pela ajuda durante o período de coleta.

À Karina, por toda colaboração com a metodologia e análises dos ácidos graxos.

Aos amigos pós-graduandos Cristiana, Josiane, Leonardo, Luana e Tiago, por compartilhar angústias, mas também momentos de boas risadas.

Ao Émerson, por sempre nos socorrer quando estávamos perdidos em meio a tantas normas e papeladas.

Ao Prof. Dr. José Sebastião e toda equipe da Gastrocirurgia pela identificação dos potenciais pacientes.

À Dra. Liane e todos os residentes da Oncologia, pela ajuda na seleção dos pacientes.

Aos pacientes, sem os quais essa pesquisa não seria possível.

À CAPES, pela concessão da bolsa de mestrado.

*“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito.
Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes”.*

(Marthin Luther King)

RESUMO

TAVERNA, L. G. **Avaliação longitudinal dos ácidos graxos séricos durante tratamento oncológico na neoplasia de esôfago e estômago**. 2015. 105 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2015.

Introdução: Além do catabolismo protéico acentuado, o paciente com câncer apresenta alterações no metabolismo lipídico. **Objetivo:** o objetivo do estudo foi avaliar as concentrações séricas de ácidos graxos (AG) antes, durante e após o tratamento oncológico de pacientes com neoplasia de estômago ou de esôfago. **Casuística:** O estudo prospectivo longitudinal foi conduzido com 14 pacientes com neoplasia de estômago ou de esôfago [62,1 anos (IC95% 55,6-68,6)], sob tratamento oncológico em unidade especializada. O estudo incluiu também 15 voluntários saudáveis [61,0 anos (IC95% 57,1-65,0)]. **Métodos:** Foram aplicados os questionários de ingestão alimentar (Recordatórios de 24h) e inquéritos relacionados com efeitos adversos e de toxicidade (CTCAE) que potencialmente interferem na ingestão alimentar e no estado nutricional. Foram feitas as medidas antropométricas, a impedância bioelétrica e coleta de sangue para os exames laboratoriais. Os AG foram determinados por cromatografia gasosa e expressos como porcentagem da área total. No Grupo Câncer, os procedimentos foram feitos antes do início, na metade e ao término do tratamento oncológico; o Grupo Controle foi submetido às mesmas avaliações em apenas uma ocasião. A análise estatística foi feita por meio do *software* Statistica 8.0, usando testes estatísticos não paramétricos. **Resultados:** As reações adversas relacionadas ao tratamento oncológico foram redução da ingestão de alimentos, saliva espessa com alteração no paladar e náuseas. Antes do início do tratamento, os pacientes com câncer já haviam perdido 17% do peso em relação ao usual; o peso corporal e o IMC reduziram entre a primeira e a terceira avaliação, mas não houve alteração na composição de massa corporal magra e gorda, na ingestão energética e da maioria dos macronutrientes no decorrer do estudo. Em relação ao Grupo Controle, o ácido nervônico foi maior enquanto que os ácidos gama-linolênico e alfa-linolênico foram menores no Grupo Câncer. Na avaliação longitudinal, o ácido lignocérico reduziu durante o tratamento oncológico. **Conclusão:** os pacientes com câncer de esôfago e de estômago apresentam alteração discreta na concentração dos AG séricos em relação aos controles e o tratamento oncológico teve pouco impacto no perfil de AG circulantes.

Palavras- chave: Ácidos graxos séricos. Tratamento oncológico. Neoplasia de esôfago. Neoplasia de estômago.

ABSTRACT

TAVERNA, L. G. **Longitudinal evaluation of serum fatty acids in oncological treatment in the esophageal and gastric cancer.** 2015. 105 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2015.

Introduction: In addition to enhanced protein catabolism, the cancer patient has alterations in lipid metabolism. **Objective:** The objective of the study was to evaluate serum concentrations of fatty acids (FA) before, during and after cancer treatment of patients with gastric or esophageal cancer. **Subjects:** The prospective longitudinal study was conducted with 14 patients with gastric or esophageal cancer [62.1 years (95% CI 55.6 to 68.6)], under cancer treatment in a specialized unit. The study also included 15 healthy volunteers [61.0 years (95% CI 57.1 to 65.0)]. **Methods:** The food intake questionnaires were applied (24-hour Dietary Recall) and inquiries related adverse effects and toxicity (CTCAE) that potentially interfere with food intake and nutritional status. Anthropometric measurements were made, the bioelectrical impedance and blood collection for laboratory tests. Gas chromatography determined the FA that was expressed as a percentage of the total area. In Cancer Group, the procedures were done before the start, the middle and at the end of cancer treatment; the control group underwent the same evaluations on only one occasion. Statistical analysis was performed using Statistica 8.0 software, using non-parametric statistical tests. **Results:** Adverse reactions related to cancer treatment have been reduced food intake, thick saliva with altered taste and nausea. Before the treatment, the patients with cancer had already lost 17% of weight with respect to the usual. Body weight and BMI reduced between the first and the third evaluation, but there was no change in the composition of lean and fat mass, energy intake and macronutrient most during the study. Compared to the control group, the nervonic acid was higher while the gamma-linolenic and alpha-linolenic acids were lower in the cancer group. In the longitudinal evaluation, the lignoceric acid reduced during cancer treatment. **Conclusion:** Patients with esophageal and stomach cancer have a mild change in the concentration of serum FA compared to controls and cancer treatment had little impact on the current FA profile.

Keywords: Serum fatty acids. Cancer treatment. Esophageal cancer. Gastric cancer.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Estrutura dos ácidos graxos das famílias n-3, n-6 e n-9.....	17
Figura 2 - Vias metabólicas de dessaturação e alongação dos ácidos graxos polinsaturados.....	21
Figura 3 - Diagrama do recrutamento de pacientes com neoplasia de estômago e de esôfago.....	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados demográficos, sítio tumoral e classificação TNM dos voluntários do Grupo Câncer.....	34
Tabela 2 - Dados demográficos dos voluntários do Grupo Controle.....	35
Tabela 3 - Média geométrica e intervalo de confiança 95% (IC95%) dos dados da avaliação da composição corporal de pacientes com neoplasia de estômago e de esôfago.....	44
Tabela 4 - Média geométrica e intervalo de confiança 95% (IC95%) dos dados de ingestão de energia e macronutrientes dos pacientes com neoplasia de esôfago e de estômago.....	45
Tabela 5 - Média geométrica e intervalo de confiança 95% (IC95%) dos dados ingestão de vitaminas dos pacientes com neoplasia de esôfago e de estômago.....	46
Tabela 6 - Média geométrica e intervalo de confiança 95% (IC95%) dos dados ingestão de minerais dos pacientes com neoplasia de esôfago e de estômago.....	47
Tabela 7 - Média geométrica e intervalo de confiança 95% (IC95%) dos dados da avaliação laboratorial do estado nutricional dos pacientes com neoplasia de esôfago e de estômago no início do estudo.....	49
Tabela 8 - Ocorrência de reações adversas relacionadas ao tratamento oncológico com impacto potencial no estado nutricional em 14 pacientes com neoplasia de esôfago e estômago.....	51
Tabela 9 - Média e intervalo de confiança 95% (IC95%) da alteração ponderal nos três momentos da avaliação nos 14 pacientes do Grupo Câncer.....	52
Tabela 10 - Média geométrica e intervalo de confiança 95% (IC95%) dos dados da avaliação da composição corporal de pacientes do Grupo Câncer e de voluntários do Grupo Controle.....	53

Tabela 11 - Média geométrica e intervalo de confiança 95% (IC95%) dos dados de ingestão de energia e macronutrientes de pacientes do Grupo Câncer e de voluntários do Grupo Controle.....	55
Tabela 12 - Média geométrica e intervalo de confiança 95% (IC95%) dos dados ingestão de vitaminas e minerais dos pacientes do Grupo Câncer e dos voluntários do Grupo Controle.....	56
Tabela 13 - Média geométrica e intervalo de confiança 95% (IC95%) dos dados ingestão de minerais dos pacientes do Grupo Câncer e dos voluntários do Grupo Controle.....	57
Tabela 14 - Média geométrica e intervalo de confiança 95% (IC95%) dos dados da avaliação laboratorial do estado nutricional de pacientes do Grupo Câncer no início do tratamento.....	58
Tabela 15 - Média geométrica e intervalo de confiança 95% (IC95%) de ácidos graxos séricos de pacientes do Grupo Câncer e de voluntários do Grupo Controle, expresso como porcentagem total da área.....	60

LISTA DE ABREVIACÕES

AG	Ácido Graxo
AGM	Ácido Graxo Monoinsaturado
AGP	Ácido Graxo Polinsaturado
AGS	Ácido Graxo Saturado
AA	Ácido Araquidônico
BIA	Bioimpedância Elétrica
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> / Critérios Comuns de Toxicidade
DHA	Ácido Eicosahexanóico
DRI	<i>Dietary Reference Intakes</i> / Ingestões Dietéticas de Referência
EPA	Ácido Eicosapentaenóico
F	Feminino
FABP	<i>Fatty Acid Binding Protein</i> / Proteína Ligadora do Ácido Graxo
FAT	<i>Fatty Acid Translocase</i> / Translocase de Ácido Graxo
FATP	<i>Fatty Acid Transport Protein</i> / Proteína Transportadora de Ácido Graxo
FMRP	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
HC	Hospital das Clínicas
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i> / Lipoproteína de Alta Densidade
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i> / Cromatografia líquida de alta eficiência
IC	Intervalo de Confiança
IDL	<i>Intermediary Density Lipoprotein</i> / Lipoproteína de Densidade Intermediária
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6

IMC	Índice de Massa Corporal
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i> / Lipoproteína de Baixa Densidade
LPL	<i>Lipoprotein Lipase</i> / Lipase de Lipoproteína
M	Masculino
MG	Massa Gorda
MM	Massa Magra
n-3	Ômega 3
n-6	Ômega 6
rpm	Rotação por Minuto
PIF	<i>Proteolysis Inducing Factor</i> / Fator Indutor de Proteólise
PCR	Proteína C Reativa
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
TNM	Classificação de Tumores Malignos. T: extensão do tumor primário; N: presença de metástase em linfonodo regional; M: metástase à distância.
TGO	Transaminase Glutâmico Oxalacética
TGP	Transaminase Glutâmico Pirúvica
UIBC	Capacidade Latente de Ligação do Ferro
USP	Universidade de São Paulo
VLDL	<i>Very Low Density Lipoprotein</i> / Lipoproteína de Muito Baixa Densidade

LISTA DE SÍMBOLOS

Centímetros	cm
Grama	g
Grau Celsius	°C
Hora	h
Igual a	=
Litro	L
Mais ou Menos	±
Menor que	<
Metro	m
Micrograma	µg
Microlitro	µL
Micromol	µmol
Micromolar	µM
Miligramma	mg
Mililitro	mL
Molar	M
Picograma	pg
Porcento	%

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	17
1.1. Classificação dos ácidos graxos	17
1.2. Ácidos graxos em alimentos e na alimentação.....	17
1.3. Absorção e transporte dos ácidos graxos	18
1.4. Síntese de ácidos graxos	20
1.5. Lipídios e câncer.....	22
1.6. Epidemiologia dos cânceres	23
1.7. Epidemiologia da neoplasia de estômago e esôfago	23
1.8. Modalidades de tratamento oncológico	24
1.9. Estado nutricional durante o tratamento oncológico	25
1.10. Alterações metabólicas induzidas pelo tratamento oncológico.....	27
2. OBJETIVOS	30
2.1. Objetivo geral.....	30
2.2. Objetivos específicos	30
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	32
3.1. Local e aspectos éticos.....	32
3.2. Critérios de inclusão	32
3.3. Critérios de exclusão.....	32
3.4. Seleção da casuística e grupos de estudo	32
3.5. Tratamento oncológico	35
3.6. Delineamento experimental	36
3.7. Questionário sócio-econômico	36
3.8. Questionário de efeitos adversos relacionados ao tratamento.....	36
3.9. Avaliação da ingestão alimentar.....	37
3.10. Evolução ponderal e composição corporal	37
3.11. Avaliação laboratorial.....	37
Procedimentos gerais	38
Exames clínicos de rotina e marcadores do estado nutricional	38
Análise de ácidos graxos.....	40

3.12. Análise estatística.....	41
4. RESULTADOS	43
4.1. Comparação entre os pacientes com neoplasia de esôfago e de estômago	43
4.2. Comparação dos dados obtidos no seguimento longitudinal entre os pacientes com neoplasia de esôfago/estômago e o Grupo Controle	50
4.2.1. Avaliação dos efeitos adversos durante o tratamento oncológico	50
4.2.2. História de perda ponderal durante o tratamento oncológico	50
4.2.3. Composição corporal	50
4.2.3. Avaliação da ingestão alimentar.....	54
4.2.4. Avaliação laboratorial clínica e do estado nutricional	58
4.2.5. Avaliação dos Níveis Séricos dos Ácidos Graxos.....	59
5. DISCUSSÃO	63
5.1. Avaliação dos efeitos adversos relacionados ao tratamento oncológico	63
5.2. História de perda ponderal e composição corporal	63
5.3. Ingestão de nutrientes	64
5.4. Avaliação laboratorial clínica e do estado nutricional.....	66
5.5. Avaliação dos ácidos graxos séricos entre Grupo Câncer antes do início do tratamento e Grupo Controle.....	67
5.5.1. Ácidos graxos saturados.....	67
5.5.2. Ácidos graxos monoinsaturados.....	70
5.5.3. Ácidos graxos polinsaturados.....	71
5.6. Forças e limitações do estudo	75
6. CONCLUSÕES.....	77
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	792
APÊNDICE	92
APÊNDICE A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	92
APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Grupo Câncer	95
APÊNDICE C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Grupo Controle	97
ANEXO	100
ANEXO A – Questionário sócio-econômico.....	100
ANEXO A – Questionário dos efeitos adversos da quimioterapia	101

1. INTRODUÇÃO

1.1. Classificação dos ácidos graxos

Os ácidos graxos (AG) são a forma mais simples de lípidios, compostos de uma cadeia de hidrocarboneto não ramificado com um grupo carboxil terminal. Quanto ao número de duplas ligações, os AGs são classificados em saturado (AGS), monoinsaturado (AGM) e polinsaturado (AGP). Os AGS contêm exclusivamente ligações simples entre os carbonos; os AGM têm uma única ligação dupla, enquanto os AGP têm duas ou mais duplas ligações. De acordo com o comprimento da cadeia de carbono, os AG podem ser classificados em cadeia curta (até 6 átomos de carbono), média (8 a 12 átomos de carbono), longa (14 a 22 átomos de carbono) ou muito longa (mais que 22 átomos de carbono). A nomenclatura dos AG pode ser utilizada como "C:D (n menos)", onde "C" é o número de átomos de carbono, "D" representa o número de duplas ligações e "n menos" (ou ômega ω -) é a posição mais próxima da dupla ligação em relação ao grupo metil terminal (Kalish *et al.*, 2015).

1.2. Ácidos graxos insaturados na alimentação

As três principais famílias de AG consumidos na alimentação são os ômega 9, 6 e 3 (n-9, n-6 e n-3 respectivamente) (Figura 1). Apenas os ácidos graxos n-6 e n-3 são essenciais para o organismo. As fontes alimentares do n-6 são óleos vegetais como de soja, girassol e milho e do n-3 são as folhas verdes escuras, nozes (Kalish *et al.*, 2015), óleos de soja, canola e linhaça, sementes como a chia e peixes de água fria (Simopoulo, 2002).

Figura 1 - Estrutura dos ácidos graxos das famílias n-9, n-6 e n-3.
Adaptado de Rose & Connolly, 1999

A alimentação consumida atualmente pela população das nações do ocidente, conhecida como dieta ocidental, é rica em ácido linoléico (n-6) (Thompson & Lowry, 1994). O alto consumo implica a desproporcionalidade da relação da relação n-6: n-3, principalmente quando a ingestão de óleo de peixe é baixa. Nas últimas décadas tem-se determinado, em diversos países, que a ingestão média de ácidos graxos resulta em relações n-6/n-3 que estão entre 10:1 a 20:1, ocorrendo registros de até 50:1 (Simopoulos, 2002; Simopoulos, 2004). Esse perfil é desfavorável, especialmente nas situações em que existe uma resposta inflamatória exacerbada (Thompson & Lowry, 1994). Assim, a razão entre a ingestão diária de alimentos fontes de ácidos graxos n-6 e n-3 assume grande importância na nutrição humana (Martin *et al.*, 2006).

Os ácidos graxos n-3 são encontrados em peixes de águas frias (cavala, sardinha, salmão, arenque). Peixes marinhos possuem uma relação n-3/n-6 maior que peixes de água doce, devido a uma presença mais forte da série n-3 na sua cadeia trófica (Olsen, 1998). A composição, a distribuição e a relação entre as séries n-3 e n-6 nos peixes são influenciadas por fatores genéticos (espécie, etapa de desenvolvimento), ambientais (temperatura e salinidade) e principalmente nutricionais (Justi *et al.*, 2003), já que a composição corporal do peixe é reflexo da dieta consumida pelo animal (Visentainer *et al.*, 2005).

Nas hortaliças, o ácido alfa-linolênico é encontrado em maior quantidade em espécies com folhas de coloração verde-escura, por ser um importante componente da fração dos lipídios polares contidos nos cloroplastos (Simopoulos, 2002). Também ocorre em alguns cereais e leguminosas, sendo a sua concentração muito dependente da espécie e de fatores sazonais (Kris-Etherton *et al.*, 2000).

Embora as hortaliças apresentem pequenas quantidades do ácido alfa-linolênico, devido ao seu baixo conteúdo lipídico, o consumo de vegetais, como o agrião, a couve, a alface, o espinafre e o brócolis, pode contribuir para elevar a sua ingestão, principalmente em dietas vegetarianas (Martin *et al.*, 2006).

1.3. Absorção e transporte dos ácidos graxos

Os lipídeos circulantes são provenientes da absorção das gorduras presentes na alimentação (exógena) ou da síntese hepática (endógena). Na via exógena, o lipídeo é absorvido pelo lúmen intestinal como ácidos graxos livres, monacilgliceróis e glicerol. A absorção, metabolismo intracelular e liberação na circulação dos AG presentes no lúmen intestinal variam conforme o tamanho da cadeia carbônica (Brown *et al.*, 1981). Após a

absorção, os AGs de cadeia média e curta são conduzidos diretamente para fígado pela via sanguínea. Os AG de cadeia longa, em sua quase totalidade, são ressintetizados a triglicerídeos dentro do enterócitos, formando os quilomícrons, que atingem a circulação sanguínea através do sistema linfático (Trotter *et al.*, 1996). Quando os AGs de cadeia longa estão presentes em altas concentrações dentro do enterócito, o transporte intracelular é feito por um sistema proteico que envolve proteínas transportadoras de ácidos graxos (*fatty acid transport protein* - FATP), proteínas ligadoras de ácidos graxos (*fatty acid binding protein* - FABP) e a translocase de ácido graxo (*fatty acid translocase* - FAT) (Haunerland *et al.*, 2004). Foram identificados seis membros da família das FATP, sendo a FATP4 é a única que se expressa no intestino delgado e apresenta papel importante na captação dos AGs de cadeia longa pelos enterócitos (Haunerland *et al.*, 2004). As FABP possuem papel no armazenamento dos AG de cadeia longa não esterificados, sendo cofatores de enzimas do metabolismo lipídico e participam da modulação dos sinais intracelulares do crescimento e da diferenciação celular mediados por lipídeos (Storch *et al.*, 2000). Ao atingirem a circulação sanguínea, os quilomícrons sofrem a ação da enzima lipase de lipoproteína (*lipoprotein lipase* - LPL), que provoca sua hidrólise e liberação de ácidos graxos livres que são utilizados pelas células periféricas (Brown *et al.*, 1981). Como resultado, ocorre redução do teor de triglicerídeos e os quilomícrons remanescentes são captados nos hepatócitos (Dane-Stewart *et al.*, 2003).

Na via endógena, os AGs livres provenientes dos adipócitos ou do fígado ligam-se principalmente à albumina plasmática a fim de serem transportados até os tecidos periféricos, onde poderão ser oxidados para fornecer energia (Large *et al.*, 2004). Os AGs esterificados (triglicerídeos, ésteres de colesterol, fosfolipídeos e outros) são transportados pelas lipoproteínas, que se constituem em um núcleo hidrofóbico (triglicéridos e ésteres de colesterol) e uma camada exterior de fosfolípidos, colesterol livre e apolipoproteínas (Brown *et al.*, 1981). As lipoproteínas são classificadas de acordo com sua densidade e composição de apolipoproteína. Menores proporções entre lípido e proteína resultam em redução no tamanho e aumento na densidade das partículas. As lipoproteínas são classificadas como densidade muito baixa (*very low density lipoprotein* - VLDL), baixa densidade (*low density lipoprotein* - LDL) e alta densidade (*high density lipoprotein* - HDL). As VLDL são formadas no fígado e exercem papel fundamental no transporte dos triglicerídeos. A LPL hidrolisa os triglicerídeos das VLDL, gerando as remanescentes de VLDL ou lipoproteína de densidade intermediária (*intermediary density lipoprotein* - IDL) (Brown *et al.*, 1981). As LDL são responsáveis pela distribuição do colesterol para os tecidos extra-hepáticos (Brown *et al.*, 1981). As HDL

transportam o colesterol dos tecidos periféricos para o fígado, onde é metabolizado e eliminado na forma de ácidos e sais biliares (Brown *et al.*, 1981).

1.4. Síntese de ácidos graxos

A maioria dos AGs pode ser sintetizada pelo organismo, sofrer processo de alongamento (inserção de pares de carbonos) e/ou dessaturação da cadeia de carbonos (inserção de ligação dupla) (Figura 2). O alongamento da cadeia geralmente ocorre no retículo endoplasmático e as dessaturações ocorrem no peroxissomo, por meio das enzimas dessaturases (Nakamura *et al.*, 2004). Os AG precursores 16:0 e 18:0 sofrem ação da Δ -9-dessaturase e formam os AGM 16:1 n-7 (AG palmitoléico) e 18:1 n-9 (AG oléico), respectivamente (Nakamura *et al.*, 2004). Os AGP serão, condicionalmente, formados a partir desses AGM, pelos processos de dessaturação e alongamento.

Os AGP não podem ser modificados pelos mamíferos, a partir do alongamento da cadeia, inserção de insaturações e descarboxilação de pares da cadeia. Os lípides que contém 18 átomos de carbonos são o ácido α -linolênico (18:3 n-3), ácido linoléico (18:2 n-6) e ácido oléico (18:1 n-9). Tais lipídeos usam as mesmas enzimas (Δ -6 e Δ -5-dessaturases) e uma elongase para sintetizar seus derivados com 20 átomos de carbonos, dando origem ao ácido eicosapentaenóico (EPA, 20:5 n-3), ácido araquidônico (AA, 20:4 n-6) e ácido eicosatrienóico (ETA, 20:3 n-9). O EPA pode ser metabolizado para ácido decosahexanóico (DHA, 22:6 n-3). A Δ -6-dessaturase atua preferencialmente sobre o ácido α -linolênico e o ácido linoléico. No entanto, quando há excesso de ácido linoléico na alimentação, as Δ -6-dessaturases metabolizam preferencialmente esse ácido graxo, favorecendo a formação de eicosanóides pró-inflamatórios (Budowski, 1988).

Figura 2 – Vias metabólicas de dessaturação e alongação dos ácidos graxos polinsaturados. Adaptado de Cook & McMaster, 2002.

Os AGP linoléico e α -linolênico são precursores dos eicosanóides, que têm várias funções biológicas, incluindo as relacionadas com função imune, inflamação, vasoatividade e cicatrização. A enzima fosfolipase A2 é responsável pela liberação dos AGP de membranas celulares, que posteriormente são metabolizados pela cicloxigenase, lipoxigenase ou pelo sistema citocromo P450, resultando na produção de compostos bioativos que incluem prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanos e leucotrienos (Kalish *et al.*, 2015). Dentre os ácidos graxos derivados do ácido α -linolênico, os mais relevantes são o EPA e o DHA. Estas

substâncias são precursoras das resolvinas, protectinas e maresinas, que participam da resolução da inflamação e restauram a homeostase tecidual (Shinohara *et al.*, 2012; Serhan *et al.*, 2015). Existe evidência crescente do efeito terapêutico dessas substâncias em condições de inflamação, incluindo a colite (Bento *et al.*, 2011), diabetes (Hellmann *et al.*, 2011), doenças pulmonares (Wang *et al.*, 2011) e a septicemia (Chiang *et al.*, 2012). O n-3 também exerce efeito anti-inflamatório inibindo diretamente a dessaturação do ácido α -linolênico em ácido linoléico, inibindo a produção de eicosanóides inflamatórios (Nassar *et al.*, 1986). O ácido linoléico é precursor de eicosanóides pró-inflamatórios, incluindo as prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos e ácidos hidroxieicoisatetraenóico. Estas substâncias agem como agentes quimiotáticos das células imunes, coordenando o influxo de células anti-inflamatórias para o local da agressão e inflamação. Elas também modulam a liberação de citocinas, recrutamento de macrófagos, reatividade vascular e função plaquetária (Kalish *et al.*, 2015). Em situações de estresse inflamatório, ocorre alteração na concentração sérica ou plasmática de ácidos graxos com propósito de controlar a resposta inflamatória exacerbada (Calder, 2003).

1.5. Lipídios e câncer

Existem evidências epidemiológicas e experimentais que fazem elo entre os ácidos graxos polinsaturados n-3 e a redução do risco de câncer. Tais ácidos graxos, representados pelo EPA e DHA, têm efeito anti-angiogênico potente pela inibição da produção de mediadores angiogênicos (Spencer *et al.*, 2009).

Tem sido descrito que em pacientes com câncer estabelecido, o metabolismo de lipídeos é frequentemente alterado, como aumento da lipólise (Ryden *et al.*, 2008), oxidação de ácidos graxos (Douglas & Shaw, 1997) e hipertrigliceridemia (Tisdale, 1999). Níveis anormais de AGs têm sido documentados em pacientes com câncer de pulmão (Murphy *et al.*, 2012), pancreático, estômago, esôfago (Leeuwen *et al.*, 2002), cervical uterino (Lisboa *et al.*, 2008), bexiga (McClinton *et al.*, 1991), leucemia (Agatha *et al.*, 2001) e linfoma não-Hodgkin (Cvetkovic *et al.*, 2010). Em condições normais, a composição de AGs no soro ou plasma reflete a ingestão da gordura em médio prazo (semanas ou meses), de forma que sua dosagem pode ser usada como marcador biológico da disponibilidade habitual e metabólica (Riboli *et al.*, 1987). Entretanto, mais recentemente, tem sido documentado que as alterações nos níveis de AGs em pacientes com neoplasia são independentes da ingestão alimentar (Pratt *et al.*, 2002). Em particular, tem sido observada diferença nos níveis de ácidos graxos n-3 e n-6, com diminuição do ácido linoléico (20:4 n-6), EPA (20:5 n-3) e DHA (22:6 n-3). Em pacientes

com câncer de bexiga, houve uma redução dos ácidos graxos n-3 e n-6 plasmáticos (McClinton *et al.*, 1991). Em pacientes com câncer de pulmão, houve redução nos níveis de EPA, DHA e do ácido linoléico (Prisco *et al.*, 1995). Mosconi e colaboradores (1989) descreveram níveis reduzidos de AGP em pacientes subnutridos com câncer. Ao contrário, não foram encontradas alterações nos níveis plasmáticos de n-3 em pacientes com câncer cólon-retal (Baro *et al.*, 1998).

1.6. Epidemiologia dos cânceres

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

1.7. Epidemiologia da neoplasia de estômago e esôfago

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

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

Para o ano de 2014, a estimativa foi de 10.780 novos casos de câncer de esôfago sendo 8.010 no gênero masculino e 2.770 no feminino. Dentre os sítios tumorais, é o sétimo tipo de câncer mais frequente em homens e o décimo-terceiro em mulheres na região Sudeste (Brasil, 2014). Além da alta prevalência, o câncer de esôfago é a quarta neoplasia com pior sobrevida, perdendo somente para o câncer de fígado, pâncreas e pulmão (Parkin *et al.*, 1999). Dentre os tumores, o câncer de esôfago foi a sexta causa de morte no ano de 2012, com 400.169 óbitos no mundo e 9811 no Brasil (Ferlay *et al.*, 2012). Trata-se de um câncer de prognóstico negativo, com sobrevida em cinco anos inferior a 10% e alta taxa de letalidade (Brasil, 2014).

De acordo com o tipo histológico, os cânceres de esôfago podem ser classificados em carcinoma epidermóide, espinocelular ou escamoso e adenocarcinoma. O carcinoma espinocelular é derivado do epitélio estratificado não-queratinizado, característico da mucosa normal do esôfago. No Brasil, é o tipo histológico mais comum, especialmente em homens a partir dos 50 anos. Em mais de 80% dos casos, este tumor acomete o segmento médio e inferior do esôfago (Tercioti *et al.*, 2009). O adenocarcinoma de esôfago tem tido maior incidência no Brasil (Thuler *et al.*, 2006) e nos EUA especialmente em homens brancos (Queiroga & Pernambuco, 2006).

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

1.8. Modalidades de tratamento oncológico

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

associação da radio e quimioterapia, e em alguns casos, da cirurgia. Isoladamente, nenhum dos três tipos de tratamento resulta em resultados eficazes (Queiroga & Pernambuco, 2006).

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

A quimioterapia destrói as células que apresentam processo metabólico acelerado e crescimento rápido, embora os fármacos utilizados na terapia antineoplásica atuem de forma inespecífica às células cancerosas. A quimioterapia é classificada de acordo com suas finalidades em: a) curativa, quando objetiva o controle completo do tumor; b) adjuvante, quando ocorre após cirurgia curativa e objetiva promover a eliminação da doença residual metastática potencial; c) neo-adjuvante ou prévia, quando se objetiva redução parcial do tumor ou d) paliativa, com objetivo de melhorar qualidade de sobrevivência do paciente e sem finalidade curativa (Brasil, 2008).

1.9. Estado nutricional durante o tratamento oncológico

Já no momento do diagnóstico, cerca de 80% dos pacientes com câncer apresentam algum grau de comprometimento nutricional, atribuído ao desequilíbrio entre o consumo e as necessidades nutricionais, a resposta do hospedeiro ao tumor e aos efeitos colaterais das terapias antineoplásicas. Esse quadro associa-se ao favorecimento da caquexia neoplásica (Silva, 2006; Fearon *et al.*, 2006), que afeta cerca de metade de todos os pacientes com câncer e está presente em mais de dois terços dos casos de câncer avançado (Fearon & Moses, 2002). A terapia nutricional convencional tem poder limitado na prevenção e na reversão da caquexia. Uma vez instalada, a caquexia, reduz a tolerância ao tratamento antineoplásico (Bing *et al.*, 2006), piora a qualidade de vida, aumenta a susceptibilidade às infecções e as complicações pós-operatórias (Tisdale, 2002).

O risco nutricional ou a desnutrição moderada atinge 49,5% dos pacientes oncológicos e a desnutrição grave foi identificada em 12,7% dos casos, especialmente nas neoplasias do trato gastrointestinal superior, onde o risco de desnutrição é mais evidente (Cunha *et al.*, 2015). O acometimento nutricional pode evoluir para a caquexia neoplásica (Silva, 2006; Fearon *et al.*, 2006), que afeta cerca de metade de todos os pacientes com câncer e está

presente em mais de dois terços dos casos de câncer avançado (Fearon & Moses, 2002). A caquexia é definida como uma síndrome que cursa com hipermetabolismo e hipercatabolismo, perda contínua de massa muscular esquelética, associada ou não à redução de massa gorda e prejuízo funcional progressivo (Argiles *et al.*, 2003; Argiles *et al.*, 2009). Desnutrição associada ao câncer resulta em maior risco de infecções, menor capacidade de cicatrização, redução da força muscular (Langer *et al.*, 2001), piora da qualidade de vida, intolerância e resposta inadequada à terapia anticâncer (Ehrsson *et al.*, 2012).

O acometimento nutricional é atribuído tanto ao desequilíbrio entre o consumo e as necessidades nutricionais, quanto aos efeitos adversos da terapia antineoplásica (Paoli *et al.*, 2008) e da resposta do hospedeiro ao tumor. A presença do tumor desencadeia a produção de citocinas pró-inflamatórias (interleucina-1 - IL-1, interleucina-6 - IL-6 e fator de necrose tumoral-alfa -TNF-alfa) (Halliwell, 2007; Plata-Salamán, 1998). Além da redução do apetite, estas citocinas aumentam a taxa metabólica basal, com consequente aumento no gasto energético (Torosian, 1993; Tisdale, 2002). O fator indutor de proteólise (*proteolysis inducing factor* - PIF) estimula a proteólise, levando à perda de massa muscular (Tisdale, 2002). Laboratorialmente, a produção aumentada do TNF- α e das IL-1 e IL-6 manifestam-se pela maior síntese de proteínas positivas de fase aguda como a proteína-C reativa (PCR), fibrinogênio, α -antitripsina, ceruloplasmina, glicoproteína e haptoglobina (Garófolo & Petrilli, 2006). Paralelamente, ocorre redução na síntese de proteínas de fase aguda negativas, como a albumina, a pré-albumina e transferrina (Garófolo & Petrilli, 2006).

Tanto em pacientes quanto em modelos animais de câncer tem sido documentada a perda de tecido adiposo branco, mesmo antes das mudanças detectáveis na composição corporal (Trayhurn *et al.*, 2006). A perda de depósitos de gordura não se dá apenas por redução da ingestão alimentar secundária à anorexia, mas também pelo desequilíbrio entre processos catabólicos e anabólicos em tecidos periféricos, principalmente no tecido adiposo (Agustsson *et al.*, 2007; Bing & Trayhurn, 2009). A perda de tecido adiposo parece ser consequência do aumento da degradação dos triglicerídeos e não da diminuição da síntese, associados ao fator tumoral de mobilização de lipídeos, que estimula a lipólise (Carmo & Correia, 2009). Neste ambiente metabólico, o paciente neoplásico apresenta intolerância à glicose, catabolismo protéico acentuado e aumento dos triglicérides circulantes, apesar da maior utilização de ácidos graxos (Holcomb & Ziegler, 1990; Laviano *et al.*, 1996).

1.10. Alterações metabólicas induzidas pelo tratamento oncológico

Além das alterações metabólicas induzidas pela presença do tumor, o tratamento oncológico por si só pode desencadear alterações metabólicas, em particular aquelas relacionadas à resposta inflamatória (Machon *et al.*, 2012; Roca-Rodríguez *et al.*, 2014). A radioterapia altera a homeostase celular, modificando a sinalização de transdução e a disposição para apoptose (Borek, 2004). A exposição à radiação inicia uma resposta molecular e celular a fim de promover o reparo tecidual, que inclui aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias (Bechoua *et al.*, 1999), implicadas na síndrome de anorexia-caqueixa (Peters, 1996). A radioterapia aumentou a proteína C reativa e a IL-6 em pacientes com neoplasia de orofaringe (Roca-Rodríguez *et al.*, 2014).

A inflamação é um componente crítico para a progressão tumoral antes e durante a quimio e radioterapia (Liao *et al.*, 2014). Neste contexto, qualquer intervenção que diminua o estado inflamatório durante o tratamento oncológico é potencialmente benéfica no prognóstico. A partir dessa premissa, têm sido desenvolvidos inúmeros estudos com o uso de suplementos nutricionais enriquecidos com AGs polinsaturados n-3 a fim de reduzir a inflamação durante a quimio e a radioterapia (Machon *et al.*, 2012; Roca-Rodríguez *et al.*, 2014). Entretanto, os resultados obtidos em seres humanos nem sempre são concordantes. O uso de suplementos nutricionais contendo AGP n-3 não produziu mudanças significantes nos marcadores inflamatórios durante a radioterapia (Roca-Rodríguez *et al.*, 2014) e durante a radioquimioterapia (Machon *et al.*, 2012). Embora o emprego de fórmulas contendo AG n-3 tenha reduzido a incidência de mucosite aguda grave (Machon *et al.*, 2012) e resultado em normalização mais precoce do IMC, dos níveis séricos de albumina e mudanças favoráveis nos marcadores de estresse oxidativo (Roca-Rodríguez *et al.*, 2014), alguns estudos não concordam com os efeitos positivos atribuídos à suplementação com esses AGs (Bruera *et al.*, 2003).

Estratégias que possam reduzir a inflamação podem ser válidas para minimizar a toxicidade e os sintomas específicos do tratamento em pacientes com câncer (Cleeland *et al.*, 2003; Lee *et al.*, 2004). Entretanto, a abordagem da inflamação é uma fronteira nova no controle da doença (Couzin-Frankel, 2010) e há poucos dados sobre os marcadores inflamatórios usados como alvo da intervenção (Wang *et al.*, 2012).

Estudos que avaliem o comportamento dos ácidos graxos séricos ou plasmáticos durante o tratamento oncológico devem preceder aqueles que propõem as estratégias de suplementação durante a quimio ou radioterapia. Há carência de estudos que avaliem o comportamento dos ácidos graxos séricos ou plasmáticos durante o tratamento oncológico.

Um estudo sugeriu que a quimioterapia em câncer avançado possa contribuir para a depleção de ácidos graxos n-3 e n-6 (Pratt *et al.*, 2002). Entretanto, Lisboa (2006) mostrou que não houve mudança na concentração de AG plasmáticos durante a radioterapia para neoplasia de cólon uterino, exceto pela redução nos níveis de EPA. Dessa forma, o metabolismo e o estado de ácidos graxos durante o tratamento oncológico ainda não é bem caracterizado.

Existem poucos dados disponíveis sobre o estado de ácidos graxos em pacientes com câncer e sobre as mudanças durante a terapia oncológica (Cvetkovic *et al.*, 2013). Tem sido sugerido que a quimioterapia pode contribuir para a depleção ácidos graxos n-3 e n-6 (Pratt *et al.*, 2002), mas baixos níveis de n-3 e n-6 também têm sido observados na ausência de quimioterapia (McClinton *et al.*, 1991; Cvetkovic *et al.*, 2010).

A identificação de potenciais causas das alterações dos ácidos graxos no desenvolvimento da doença neoplásica e do seu tratamento são importantes para planejar uma intervenção eficaz e oportuna (Murphy *et al.*, 2012). No entanto, uma caracterização detalhada, longitudinal do estado dos ácidos graxos em pacientes com câncer ainda é muito escassa (Murphy *et al.*, 2012) podendo ser explorada de forma mais ampla.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Avaliar as concentrações séricas de ácidos graxos antes, durante e após o tratamento oncológico de pacientes com neoplasia de estômago ou de esôfago.

2.2. Objetivos específicos

- Comparar o consumo de nutrientes, a composição corporal, os níveis séricos de vitaminas e minerais e a avaliação laboratorial, entre pacientes com neoplasia de estômago e aqueles com neoplasia de esôfago;
- Avaliar em pacientes com neoplasia do trato digestório superior (estômago e esôfago), antes do início do tratamento, durante e ao término da terapia oncológica: a) o consumo de nutrientes e a composição corporal; b) os níveis séricos de vitaminas e de minerais; c) avaliação laboratorial; d) os níveis séricos dos ácidos graxos;
- Comparar o consumo de nutrientes, a composição corporal e os níveis séricos de ácidos graxos de pacientes com neoplasia do trato digestório superior antes do início do tratamento oncológico com os dados obtidos em controles saudáveis.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. Local e aspectos éticos

O estudo prospectivo e longitudinal foi desenvolvido pela Divisão de Nutrologia do Departamento de Clínica Médica, com participação da Divisão de Oncologia Clínica do Departamento de Clínica Médica e Divisão de Gastrocirurgia do Departamento de Cirurgia e Anatomia da Universidade de São Paulo (FMRP/USP). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição (Protocolo nº 2443/2014 – Apêndice A).

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

3.2. Critérios de inclusão

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

3.3. Critérios de exclusão

Foram excluídos da pesquisa os pacientes com história prévia de doença autoimune ou inflamatória crônica, quadro infeccioso em atividade, doença hepática, renal ou diabetes mellitus sem controle medicamentoso. Foram excluídos os sujeitos que consumiam bebidas alcoólicas em quantidade diária superior a 60 g de etanol.

3.4. Seleção da casuística e grupos de estudo

A coleta de dados ocorreu entre maio de 2014 a abril de 2015. Durante esse período, 59 pacientes com neoplasia de estômago ou de esôfago foram atendidos no Serviço de

Cirurgia do Aparelho Digestivo (Figura 3). Após aplicação dos critérios de exclusão, 20 pacientes foram considerados elegíveis para participar do estudo. Destes, três sujeitos se recusaram na participação voluntária do estudo. Dentre os 17 sujeitos inicialmente selecionados, um paciente foi a óbito após a primeira avaliação, um retirou o consentimento no decorrer do estudo e um indivíduo não deu seguimento ao tratamento proposto.

Figura 3 - Diagrama do recrutamento de pacientes com neoplasia de estômago e de esôfago.

A casuística final incluiu 14 voluntários, que foram alocados no Grupo Câncer. Destes, dez pacientes tinham diagnóstico de neoplasia de esôfago e quatro com neoplasia de estômago, sendo três mulheres e onze homens, com média de idade de 62,1 anos (IC95%

55,6-68,6). O gênero, idade, sítio tumoral e a classificação de tumores malignos (TNM) destes voluntários são mostrados na Tabela 1.

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

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

TNM: classificação de tumores malignos

* de acordo com critérios de Graciano, 1999.

Foram também incluídos no estudo 15 voluntários saudáveis que foram alocados no Grupo Controle, sendo seis mulheres e nove homens, com idade média de 61,0 anos (IC95% 57,1-65,0). As cinco mulheres participantes do estudo eram frequentadoras do Programa de Integração Comunitária (PIC) na cidade de Ribeirão Preto. Os dez homens foram recrutados por meio de divulgação feita na Rádio USP e jornal da cidade de Ribeirão Preto. O gênero, a idade e a classe socioeconômica dos voluntários do Grupo Controle é mostrado na Tabela 2. Não houve diferença na idade ($p=0,98$), na proporção de homens e mulheres ($p=0,28$) e na classe socioeconômica ($p=0,10$) entre os Grupos Câncer e Controle.

Tabela 2 - Dados demográficos dos voluntários do Grupo Controle.

Voluntário	Gênero	Idade (anos)	Classe sócio-econômica*
1	Feminino	68	Média inferior
2	Masculino	54	Média superior
3	Feminino	48	Média superior
4	Masculino	64	Média
5	Masculino	58	Média
6	Feminino	57	Média
7	Masculino	65	Média superior
8	Masculino	56	Média inferior
9	Feminino	61	Média inferior
10	Feminino	54	Média
11	Masculino	75	Média superior
12	Masculino	56	Média superior
13	Masculino	69	Média
14	Masculino	65	Média
15	Masculino	66	Média superior

* Graciano, 1999.

3.5. Tratamento oncológico

No Serviço de Oncologia, o protocolo de tratamento para neoplasia de estômago baseia-se na administração endovenosa de epirrubicina (50 mg/m²) e a cisplatina (60 mg/m²) no primeiro dia de tratamento, além da capecitabina por via oral (625 mg/m², 2 vezes ao dia) por 21 dias. Após período de pausa de sete dias, segue-se novo ciclo de tratamento, desde que as condições clínicas do paciente assim o permitam (Cunningham *et al.*, 2008). O protocolo de tratamento para neoplasia de esôfago neo-adjuvante baseia-se na administração endovenosa de paclitaxel (50 mg por metro quadrado de área de superfície corporal – 50 mg/m²) e carboplatina (área sob a curva de 2 mg/mL/min - AUC=2), uma vez por semana, durante a radioterapia (Hagen *et al.*, 2012). A radioterapia foi aplicada com técnica tridimensional computadorizada (3D) ou conformacional com dose total 50.4Gy, em 28 frações de 180 cGy, na área e margens tumorais, assim como nos linfonodos de drenagem da região esofágica (Cooper *et al.*, 1999), em 28 dias consecutivos, exceto aos finais de semana.

Durante todo o tratamento oncológico, os pacientes retornavam no Serviço de Oncologia a cada 21 a 28 dias, para consulta ambulatorial com o especialista. Independente

dos retornos pré-agendados, os pacientes eram instruídos a procurarem o Serviço caso surgisse alguma anormalidade.

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

3.6. Delineamento experimental

O estudo incluiu três avaliações, sendo a primeira antes do início do tratamento, a segunda na metade da terapia proposta e a terceira avaliação foi realizada após o término do tratamento oncológico. A avaliação inicial incluiu o questionário socioeconômico, o Recordatório alimentar de 24 horas, a antropometria e a bioimpedância (BIA). Foram realizadas coletas de sangue para exames de rotina, dosagens de vitaminas, minerais e ácidos graxos séricos. Nas avaliações seguintes foram realizados os mesmos procedimentos, exceto pela aplicação do questionário socioeconômico.

3.7. Questionário sócio-econômico

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

3.8. Questionário de efeitos adversos relacionados ao tratamento

A partir do CTCAE (*Common Terminology Criteria of Adverse Events*) versão 2.0 (Anexo C), foram selecionados apenas eventos adversos e a toxicidade relacionada ao tratamento oncológico que potencialmente interferem na ingestão alimentar e no estado nutricional. No presente estudo, as informações extraídas do CTCAE identificaram a presença ou não de anorexia, redução da ingestão alimentar, e xerostomia, alterações salivares,

mucosite, náusea, vômito, diarreia e constipação intestinal, sem estratificá-las quanto a sua intensidade.

3.9. Avaliação da ingestão alimentar

A avaliação da ingestão alimentar foi realizada pela análise das informações contidas no Recordatório alimentar de 24 horas aplicados durante o seguimento longitudinal da pesquisa. O Recordatório alimentar de 24 horas foi aplicado juntamente com os questionários de qualidade de vida e efeitos adversos ao tratamento, nos dias em que os pacientes foram submetidos à coleta de sangue e avaliação da composição corporal. No total, foram aplicados três Recordatórios alimentares de 24 horas para cada indivíduo da pesquisa. A quantificação da ingestão diária dos nutrientes foi feita utilizando-se programa de computador (AVANUTRI, versão 4.0, Avanutri & Nutrição Serviços e Informática Ltda Me, Rio de Janeiro, Brasil) que contém as quantidades desses nutrientes na maioria dos alimentos consumidos pela população brasileira.

3.10. Evolução ponderal e composição corporal

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

3.11. Avaliação laboratorial

Os exames da avaliação clínica de rotina foram realizados antes do início, na metade e ao término do tratamento oncológico. Tais exames incluíram proteínas totais, albumina, capacidade latente de ligação do ferro (UIBC), proteína C reativa, ferritina, ferro, zinco, cobre, vitamina B₁₂, ácido fólico, vitamina A, vitamina E, vitamina C, além dos ácidos graxos séricos.

Procedimentos gerais

As amostras de sangue foram obtidas a partir da veia antecubital de 12 horas após jejum durante a noite. As amostras de sangue utilizadas para dosagens de zinco e cobre plasmático foram coletadas em tubos para coleta de elementos de traços (Vacuttainer sem aditivo®, #368380, BD). Para a dosagem de ácidos graxos foi utilizado o tubo Gel BD SST® II Advance®. As amostras foram centrifugadas a 3000 rpm por dez minutos a 4 °C para a separação do soro. Para as demais dosagens, os tubos continham anticoagulante (Vacuttainer k2 EDTA 7,2 mg®, #367861, BD) e foram protegidos da luz. O sangue anticoagulado foi separado em plasma e eritrócitos por centrifugação a 3000 rpm por dez minutos a 4 °C. Para dosagem de vitamina C, foi acrescido ao plasma 0,5 mL de ácido metafosfórico 5%, seguido de agitação em vórtex. Todos os procedimentos para preparo e dosagem de vitamina C foram feitos sob luz ambiente amarela. As alíquotas foram acondicionadas em tubos criogênicos identificados e armazenadas em congelador -80 °C até o momento das dosagens.

Exames clínicos de rotina e marcadores do estado nutricional

Os exames clínicos de rotina e demais marcadores de estado nutricional foram realizados no Laboratório Central do HC-FMRP/USP ou no Laboratório de Estudos Moleculares em Nutrição e Metabolismo. Os exames realizados no Laboratório de Bioquímica Automatizada (proteínas totais séricas, dosadas por método colorimétrico com leitura em comprimento de onda de 540 nm; albumina sérica, por método colorimétrico com leitura em comprimento de onda de 625 nm; proteína C reativa, dosada por método imunoturbidimétrico com látex; ferro sérico, dosado por método calorimétrico direto). A capacidade latente de ligação do ferro (UIBC) foi dosada por método colorimétrico direto, utilizando o aparelho CT600i Konella B (Wiener lab, Rosario, Argentina). Os níveis de transferrina foram calculados a partir da capacidade latente de ligação do ferro (UIBC) e do ferro sérico, conforme equação abaixo (Vannucchi *et al.*, 1996):

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

As dosagens de ferritina (método de quimioluminescência), ácido fólico (método de quimioluminescência) e vitamina B₁₂ (método de quimioluminescência) foram realizadas no Laboratório de Ginecologia e Obstetrícia do HC-FMRP/USP com leitura em aparelho Immulite 2000. As dosagens plasmáticas de zinco e cobre foram feitas no Laboratório de Metais Pesados do Departamento de Pediatria do HC-FMRP/USP, com leitura em

espectrofotômetro de absorção atômica com chama (Varian, modelo AA200). O zinco foi dosado por espectrofotometria de absorção atômica de chama com leitura em comprimento de onda de 213,9 nm e o cobre em comprimento de onda de 327,4 nm.

A análise da vitamina A foi realizada no Laboratório de Estudos Moleculares em Nutrição e Metabolismo em amostras de plasma por cromatografia líquida de alta eficiência com detector de ultravioleta HPLC-UV (Shimadzu LC10A, Kyoto, Japão) utilizando uma coluna tipo C-18 Shimpack CLC-ODS 4.6 x 15 cm, pré-coluna 4 mm x 1 cm, e fase móvel com taxa de fluxo de 1 mL/min. Adicionou-se a uma alíquota de 500 µL de plasma, 1 mL de etanol absoluto, seguido de agitação em vórtex por 1 minuto. Foi acrescentado 1 mL de hexano e após agitação por um minuto a amostra foi centrifugada por dez minutos a 3000 rpm. Uma alíquota de 500 µL do sobrenadante foi retirada e seca em nitrogênio gasoso. O resíduo seco foi reconstituído em 0,5 mL de fase móvel composta de metanol/diclorometano/acetonitrila (10:20:70). Uma alíquota de 20 µL desta amostra foi injetado no HPLC e detectado por UV em comprimento de onda de 325 nm. A concentração da vitamina A foi calculada por meio de uma curva de calibração com padrões de retinol de 0,5 a 2,0 µM. Foram considerados valores normais a faixa a faixa entre 1,04-2,43 µmol/L (Arnaud *et al.*, 1991).

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

A análise da vitamina E (α -tocoferol) foi realizada em amostras de plasma por cromatografia líquida de alta eficiência com detector de ultravioleta HPLC-UV (Shimadzu LC10A, Kyoto, Japão) utilizando uma coluna tipo C-18 Shimpack CLC-ODS 4.6 x 15 cm, pré-coluna 4 mm x 1 cm, e fase móvel com taxa de fluxo de 1 mL/min. Adicionou-se a uma alíquota de 500 µL de plasma, 1 mL de etanol absoluto, seguido de agitação em vórtex por 1 minuto. Foi acrescentado 1 mL de hexano e após agitação por um minuto a amostra foi centrifugada por dez minutos a 3000 rpm. Uma alíquota de 500 µL do sobrenadante foi retirada e seca em nitrogênio gasoso. O resíduo seco foi reconstituído em 0,5 mL de fase

móvel composta de metanol/diclorometano/acetonitrila (10:20:70). Uma alíquota de 20 µL desta amostra foi injetado no HPLC e detectado por UV em comprimento de onda de 292 nm. A concentração foi calculada por padrão externo de alfa-tocoferol (Arnaud *et al.*, 1991) e os valores foram expressos em µmol/L. Concentrações plasmáticas de vitamina E superiores a 23 µmol/L foram consideradas adequadas (Arnaud *et al.*, 1991).

Análise de ácidos graxos totais

As amostras de soro foram preparadas em triplicatas e a esterificação foi feita de acordo com o método da Transesterificação Direta (Lepage & Roy, 1984). Foram utilizadas 100µL de amostra de soro, acrescidos de 100uL de padrão interno C17. Foi adicionada 1 mL da solução de Acetilcloreto:Metanol na proporção de 250 µL/5mL. As amostras foram aquecidas a 100 °C por 60 minutos, com agitação manual em vortex por 20 segundos a cada 3 minutos. Em temperatura ambiente, foi adicionado 1 mL de Hexano às amostras, que foram agitadas e homogeneizadas no vortex por 20 segundos. Ao final, as amostras foram evaporadas com N₂ e em seguida foram novamente suspensas com 300 µL de Hexano. Por fim, as amostras foram transferidas para vial rosqueável com septo de vedação de silicone e *insert* de 100 µL, específico para análise por Cromatografia Gasosa.

Os ácidos graxos foram determinados por cromatografia gasosa (cromatógrafo SHIMADZU, GC-2010), equipado com auto-injetor AOC-20i, com coluna capilar F.S.CAP.SP (SP TM-2560, referência do produto 24056, lote 190166D) de 100 m de comprimento, 0,25 mm de diâmetro interno e 0,20 µm de espessura de filme. O gás hélio foi utilizado como carreador, com fluxo de 0,9 mL/min. O ar sintético foi utilizado para ionização em chama com detecção a 260 °C. As injeções de 1 µL das amostras foram realizadas em modo *split*. As temperaturas do injetor e do detector foram de 250 °C. A temperatura inicial da coluna foi de 14 0°C, elevada a 240 °C (5 °C por minuto) e mantida nesta por 18 minutos. O tempo total de corrida foi de 63 minutos.

O padrão para identificação utilizado foi composto por uma mistura comercial de ácidos graxos da empresa Sigma-Aldrich® (Supelco 37 Component FAME Mix, CRM 47885, Lot XA11420V – Bellefonte, EUA). Os ácidos graxos das amostras foram identificados por comparação de seus tempos de retenção relativos com aqueles obtidos dos ácidos graxos do padrão. Os resultados foram expressos como porcentagem da área de detecção do ácido graxo em relação à área do total de ácidos graxos identificados no cromatograma.

3.12. Análise estatística

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

4. RESULTADOS

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

Como o Grupo Câncer foi composto por pacientes com neoplasias de esôfago e estômago, inicialmente foi feita a análise estatística para verificar se havia diferenças entre esses subgrupos. Não houve diferença estatística nos dados de composição corporal entre os pacientes com neoplasia de esôfago quando comparados com aqueles com neoplasia de estômago (Tabela 3), exceto pela menor massa magra entre os casos de neoplasia esofágica na ocasião da segunda avaliação.

Em relação aos pacientes com câncer de estômago, no momento da primeira avaliação os sujeitos com câncer de esôfago apresentaram maior percentual de ingestão de proteínas (Tabela 4), maior ingestão de tiamina, riboflavina, niacina, ácido pantotênico, vitamina B₁₂ e ácido fólico (Tabela 5). Da mesma forma, os pacientes com câncer de esôfago apresentaram maior consumo de fósforo e de zinco (Tabela 6). Nas avaliações posteriores, não foram observadas diferenças na oferta dos diversos nutrientes avaliados (Tabelas 4, 5 e 6), considerando a somatória da ingestão de alimentos por via oral ou por nutrientes por via enteral.

Tabela 3 - Média geométrica e intervalo de confiança 95% (IC95%) dos dados da avaliação da composição corporal de pacientes com neoplasia de esôfago e de estômago.

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

IMC: índice de massa corporal

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

Tabela 4 - Média geométrica e intervalo de confiança 95% (IC95%) dos dados de ingestão de energia e macronutrientes dos pacientes com neoplasia de esôfago e de estômago.

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

VET: valor energético total

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

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

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

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

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

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

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

Na comparação dos dados laboratoriais de avaliação clínica e do estado nutricional entre os pacientes com câncer esôfago e estômago (Tabela 7), os sujeitos com câncer de esôfago apresentaram maiores concentrações de proteína C reativa e cobre sérico.

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

Tabela 7 - Média geométrica e intervalo de confiança 95% (IC95%) dos dados da avaliação laboratorial clínica e do estado nutricional dos pacientes com neoplasia de esôfago e de estômago no início do estudo.

	Pacientes com neoplasia de esôfago (n=10)	Pacientes com neoplasia de estômago (n=4)
Glicemia (mg/L)	91,5 (80,3-102,7)	90,7 (86,8-94,7)
Uréia (mg/dL)	34,5 (19,4-49,6)	35,7 (23,2-48,3)
Creatinina (mg/dL)	1,07 (0,65-1,49)	1,10 (0,65-1,56)
AST/TGO (U/L)	16,0 (12,4-19,6)	16,2 (9,9-22,5)
ALT/TGP (U/L)	13,4 (7,9-18,3)	14,4 (5,1-23,7)
Hemoglobina (g/dL)	12,1 (11,3-13,0)	12,9 (8,7-17,2)
VCM (fL)	85,1(78,9-91,3)	89,2 (77,5-101,0)
Linfócitos (células/ μ L)	2100 (1628-2572)	2125 (1632-2618)
Proteínas totais (g/dL)	7,3 (6,6-7,9)	6,7 (6,0-7,3)
Albumina (g/dL)	4,1 (3,9-4,2)	3,9 (3,1-4,7)
Transferrina (mg/dL)	177 (145-208)	197 (167-228)
PCR (mg/dL) *	2,4 (0,7-4,1)	0,25 (-0,4-0,9)
Ferritina (ng/dL)	187 (96-279)	116 (62-171)
Ferro (μ g/dL)	66,2 (42,1-90,4)	92,0 (8,5-175,5)
Zinco (μ g%)	85,2 (73,4-97,0)	92,2 (67,7-114,6)
Cobre (μ g%) *	151 (128-173)	87,3 (43,9-130,8)
Vitamina B₁₂ (pg/mL)	483 (217-749)	305 (234-376)
Ácido fólico (ng/mL)	8,1 (3,3-13,0)	6,9 (1,9-11,9)
Vitamina A (μ mol/L)	1,6 (1,1-2,1)	1,7 (0,5-3,0)
Vitamina E (μ mol/L)	30,6 (24,9-36,4)	23,6 (16,3-30,9)
Vitamina C (μ mol/L)	9,7 (2,8-16,5)	13,6 (-5,7-32,9)

PCR: Proteína C reativa; VCM: Volume Corpuscular Médio

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

4.2.1. Avaliação dos efeitos adversos durante o tratamento oncológico

A ocorrência de reações adversas relacionadas ao tratamento oncológico com impacto potencial no estado nutricional são apresentados na Tabela 8. Foi observada redução na ingestão de alimentos entre a primeira e a segunda avaliação. Houve um aumento de queixas relacionadas à saliva espessa com alteração no paladar e náuseas entre a primeira e a segunda avaliação e entre a primeira e a terceira avaliação. Não houve diferença estatística na ocorrência das demais reações adversas analisadas durante o tratamento oncológico.

4.2.2. História de perda ponderal durante o tratamento oncológico

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

4.2.3. Composição corporal

Os dados antropométricos do Grupo Câncer e Controle são apresentados na Tabela 10. O Grupo Câncer apresentou menor IMC quando comparados ao Grupo Controle. Longitudinalmente, observou-se o Grupo Câncer apresentou redução do peso e IMC na segunda e terceira avaliação, em relação ao momento inicial. Não houve diferença estatística nos valores absolutos da massa magra dos voluntários do Grupo Câncer durante a avaliação longitudinal e quando comparados com o Grupo Controle. Os valores de massa gorda em quilogramas e seu percentual na composição corporal, bem como o percentual de massa magra, foram menores no Grupo Câncer quando comparados ao Grupo Controle.

Tabela 8 - Ocorrência de reações adversas relacionadas ao tratamento oncológico com impacto potencial no estado nutricional em 14 pacientes com neoplasia de esôfago e estômago.

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

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

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

*: um paciente negou-se a responder o questionário

†: um paciente não completou o tratamento

Tabela 9 - Média e intervalo de confiança 95% (IC95%) da alteração ponderal nos três momentos da avaliação nos 14 pacientes do Grupo Câncer.

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

Tabela 10 - Média geométrica e intervalo de confiança 95% (IC95%) dos dados da avaliação da composição corporal de pacientes do Grupo Câncer e de voluntários do Grupo Controle.

	Grupo Câncer (n=14)			Grupo Controle (n=15)	Diferença estatística
	1ª Avaliação	2ª Avaliação	3ª Avaliação		
Peso (kg)	60,2 (53,1-67,2)	57,5 (49,8-65,2)	55,2 (47,1-64,0)	68,5 (62,3-75,1)	b (p<0,05) # (p<0,10)
IMC (kg/m²)	21,8 (18,7-25,0)	20,8 (17,6-24,1)	20,4 (16,7-24,1)	25,5 (24,5-27,0)	b (p<0,05) # (p<0,05)
Massa magra (kg)	44,0 (38,4-49,6)	41,5 (36,1-46,8)	39,6 (31,3-48,0)	50,3 (42,6-53,4)	
Massa magra (%)	74,2 (66,8-81,6)	73,0 (66,9-79,1)	70,1 (60,8-79,4)	71,1 (66,2-73,1)	# (p<0,05)
Massa gorda (kg)	15,7 (10,1-21,2)	15,7 (11,0-20,3)	17,0 (10,1-23,9)	19,4 (18,1-23,2)	# (p<0,05)
Massa gorda (%)	25,8 (18,4-33,1)	27,0 (20,9-33,1)	29,9 (20,6-39,2)	28,8 (26,9-33,7)	# (p<0,05)

IMC: índice de massa corporal

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

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

4.2.3. Avaliação da ingestão alimentar

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

Os dados da ingestão de macronutrientes são apresentados na Tabela 11 e dos micronutrientes na Tabela 12 e 13. Na avaliação longitudinal, não houve diferença nos dados de ingestão de energia e macronutrientes nos momentos do estudo e em relação ao Grupo Controle (Tabela 11).

Na primeira avaliação, observou-se que menor ingestão de vitamina C e ácido fólico no Grupo Câncer comparado ao Grupo Controle, embora o consumo de vitamina E tenha sido maior no Grupo Câncer. Na análise longitudinal do Grupo Câncer, documentou-se maior ingestão de ácido pantotênico e de cálcio entre a primeira e a segunda avaliação, além do aumento na ingestão de vitamina B₁₂ entre a primeira e a segunda avaliação e a primeira e a terceira avaliação. Não houve diferença na ingestão das demais vitaminas em nenhum momento do estudo (Tabela 12). Em relação à ingestão de minerais, os pacientes do Grupo Câncer apresentaram menor consumo de fósforo em relação ao Grupo Controle. Não houve diferença estatística em relação ao consumo dos demais minerais (Tabela 13).

Tabela 11 - Média geométrica e intervalo de confiança 95% (IC95%) dos dados de ingestão de energia e macronutrientes de pacientes do Grupo Câncer e de voluntários do Grupo Controle.

	Grupo Câncer (n=14)			Grupo Controle (n=15)	Diferença estatística
	1ª Avaliação	2ª Avaliação	3ª Avaliação		
VET (kcal)	1765 (1473-2057)	1650 (1232-2068)	1604 (1108-2101)	2141 (1860-2412)	
Proteínas (g)	60,7 (46,8-74,6)	59,2 (41,8-76,6)	60,8 (42,9-78,7)	73,8 (63,9-89,9)	
Proteínas (% VET)	13,7 (11,2-16,2)	14,7 (12,6-16,7)	15,1 (13,0-17,2)	14,7 (12,7-16,0)	
Carboidratos (g)	228 (182-273)	215 (161-269)	213 (149-276)	296 (253-316)	
Carboidratos (% VET)	51,3(46,1-56,4)	53,3 (47,9-58,7)	52,3 (46,5-58,8)	53,4 (49,3-57,0)	
Lipídios (g)	67,8 (53,5-82,1)	61,2 (40,6-81,8)	57,3 (38,9-75,7)	71,0 (60,5-97,6)	
Lipídios (% VET)	35,0 (29,4-40,6)	30,7 (25,7-35,8)	32,2 (26,9-37,5)	31,6 (27,1-36,1)	
Colesterol (g)	160 (89-226)	162 (91-309)	128 (81-271)	121 (117-229)	
Gordura saturada (g)	11,9 (10,3-17,7)	12,2 (9,7-25,5)	16,1 (11,1-21,4)	16,4 (13,5-25,4)	
Gordura monoinsaturada (g)	14,8 (13,4-22,3)	15,7 (11,0-22,6)	16,6 (11,8-23,2)	20,0 (17,7-40,4)	
Gordura poliinsaturada (g)	19,4 (14,0-23,9)	18,6 (11,2-23,3)	18,8 (10,1-24,7)	20,1 (15,8-28,4)	

VET: valor energético total

Tabela 12 - Média geométrica e intervalo de confiança 95% (IC95%) dos dados ingestão de vitaminas dos pacientes do Grupo Câncer e dos voluntários do Grupo Controle.

	Grupo Câncer (n=14)			Grupo Controle (n=15)	Diferença estatística
	1ª Avaliação	2ª Avaliação	3ª Avaliação		
Vitamina A (RE)	1210 (527-1892)	1362 (626-2098)	1557 (639-2746)	962 (643-2250)	
Tiamina (mg)	1,4 (0,8-1,9)	1,7 (1,1-2,3)	1,4 (1,0-1,8)	1,7 (1,5-2,0)	
Riboflavina (mg)	1,5 (0,9-2,1)	1,8 (1,1-2,5)	2,9 (0,1-5,7)	1,5 (1,2-1,9)	
Niacina (mg)	15,8 (9,6-22,0)	18,1 (11,8-24,3)	14,7 (8,7-20,7)	15,8 (14,4-20,3)	
Ác. pantotênico (mg)	4,5 (2,2-6,7)	5,3 (3,1-7,5)	4,9 (2,9-7,0)	4,8 (4,2-6,5)	a (p<0,10)
Piridoxina (mg)	1,6 (1,0-2,2)	1,6 (1,0-2,2)	1,5 (1,0-2,0)	1,7 (1,4-1,9)	
Vitamina B₁₂ (µg)	2,7 (1,0-4,4)	3,4 (1,7-5,2)	3,5 (2,1-4,8)	2,9 (2,4-4,0)	a (p<0,10) b (p<0,10)
Vitamina C (mg)	115 (44-185)	382 (-159-924)	130 (41-219)	151 (126-261)	# (p<0,05)
Vitamina E (mg)	28,4 (20,7-36,1)	24,7 (16,2-33,3)	24,8 (13,0-36,6)	10,3 (9,2-12,9)	# (p<0,05)
Ácido fólico (µg)	170 (72-268)	242 (139-345)	235 (143-327)	380 (303-484)	# (p<0,05)

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

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

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

Tabela 13 - Média geométrica e intervalo de confiança 95% (IC95%) dos dados ingestão de minerais pacientes do Grupo Câncer e dos voluntários do Grupo Controle.

	Grupo Câncer (n=14)			Grupo Controle (n=15)	Diferença estatística
	1ª Avaliação	2ª Avaliação	3ª Avaliação		
Cálcio (mg)	697 (301-1092)	954 (549-1358)	824 (556-1092)	666 (544-1155)	a (p<0,10)
Fósforo (mg)	918 (610-1227)	1057 (717-1396)	965 (682-1247)	1168 (967-1493)	# (p<0,05)
Ferro (mg)	12,0 (8,2-15,7)	14,4 (7,2-21,5)	13,3 (9,0-17,6)	12,8 (11,6-14,5)	
Zinco (mg)	11,0 (6,8-15,2)	10,0 (5,5-14,5)	12,0 (7,3-16,7)	8,6 (7,9-111,0)	
Cobre (mg)	1,3 (0,9-1,8)	1,7 (0,9-2,5)	1,4 (0,9-1,8)	1,3 (1,1-1,6)	

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

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

4.2.4. Avaliação laboratorial clínica e do estado nutricional

Os dados da avaliação clínica e do estado nutricional são mostrados na Tabela 14, assim como os valores de referência do laboratório da Instituição. A média dos valores encontrados estavam dentro dos valores de referência, exceto pelo aumento da proteína C reativa e menores concentrações da transferrina.

Tabela 14 - Média geométrica e intervalo de confiança 95% (IC95%) dos dados da avaliação laboratorial clínica e do estado nutricional de pacientes do Grupo Câncer no início do estudo.

Exame	Resultados	Valores de Referência
Glicemia (mg/L)	91,3 (83,7-98,8)	70 a 100
Uréia (mg/dL)	34,9 (24,4-45,3)	10 a 50
Creatinina (mg/dL)	1,08 (0,78-1,37)	0,7 a 1,5
AST/TGO (U/L)	16,0 (13,4-18,7)	M:<38/F:<32
ALT/TGP (U/L)	13,7 (9,7-17,7)	M:<41/F:<31
Hemoglobina (g/dL)	12,4 (11,4-13,3)	M:13,5-17,5/F:12-15,5
VCM (fL)	86,3 (81,5-91,1)	M:81-95 /F:82-98
Linfócitos (células/ μ L)	2107 (1779-2436)	900 a 2900
Proteínas totais (g/dL)	7,1 (6,6-7,6)	6,4-8,2
Albumina (g/dL)	4,0 (3,8-4,2)	3,5-5,0
Transferrina (mg/dL)	182 (160-205)	250-310
Proteína C Reativa (mg/dL)	1,8 (0,5-3,1)	0,5
Ferritina (ng/dL)	168 (102-234)	M:28-397/F:6-159
Ferro (μ g/dL)	73,3 (52,5-94,0)	35-140
Zinco (μ g%)	86,8 (78,2-95,4)	50-120
Cobre (μ g%)	132 (105-158)	70-140
Vitamina B₁₂ (pg/mL)	434 (247-622)	174-879
Ácido fólico (ng/mL)	7,8 (4,6-10,9)	3-17
Vitamina A (μ mol/L)	1,7 (1,2-2,0)	1,04-2,43
Vitamina E (μ mol/L)	28,6 (24,1-33,1)	23-27
Vitamina C (μ mol/L)	10,8 (4,5-17,0)	>22

4.2.5. Avaliação dos Níveis Séricos dos Ácidos Graxos

Os níveis séricos, expressos em porcentagem da área total, dos ácidos graxos saturados, monoinsaturados e polinsaturados são apresentados na Tabela 15.

Ao comparar o Grupo Câncer, antes do início do tratamento, com o Grupo Controle, não foi encontrada diferença nos ácidos graxos saturados. Nos ácidos graxos monoinsaturados, houve diferença apenas no ácido nervônico, que foi maior no Grupo Câncer, enquanto que nos ácidos graxos polinsaturados foram encontradas menores concentrações dos ácidos gama linolênico e alfa linolênico no Grupo Câncer.

Já na estudo longitudinal do Grupo Câncer, apenas o ácido graxo lignocérico apresentou diferença ao longo do tempo. Sua concentração foi menor na comparação entre a primeira e a segunda avaliação. Os demais ácidos graxos permaneceram inalterados.

Tabela 15 - Média geométrica e intervalo de confiança 95% (IC95%) de ácidos graxos séricos de pacientes do Grupo Câncer e de voluntários do Grupo Controle, expresso como porcentagem total da área.

	Grupo Câncer (n=14)			Grupo Controle (n=15)	Análise estatística	
	1ª Avaliação	2ª Avaliação	3ª Avaliação		1ª Avaliação vs Controle	Longitudinal
Ácidos graxos saturados						
C16:0 (Hexadecanóico/Palmítico)	22,6 (21,1-24,2)	23,8 (22,6-25,0)	23,6 (22,1-25,2)	23,6 (22,2-24,9)		
C18:0 (Octadecanóico/Estearico)	7,7 (7,3-8,0)	7,4 (7,0-7,7)	7,5 (7,1-7,9)	7,48 (7,24-7,73)		
C20:0 (Eicosanóico/Araquídico)	0,18 (0,17-0,20)	0,18 (0,15-0,21)	0,18 (0,15-0,20)	0,19 (0,16-1,21)		
C22:0 (Docosanóico/Behêico)	0,60 (0,52-0,69)	0,55 (0,46-0,64)	0,57 (0,47-0,67)	0,61 (0,53-0,69)		
C24:0 (Lignocérico)	1,65 (0,54-1,76)	0,55 (0,45-0,65)	0,56 (0,44-0,68)	0,62 (0,55-0,68)		a (< 0,05)
Ácidos graxos monoinsaturados						
C16:1 (Hexadecenóico/Palmitoléico)	1,76 (1,31-2,20)	1,80 (1,45-2,16)	1,73 (1,34-2,11)	1,86 (1,50-2,21)		
C18:1n9 (Octadecenóico/Oleico)	19,9 (18,4-21,4)	21,1 (19,6-22,6)	21,0 (19,8-22,2)	20,7 (18,1-23,2)		
C24:1n9 (Tetracosenóico/Nervônico)	1,20 (1,00-1,39)	1,16 (0,89-1,43)	1,18 (0,93-1,43)	0,71 (0,60-0,82)	<0,05	
Ácidos graxos polinsaturados						
C18:2n6cis (Octadecadienóico/Linoleico)	31,9 (29,2-34,7)	29,4 (27,3-31,5)	31,4 (28,7-34,0)	31,9 (29,2-34,7)		
C18:3n6 (Gama Linoleico)	0,41 (0,24-0,58)	0,34 (0,22-0,46)	0,37 (0,19-0,55)	0,58 (0,42-0,74)	<0,10	
C18:3n3 (Alfa Linolênico)	0,66 (0,53-0,79)	0,63 (0,48-0,78)	0,73 (0,52-0,93)	0,83 (0,69-0,97)	<0,10	

Continuação

C20:2 cis (Eicosadienoico)	0,30 (0,18-0,41)	0,25 (0,20-0,30)	0,32 (0,23-0,41)	0,27 (0,23-0,30)
C20:3n6cis8,11,14 (Eicosatrienóico)	2,44 (1,70-3,19)	1,91 (1,53-2,30)	1,67 (1,28-2,07)	1,63 (1,39-1,87)
C20:4n6 (Eicosatrienóico/Araquidônico)	7,75 (6,55-8,95)	8,39 (6,98-9,81)	7,64 (6,18-9,11)	7,39 (6,46-8,32)
C20:5n3 (Eicosapentanóico/EPA)	0,35 (0,25-0,45)	0,38 (0,26-0,51)	0,34 (0,21-0,47)	0,44 (0,33-0,55)
C22:6n3 (Docosahexaenóico/DHA)	1,34 (1,14-1,54)	1,31 (1,14-1,49)	1,31 (1,11-1,51)	1,18 (1,04-1,31)

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

5. DISCUSSÃO

5.1. Avaliação dos efeitos adversos relacionados ao tratamento oncológico

No presente estudo, as principais queixas relacionadas ao tratamento oncológico foram a redução da ingestão de alimentos, a saliva espessa com alteração no paladar e náuseas. Chama a atenção o fato que um pequeno número de pacientes já iniciou o tratamento oncológico relatando anorexia e que a ocorrência deste sintoma se manteve praticamente inalterada no decorrer da terapia. Não foi possível atribuir a redução da ingestão alimentar pela alteração do apetite, considerando que este se manteve inalterado durante o tratamento. Entretanto, embora o número de casos de xerostomia e de vômitos tenha sido pequeno, tais sintomas podem explicar a perda de peso, somado ao fato que havia dificuldade de deglutição nos pacientes com neoplasia esofágica.

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

5.2. História de perda ponderal e composição corporal

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

No presente estudo, todos os pacientes relataram peso usual acima do peso aferido no momento da primeira avaliação, com média de perda ponderal de 17% do peso corpóreo. No estudo que avaliou perda de peso em pacientes submetidos à quimioterapia com câncer

gastrointestinal, foi observado perda de peso de 7,7% em relação ao usual antes do diagnóstico da doença (Attar *et al.*, 2012). Nós documentamos que durante o tratamento oncológico (na segunda e na terceira avaliações), a grande maioria dos pacientes apresentou perda de peso em relação ao peso inicial. Semelhante aos nossos achados, a perda de peso ocorreu em 100% dos pacientes entre o momento do aparecimento dos primeiros sintomas relacionados ao câncer até o início do tratamento oncológico (Firme & Gallon, 2010). O número de pacientes com perda de peso documentado no presente estudo foi superior ao encontrado por Tartari e colaboradores (2010) em 50 pacientes com diferentes sítios tumorais, em que foi observada perda de peso em 33% dos indivíduos e que 40% dos pacientes ganharam peso durante o tratamento oncológico. A divergência dos dados apresentados no presente estudo pode ser atribuída ao fato que o estudo de Tartari e colaboradores (2010) incluíram indivíduos com neoplasia mamária, que sabidamente apresentam ganho ponderal durante a quimioterapia (Harvil *et al.*, 2004), pela maior ingestão alimentar, decréscimo da atividade física, alteração da taxa metabólica basal ou menopausa (Kutynec *et al.*, 1999). Por outro lado, Jeffery e colaboradores (2012) observaram perda de peso em 62,5% dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço durante a radioterapia, situação em que há grave comprometimento da ingestão alimentar por dificuldade mecânica ou pelos efeitos colaterais do tratamento. A perda de peso ocorreu em 55% dos pacientes submetidos ao tratamento oncológico, sendo que a metade dos casos apresentava manifestações gastrointestinais e diminuição da ingestão energética (Dias *et al.*, 2006).

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

5.3. Ingestão de nutrientes

Nós não documentamos diferença na ingestão energética total do Grupo Câncer durante o tratamento e quando comparado ao Grupo Controle. Similar ao nosso achado, não foi encontrada diferença na ingestão energética de pacientes com câncer de pulmão, ovário e mama durante a quimioterapia (Ovesen *et al.*, 1991) e em pacientes com câncer de mama

antes e após a quimioterapia (Verde, 2007). Mulheres com câncer cervical uterino não apresentaram diferença na ingestão energética quando comparadas ao grupo controle e no decorrer do estudo, exceto aquelas que apresentaram náusea e vômitos (Lisboa, 2006).

No entanto, a diminuição na ingestão energética foi observada nos pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos ao tratamento oncológico (Kubrak *et al.*, 2013) e houve correlação linear entre a diminuição da ingestão energética e a perda de peso em pacientes com câncer de cabeça e pescoço durante a radioterapia (Nourissat *et al.*, 2011). Em pacientes sob quimioterapia por diferentes sítios tumorais, a ingestão energética foi de 1875 ± 200 kcal e menor do que a recomendação estimada de 2100 kcal/dia (Tartari *et al.*, 2010).

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

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

No presente estudo, o consumo de vitamina B₁₂ aumentou longitudinalmente durante o tratamento oncológico. Não identificados dados na literatura que avaliaram o consumo de vitamina B₁₂ durante o tratamento oncológico, mas levantamos a hipótese que o aumento do

consumo dessa vitamina seja atribuído à maior ingestão de alimentos de origem animal (leite, carne e ovos) por orientação dietética dos profissionais envolvidos.

Pacientes com câncer gastrointestinal também apresentaram valores plasmáticos reduzidos de vitamina C (Georgiannos *et al.*, 1993), porém os autores associaram essa redução a ingestão diminuída desta vitamina. No presente estudo, a ingestão de vitamina C foi maior do que a recomendada pela Dietary Reference Intakes - DRI (90 mg por dia), o que afasta a hipótese dessa associação. Diferente dos nossos resultados, pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço que apresentavam níveis plasmáticos normais de ácido ascórbico (31,9 $\mu\text{mol/L}$) e declínio (23,3 $\mu\text{mol/L}$) durante a radioterapia (Sakhi *et al.*, 2009). Nossos pacientes apresentavam baixos níveis plasmáticos de vitamina C mesmo antes do início da quimioterapia e esta condição de hipovitaminose poderia justificar as dosagens posteriores inalteradas.

5.4. Avaliação laboratorial clínica e do estado nutricional

No presente estudo, não foram observadas alterações nos marcadores de avaliação laboratorial clínica e do estado nutricional durante a quimioterapia. Os valores de proteínas totais, albumina, ferritina, ferro, zinco, cobre, vitamina B₁₂, ácido fólico e vitamina A permaneceram dentro da faixa de normalidade durante o estudo. Embora a concentração da proteína total e a albumina permanecessem dentro da faixa de normalidade, a média dos valores de transferrina foi abaixo dos valores de referência durante todo o estudo enquanto que a concentração de proteína C reativa manteve-se acima dos valores de referência. Tais dados indicam a existência de processo inflamatório desde o início do tratamento oncológico, a considerar os valores reduzidos de transferrina e aumentos de PCR durante o estudo. A presença do tumor e o procedimento cirúrgico podem ter desencadeado uma resposta inflamatória sistêmica que resultou na produção de citocinas pró-inflamatórias (interleucina-1 –IL-1, interleucina-6 - IL-6 e fator de necrose tumoral-alfa -TNF-alfa) (Halliwell, 2007; Plata-Salamán, 1998). Laboratorialmente, a produção aumentada do TNF- α e das IL1 e IL6 manifestam-se pela maior síntese de proteínas positivas de fase aguda como a proteína-C reativa (PCR), fibrinogênio, α -antitripsina, ceruloplasmina, glicoproteína e haptoglobina (Garófolo & Pertrilli, 2006). Paralelamente, ocorre redução na síntese de proteínas de fase aguda negativas, como a albumina, a pré-albumina e transferrina (Garófolo & Pertrilli, 2006).

A albumina tem meia vida de cerca de 20 dias é considerada um indicador tardio de alterações do estado nutricional após intervenções cirúrgicas (Ihara *et al.*, 2003). Entretanto, esta proteína não é considerada um bom marcador do estado protéico visceral por ser pouco

sensível a alterações agudas do estado nutricional, ser influenciada por inúmeros fatores não nutricionais (Jeejeebhoy, 1998) e ter meia vida prolongada. A transferrina é uma beta globulina transportadora de ferro no plasma (Smith & Mullen, 1991), sendo considerada uma proteína de vida média intermediária (aproximadamente oito dias). Aguilar-Nascimento e colaboradores (2007) avaliaram os níveis de albumina e transferrina em 32 pacientes submetidos a operações gastrointestinais de grande porte, antes do procedimento cirúrgico, no 2º e 5º dia de pós-operatório. Após a cirurgia, houve uma redução significativa na concentração de transferrina, independente da ocorrência de infecção (Aguilar-Nascimento *et al.*, 2007). A PCR é uma proteína de fase aguda positiva e sua concentração aumenta rapidamente em resposta a vários estímulos inflamatórios, particularmente em resposta a IL6 e outras citocinas (Gabay & Kushner, 1999). Na rotina, a PCR é um dos marcadores inflamatórios mais comumente usados, devido sua sensibilidade e baixo custo. Recentemente, foi mostrado que a persistência de valores aumentados de PCR está associada com pior prognóstico e progressão do linfoma (Troppan *et al.*, 2014). Yang e colaboradores (2007) demonstrou que o PCR estimula a proliferação celular sob condições de estresse e protege as células do mieloma da apoptose induzida pelas drogas antineoplásicas. Neste contexto, é possível que os pacientes do presente estudo que apresentaram persistência de valores elevados de PCR tenham pior prognóstico que aqueles em que houve a normalização desse marcador inflamatório.

5.5. Avaliação dos ácidos graxos séricos

5.5.1. Ácidos graxos saturados

No presente estudo, não houve diferença na porcentagem total da área dos ácidos graxos saturados (palmítico, esteárico, araquídico, behênico e lignocérico) entre o Grupo Câncer antes do início do tratamento oncológico quando comparado com o Grupo Controle. Além disso, não houve diferença na análise longitudinal dos ácidos graxos saturados no Grupo Câncer, exceto pela redução do ácido lignocérico entre a primeira e a segunda avaliação.

Em estudo europeu multicêntrico que incluiu 238 pacientes com câncer gástrico, a concentração plasmática do ácido palmítico foi semelhante àquela encontrada em 626 sujeitos controles (Chajès *et al.*, 2011). Crianças com leucemia linfóide (n=9) e mielóide (n=11) aguda apresentaram concentração de palmítico na membrana fosfolipídica semelhante àquelas

do grupo controle (n=21) (Ágatha *et al.*, 2001). Diferente dos nossos achados, menores concentrações de ácido palmítico foram documentados em 29 mulheres com câncer de colo uterino (Lisboa *et al.*, 2008) e em 17 pacientes com câncer colon-retal (Baro *et al.*, 1998). Por outro lado, quando comparados com controles saudáveis, o ácido palmítico foi maior em 98 pacientes com câncer de bexiga (McClinton *et al.*, 1991), de pâncreas (n=15), esôfago (n=35) e pulmão (n=22) (Leeuwen *et al.*, 2012). A concentração sérica do ácido palmítico foi maior em 47 pacientes com Linfoma não-Hodgkin quando comparados com 29 controles saudáveis (Cvetkovic *et al.*, 2010). Estudo recente documentou maior concentração do ácido palmítico em 18 pacientes com câncer de pulmão em relação a 20 sujeitos controles (Miyamoto *et al.*, 2015), de forma que os autores sugerem que a dosagem desse ácido graxo saturado seja utilizada no diagnóstico da neoplasia pulmonar em conjunto com outros biomarcadores (Miyamoto *et al.*, 2015).

Na avaliação longitudinal do ácido palmítico, nossos resultados são concordantes com os dados publicados por Lisboa (2006) e Murphy e colaboradores (2012). Entretanto, o ácido palmítico foi maior apenas nos pacientes com Linfoma não-Hodgkin com evolução desfavorável por morte ou toxicidade (Cvetkovic *et al.*, 2013).

Os níveis circulantes de ácido palmítico são influenciados pela ingestão de etanol (Siler *et al.*, 1999), que foi um critério de exclusão no presente estudo. O ácido palmítico é o principal produto final da síntese de ácido graxos e seus níveis circulantes têm sido considerado como um biomarcador da lipogênese *de novo* (Lemaitre *et al.*, 2015). A ausência de alterações na concentração do ácido palmítico no presente estudo pode sugerir que não houve mudança na lipogênese *de novo* nos pacientes com neoplasia de esôfago e estômago quando comparados com sujeitos controles e também durante o tratamento oncológico.

Em nosso estudo, a concentração do ácido esteárico nos pacientes com câncer foi semelhante àquela observada nos controles, cujos resultados são concordantes com aqueles conduzidos no câncer de estômago (Chaje`s *et al.*, 2011), de esôfago, pulmão e pâncreas (Leeuwen *et al.*, 2002) e crianças com leucemia linfóide e mielóide aguda (Agatha *et al.*, 2001). Menores concentrações do ácido esteárico foram encontradas em pacientes com câncer colon-retal (Baro *et al.*, 1998) e no linfoma não-Hodgkin (Cvetkovic *et al.*, 2010). Pacientes com câncer de bexiga (McClinton *et al.*, 1991) e mulheres com câncer de colo uterino (Lisboa *et al.*, 2008) apresentaram maior concentração do ácido esteárico em relação aos controles. A avaliação longitudinal do ácido esteárico no presente estudo foi semelhante ao documentado em pacientes com câncer de colo uterino (Lisboa, 2006), de pulmão (Murphy *et al.*, 2012) e linfoma não- Hodgkin (Cvetkovic *et al.*, 2013).

Estudos de curta duração têm demonstrado que o maior consumo de alimentos ricos em ácido esteárico aumenta a proporção desse ácido graxo na circulação (Lichtenstein *et al.*, 2003; Vega-López *et al.*, 2006). Essa relação não foi encontrada em alguns estudos de longa duração (Sun *et al.*, 2007), sugerindo que os níveis sanguíneos do ácido esteárico não refletem a sua ingestão (Etzioni *et al.*, 1998). Estudos *in vitro* mostraram que o ácido esteárico inibe a proliferação de linhagens de células cancerígenas (Cvetkovic *et al.*, 2009; Evans *et al.*, 2009) e sua baixa concentração em pacientes com câncer pode estar relacionada com o pior prognóstico (Cvetkovic *et al.*, 2013).

Nós documentamos que as concentrações do ácido araquídico, ácido behênico e ácido lignocérico foram semelhantes nos pacientes com câncer de esôfago e estômago quando comparados aos controles. Exceto pelo ácido lignocérico que foi maior em pacientes com câncer de colo uterino, Lisboa e colaboradores (2008) observaram valores do ácido araquídico e do ácido behênico semelhantes aos controles. O ácido lignocérico foi indetectável em pacientes com câncer hepático e na leucemia mielóide aguda sem acometimento hepático, enquanto que esse ácido graxo foi detectável na cirrose hepática, indicando que tais resultados não podem ser atribuídos às alterações no metabolismo hepático (Patterson *et al.*, 2011).

Na avaliação longitudinal feita durante o tratamento oncológico, nós não documentamos diferenças na concentração do ácido araquídico e behênico e evidenciamos redução do ácido lignocérico entre a 1ª e 2ª avaliação, resultado semelhante ao encontrado em pacientes com câncer de colo uterino (Lisboa, 2006).

Sabe-se que os ácidos graxos saturados de cadeia muito longa (20:0, 22:0 e 24:0) influenciam na homeostase hepática, na função da retina e na atividade anti-inflamatória (Kihara, 2012). Tais AGs são derivados de fontes alimentares como amendoim e o óleo de canola (Fretts *et al.*, 2014) e podem ser produzidos pelo alongamento do 18:0 (Jakobsson *et al.*, 2006; Guillou *et al.*, 2010). A síntese endógena dos ácidos graxos saturados de cadeia muito longa poderia justificar o fato de que o 20:0 e 22:0 mantiveram semelhantes aos controles e inalterados durante o tratamento oncológico. Os estudos disponíveis na literatura não determinam os valores desses ácidos graxos saturados e o seu papel na saúde e na doença é pouco conhecido. Não podemos afastar a hipótese de que a redução do ácido lignocérico deva-se a um efeito da quimioterapia, por distúrbios gastrintestinais com redução da biodisponibilidade e da absorção de ácidos graxos, além de alterações metabólicas no metabolismo dos ácidos graxos (Murphy *et al.*, 2012).

5.5.2. Ácidos graxos monoinsaturados

Em relação aos ácidos graxos monoinsaturados palmitoléico e oleico, o presente estudo documentou que os pacientes com câncer apresentavam resultados semelhantes aos sujeitos controles antes do início do tratamento oncológico e permaneceram inalterados durante o tratamento. Por outro lado, o ácido nervônico foi maior nos pacientes com câncer em relação aos controles e sua concentração foi mantida alta até o final do tratamento oncológico.

A concentração do ácido palmitoléico foi semelhante nos pacientes com câncer e controles, resultado também documentado em crianças (Agatha *et al.*, 2001) e adultos (Patterson *et al.*, 2011) com leucemia, em mulheres com câncer de colo uterino (Lisboa *et al.*, 2008), pacientes com câncer gástrico (Chaje`s *et al.*, 2011) e hepático (Patterson *et al.*, 2011). Por outro lado, pacientes com linfoma não-Hodgkin apresentaram menores concentrações séricas do ácido palmitoléico em comparação ao grupo controle (Cvetkovic *et al.*, 2010). O ácido palmitoleico teve concentrações não detectáveis nos indivíduos que desenvolveram toxicidade ou morte, sugerindo que esse ácido graxo possa ter papel importante na carcinogênese e/ou progressão do câncer (Cvetkovic *et al.*, 2013). Na avaliação longitudinal, nossos resultados foram semelhantes aos documentados em pacientes com câncer de colo uterino (Lisboa, 2006). Por outro lado, Cvetkovic e colaboradores (2013) observaram aumento da concentração do ácido palmitoléico ao final do tratamento para linfoma não-Hodgkin.

As concentrações semelhantes do ácido oléico nos nossos pacientes com câncer em relação ao controle são concordantes com os dados obtidos em pacientes com câncer de colo uterino (Lisboa *et al.*, 2008) e em crianças com leucemia (Agatha *et al.*, 2001). Concentrações menores foram encontradas em pacientes com câncer colon-retal (Baro *et al.*, 2008), doença prostática maligna (Chaudry *et al.*, 1991) e outras doenças malignas (Engan *et al.*, 1995). Entretanto, estudo desenvolvidos com câncer de bexiga (McClinton *et al.*, 1991), linfoma não-Hodgkin (Cvetkovic *et al.*, 2010) e câncer gástrico (Chaje`s *et al.*, 2011) encontraram maiores concentrações de ácido oléico em pacientes com câncer em comparação aos controles saudáveis. Na análise longitudinal do ácido oléico nossos resultados são semelhantes àqueles de Lisboa (2006) e Murphy e colaboradores (2012). Por outro lado, esse ácido graxo reduziu ao final da quimioterapia para linfoma não-Hodgkin (Cvetkovic *et al.*, 2013).

No presente estudo, a concentração sérica do ácido nervônico foi maior no pacientes com câncer de esôfago e estômago em comparação com o Grupo Controle e permaneceu alto

durante o tratamento oncológico. Contrariamente aos nossos achados, a concentração do ácido nervônico em pacientes com câncer hepático e leucemia mielóide aguda foi 3,4 vezes menor em relação àqueles com cirrose hepática e em voluntários saudáveis (Patterson *et al.*, 2011). A concentração do ácido nervônico foi semelhante em pacientes com melanoma quando comparados aos controles (Vinceti *et al.*, 2013). Não identificamos estudos na literatura que avaliam a concentração do ácido nervônico durante o tratamento oncológico, assim como o seu significado na neoplasia. Em pacientes com doença renal crônica em estágio 5, o ácido nervônico foi um forte preditor de mortalidade (Shearer *et al.*, 2012). O ácido nervônico é encontrado em membranas lipídicas, sendo mais abundante em esfingolipídeos (Shearer *et al.*, 2012). Na doença renal, as alterações no metabolismo da esfingomielina são bem conhecidos como mediadores inflamatórios e de apoptose (Jo *et al.*, 2008). O elo entre a inflamação crônica e a concentração do ácido nervônico tem sido pouco explorado e há necessidade de estudos que expliquem o aumento desse ácido graxo antes e durante o tratamento oncológico.

5.5.3. Ácidos graxos polinsaturados

Em relação aos ácidos graxos polinsaturados, não houve diferença entre o Grupo Câncer e Controle, mas documentou-se menores valores de ácido gama linolênico e alfa linolênico nos pacientes com Câncer e suas concentrações foram mantidas até o término do tratamento oncológico.

No nosso estudo, encontramos valores semelhantes entre os sujeitos com câncer e os voluntários controles em relação ao ácido linoléico, mesmo resultado demonstrado em estudos que avaliaram pacientes com câncer gástrico (Chaje's *et al.*, 2011), pulmonar (Leeuwen *et al.*, 2002), melanoma (Vinceti *et al.*, 2013) e crianças com leucemia mielóide aguda (Agatha *et al.*, 2001). Entretanto, estudos que avaliaram crianças com leucemia linfóide aguda (Agatha *et al.*, 2001), mulheres com câncer colo uterino (Lisboa *et al.*, 2008), pacientes com neoplasia cólon-retal (Baro *et al.*, 1998), de esôfago e de pâncreas (Leeuwen *et al.*, 2002), de bexiga (McClinton *et al.*, 1991), pacientes com hepatocarcinoma (Patterson *et al.*, 2011) e linfoma não-Hodgkin (Cvetkovic *et al.*, 2010) encontraram valores menores no Grupo Câncer em relação ao Grupo Controle.

Na avaliação longitudinal da concentração do ácido linoléico, nossos resultados são semelhante àqueles obtidos com pacientes com câncer de colo uterino (Lisboa, 2006) e de pulmão (Murphy *et al.*, 2012). Os indivíduos que não completaram o tratamento oncológico para câncer de pulmão apresentaram menor concentração do ácido linoléico (Murphy *et al.*,

2012). Por outro lado, o ácido linoléico manteve-se inalterado durante a quimioterapia para linfoma não-Hodgkin, mas aumentou ao final do tratamento e relacionou-se à resposta à terapia (Cvetkovic *et al.*, 2013).

Nosso estudo demonstrou menor concentração do ácido graxo gama-linolênico em pacientes com câncer em relação aos controles saudáveis, o que foi concordante com estudos conduzidos em pacientes com câncer de colo uterino (Lisboa *et al.*, 2008) e pancreático (Leeuwen *et al.*, 2002). Entretanto, a concentração do ácido gama-linolênico em pacientes com câncer de pulmão, de esôfago (Leeuwen *et al.*, 2002) e de estômago (Chaje's *et al.*, 2011) foi semelhante àquela observada em sujeitos saudáveis. Não identificamos na literatura estudos que doseem esse ácido graxo durante a terapia oncológica.

A menor concentração do ácido graxo alfa-linolênico nos nossos pacientes em relação aos controles é concordante com os resultados obtidos em pacientes com câncer de cólon (Baro *et al.*, 1998). Por outro lado, mulheres com câncer de colo uterino (Lisboa *et al.*, 2008), pacientes com câncer de bexiga (McClinton *et al.*, 1991), estômago (Chaje's *et al.*, 2011) e em crianças com leucemia (Ágatha *et al.*, 2001) apresentaram concentrações semelhantes desses ácidos graxos em relação aos controles saudáveis.

Na análise longitudinal durante o tratamento oncológico, a concentração do ácido alfa-linolênico vai de encontro àqueles obtidos em pacientes com câncer de colo uterino (Lisboa, 2006) e de pulmão (Murphy *et al.*, 2012). Ao final da quimioterapia para linfoma não-Hodgkin, a concentração do ácido alfa-linolênico foi maior em relação aos outros valores (Cvetkovic *et al.*, 2013).

A diminuição do ácido alfa-linolênico pode ser atribuída à mudanças na dieta (Baro *et al.*, 1998), embora outros autores achem improvável que a ingestão de lipídios influencie nos ácido graxo plasmáticos em diferentes estágios do câncer de pulmão (Murphy *et al.*, 2012). A diminuição do nível de ácido alfa-linolênico parece estar mais relacionada à menor absorção desse ácido graxo no câncer de pâncreas e de esôfago (Leeuwen *et al.*, 2002) ou atribuída às alterações metabólicas causadas pelo câncer em si (Baro *et al.*, 1998).

A maior conversão do ácido alfa-linolênico em seus metabólitos tem sido atribuída ao aumento da atividade da Δ -6-dessaturase (Ágatha *et al.*, 2001). Durante períodos de crescimento do tumor, há aumento de demanda de fosfolípidies pelo tumor para replicação celular e metabolismo alterado da membranas (Raffelt *et al.*, 2000; Kuliszkievicz *et al.*, 1996).

Na análise longitudinal durante o tratamento oncológico, a concentração do ácido alfa-linolênico vai de encontro àqueles obtidos em pacientes com câncer de colo uterino (Lisboa,

2006) e de pulmão (Murphy *et al.*, 2012). Ao final da quimioterapia para linfoma não-Hodgkin, a concentração do ácido alfa-linolênico foi maior em relação aos outros valores (Cvetkovic *et al.*, 2013).

A concentração do ácido eicosadienóico documentada no presente estudo foi semelhante ao demonstrado em pacientes com câncer colo uterino (Lisboa *et al.*, 2008) e estômago (Chaje's *et al.*, 2011). Na análise longitudinal feita durante o tratamento oncológico, a concentração desse ácido graxo foi mantida, resultado este também documentado em mulheres com câncer de colo uterino (Lisboa, 2006).

Em relação ao ácido eicosatrienóico (C20:3 n-6 cis 8,11,14) nossos achados vão de encontro aos resultados observados em vários tipos de câncer. Crianças com leucemia linfóide e mielóide aguda (Agatha *et al.*, 2001), pacientes com câncer colo uterino (Lisboa *et al.*, 2008), de bexiga (McClinton *et al.*, 1991), de estômago (Chaje's *et al.*, 2011), de esôfago, pâncreas e pulmão (Leeuwen *et al.*, 2002) apresentaram concentração semelhante do ácido eicosatrienóico quando comparados a controles saudáveis. Por outro lado, menores valores desse ácido graxo foram documentados em pacientes com câncer colon-retal (Baro *et al.*, 1998), enquanto que maiores valores ocorreram no linfoma não-Hodgkin (Cvetkovic *et al.*, 2010). Semelhante às nossas dosagens feitas durante a terapia oncológica, pacientes com câncer de colo uterino (Lisboa, 2006) e linfoma não-Hodgkin (Cvetkovic *et al.*, 2013) também não apresentaram mudança na concentração dessa ácido graxo.

Os nossos pacientes com câncer apresentaram concentração semelhante do ácido araquidônico em relação aos controles, cujos resultados são concordantes com aqueles conduzidos em pacientes com câncer de colo uterino (Lisboa *et al.*, 2008), de estômago (Chaje's *et al.*, 2011), de esôfago, pâncreas e pulmão (Leeuwen *et al.*, 2002) e em crianças com leucemia mielóide aguda (Ágatha *et al.*, 2001). A concentração de ácido araquidônico foi maior em crianças com leucemia linfóide aguda (Ágatha *et al.*, 2001) e adultos com linfoma não-Hodgkin (Cvetkovic *et al.*, 2010) em relação aos controles saudáveis. Contrariamente, pacientes com com câncer de bexiga (McClinton *et al.*, 1991) e de cólon (Baro *et al.*, 1998) apresentaram menor concentração desse ácido graxo. O ácido araquidônico é considerado um precursor da produção de prostaglandinas da série 2 (Baro *et al.*, 1998) e outros eicosanóides, associados com a promoção e a progressão tumoral (Fernandez *et al.*, 1999). Entretanto, essa associação não está de acordo com nossos resultados, assim como nos estudos conduzidos por McClinton e colaboradores (1991) e Baro e colaboradores (1998). Não encontramos diferença na porcentagem do ácido araquidônico durante a terapia oncológica, resultado este também

detectado em pacientes com câncer de colo uterino (Lisboa, 2006), de pulmão (Murphy *et al.*, 2012) e linfoma não-Hodgkin (Cvetkovic *et al.*, 2013).

Em relação à concentração de EPA, nossos resultados são concordantes com aqueles obtidos em crianças com leucemia (Agatha *et al.*, 2001), pacientes com câncer de estômago (Chaje's *et al.*, 2011), de pulmão e esôfago (Leeuwen *et al.*, 2002). A concentração do EPA em mulheres brasileiras com câncer de colo uterino ($0,88 \pm 0,34\%$) foi menor ($p=0,06$) que controles saudáveis ($1,2 \pm 0,73\%$). Menores concentrações de EPA foram encontradas em pacientes com câncer de pâncreas (Leeuwen *et al.*, 2002), de bexiga (McClinton *et al.*, 1991), linfoma não-Hodgkin (Cvetkovic *et al.*, 2010) e colon-retal (Baro *et al.*, 1998).

Não documentamos diferenças na concentração de EPA durante a terapia, cujos resultados são semelhantes àqueles obtidos em pacientes com câncer de pulmão (Murphy *et al.*, 2012) e linfoma não-Hodgkin (Cvetkovic *et al.*, 2013). Em pacientes com câncer de colo uterino houve diminuição EPA durante radioterapia (Lisboa, 2006), atribuída à maior peroxidação lipídica resultante do tratamento que resultou em destruição dos ácidos graxos de membranas (Lisboa, 2006). Entretanto, seria esperado que todos os ácidos graxos estivessem reduzidos, o que não foi documentado no presente estudo e na pesquisa conduzida por Lisboa (2006). Neste contexto, não houve mudança nos marcadores de peroxidação lipídica durante o tratamento oncológico para neoplasia colón-retal (Ribeiro *et al.*, 2013) e em pacientes com neoplasia de esôfago e estômago, em dados não publicados conduzidos pelo nosso grupo (Knack, 2015).

Nossos pacientes não tiveram diferença na porcentagem de DHA em relação aos controles saudáveis, cujos resultados foram similares aos encontrados em pacientes com câncer colo uterino (Lisboa *et al.*, 2008), estômago (Chaje's *et al.*, 2011), pulmão e pâncreas (Leeuwen *et al.*, 2002). Outros estudos encontraram resultados discordantes. Enquanto que pacientes com câncer de bexiga (McClinton *et al.*, 1991), colon-retal (Baro *et al.*, 1998) e linfoma não-Hodgkin (Cvetkovic *et al.*, 2010) apresentaram menores concentrações de DHA, aqueles com câncer de esôfago (Leeuwen *et al.*, 2002) e crianças com leucemia mieloide e linfóide aguda (Agatha *et al.*, 2001) apresentaram maiores valores desse ácido graxo.

Nosso estudo não detectou diferença do DHA durante o tratamento oncológico, o que vai de encontro ao apresentado em pacientes com câncer de colo uterino (Lisboa, 2006) e de pulmão (Murphy *et al.*, 2012). O DHA manteve-se inalterado durante a quimioterapia para linfoma não-Hodgkin, mas aumentou ao final do tratamento (Cvetkovic *et al.*, 2013).

Existe a hipótese de que a redução dos n-3 precede a depleção de outras classes de ácidos graxos e pode servir como um marcador preditivo de sobrevivência e resposta a quimioterapia, especialmente para pacientes sob cuidados paliativos (Murphy *et al.*, 2012). A redução dos níveis plasmáticos de ácidos graxos n-3 e n-6 foi documentada durante a quimioterapia, especialmente após altas doses de drogas antineoplásicas (Pratt *et al.*, 2002). Há evidências de que os níveis plasmáticos de AG durante a quimioterapia variam em função da evolução da doença, considerando os pacientes que tiveram a doença estabilizada ou reduzida mantiveram os níveis de ácidos graxos durante a quimioterapia (Murphy *et al.*, 2012). Baro e colaboradores (1998) sugerem que os níveis de ácidos graxos polinsaturados de cadeia longa tendem a ser preservados a fim de manter a função da célula, mesmo quando a concentração dos ácidos graxos essenciais é diminuída.

5.6. Forças e limitações do estudo

Como todo estudo clínico, a presente pesquisa tem limitações. Nós incluímos pacientes com dois sítios tumorais diferentes. Na literatura é comum os pesquisadores estudarem pacientes com diferentes sítios tumorais sob tratamento oncológico. O tamanho amostral também pode ser considerado uma limitação do estudo. Neste aspecto, deve ser considerado que nós utilizamos critérios de inclusão restritos e que alguns pacientes evoluíram para óbito, de forma que muitos casos foram excluídos da casuística inicial. Diferenças quanto ao sítio tumoral não justificam as discrepâncias entre os nossos resultados com os da literatura na comparação com o grupo controle, mas é possível que o tipo de tratamento oncológico influencie na concentração de ácidos graxos na avaliação longitudinal. Além disso, é possível que o estadiamento tumoral possa influenciar na concentração de ácidos graxos, o que vai de acordo com estudos que documentaram maior concentração do ácido palmítico de acordo com a agressividade do Linfoma não-Hodgkin (Cvetkovic *et al.*, 2010). Contrariamente, Murphy e colaboradores (2012) documentaram que os pacientes com câncer de pulmão em estágio III e IV apresentaram menores concentrações de ácido palmítico que aqueles em estágio I e II.

São poucos os estudos na literatura que avaliam o comportamento das concentrações de ácidos graxos durante o tratamento para o câncer. O estudo foi desenhado para coincidir com o esquema de rotina de coleta de sangue, a fim de evitar desconforto adicional aos pacientes e perda de dados. Um aspecto positivo foi que os inquéritos aplicados, a avaliação antropométrica e da ingestão alimentar foram feitas no mesmo dia da coleta de sangue, o que permite análise simultânea dos dados obtidos.

6. CONCLUSÕES

Os dados obtidos em pacientes com câncer de estômago e de esôfago permitem concluir que não houve diferença na maioria dos itens avaliados quanto a composição corporal e dados laboratoriais do estado nutricional entre pacientes com câncer de esôfago comparados com pacientes com câncer de estômago, o que permitiu analisar em conjunto os pacientes com diferentes sítios tumorais.

A perda de peso ocorreu no início do tratamento e foi agravada no decorrer da terapia oncológica. No entanto, apesar do aumento das queixas como náuseas, alteração no paladar e diminuição na ingestão alimentar relatada pelos pacientes no CTCAE, não foi observada diminuição na ingestão energética nos questionários específicos. Tais dados podem indicar que o Recordatório alimentar de 24 horas não é um método adequado para avaliar a ingestão alimentar em pacientes oncológicos, considerando que o consumo de alimentos pode variar substancialmente durante os ciclos de quimioterapia, em função da intensidade dos sintomas relacionados ao tratamento.

No início do estudo, os diversos dados laboratoriais de avaliação clínica e nutricional estavam dentro da faixa de normalidade, exceto pela redução na concentração da transferrina sérica, aumento da proteína C reativa e baixas concentrações de vitamina C.

Em relação aos sujeitos controles, os pacientes com câncer apresentaram maior concentração sérica do ácido nervônico e menor concentração dos ácidos graxos linoléico e gama-linolênico. Na avaliação longitudinal, o ácido graxo lignocérico reduziu entre a 1ª e 2ª avaliação. Tais dados sugerem que o tratamento oncológico pode ter sido responsável pela mudança observada.

Os ácidos graxos que estavam alterados antes do tratamento oncológicos (ácido nervônico, gama-linolênico e alfa-linolênico) mantiveram valores constantes ao término do estudo. Tais dados indicam que essas alterações não podem ser atribuídas ao tratamento e sim às mudanças metabólicas induzidas pelo tumor. A concentração sérica de ácidos graxos apresenta pouca diferença nos paciente oncológicos quando comparados com indivíduos saudáveis. Esta diferença não pode ser atribuída ao desequilíbrio entre o consumo e as necessidades nutricionais, mas pode ser relacionada com a resposta do hospedeiro ao tumor, tendo o tratamento oncológico pouco impacto no perfil dos ácidos graxos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agatha G, Hafer R, Zintl F. Fatty acid composition of lymphocyte membrane phospholipids in children with acute leukemia. *Cancer Lett.* 2001; 173:139–144.
- Aguilar-Nascimento JE; Marra JG, Shlessarenko N, Fontes CJF. Efficacy of National Nosocomial Infection Surveillance score, acute-phase proteins, and interleukin-6 for predicting postoperative infections following major gastrointestinal surgery. *Sao Paulo Med. J.* 2007; 125:34–41.
- Agustsson T, Rydén M, Hoffstedt J, van Harmelen V, Dicker A, Laurencikiene J, Isaksson B, Permert J, Arner P. Mechanism of increased lipolysis in cancer cachexia. *Cancer Res.* 2007; 67: 5531-5537.
- Argiles JM, Busquets S, Lopez-Soriano FJ. Cytokines in the pathogenesis of cancer cachexia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2003; 6:401-406.
- Argiles JM, Busquets S, Toledo M, López-Soriano FJ. The role of cytokines in cancer cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2009; 3:263-268.
- Arnaud J, Fortis I, Blachier D, Favier D. Simultaneous determination of retinol, α -tocopherol and β -carotene in serum by isocratic high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr.* 1991; 572:103-116.
- Attar A, Malka D, Sabaté JM, Bonnetain F, Lecomte T, Aparicio T. Malnutrition is high and underestimated during chemotherapy in gastrointestinal cancer: an AGEO prospective cross-sectional multicenter study. *Nutr Cancer.* 2012; 64:535-542.
- Baro L, Hermoso J C, Nunez M C, Jimenez-Rios J A, Gil A. Abnormalities in plasma and red blood cell fatty acid profiles of patients with colorectal cancer. *Br J Cancer.* 1998; 77:1978–1983.
- Bechoua S, Dubois M, Dominguez Z, Goncalves A, Némoz G, Lagarde M and Prigent AF: Protective effect of docosahexaenoic acid against hydrogen peroxide-induced oxidative stress in human lymphocytes. *Biochem Pharmacol.* 1999; 57:1021-1030.
- Bento AF, Claudino RF, Dutra RC, Marcon R, Calixto JB. Omega-3 fatty acid-derived mediators 17(R)-hydroxy docosahexaenoic acid, aspirin-triggered resolvin D1 and resolvin D2 prevent experimental colitis in mice. *J Immunol.* 2011; 187:1957-1969.
- Bing C, Russell S, Becket E, Pope M, Tisdale MJ, Trayhurn P, Jenkins JR. Adipose atrophy in cancer cachexia: morphologic and molecular analysis of adipose tissue in tumour-bearing mice. *Br J Cancer.* 2006; 95:1028-1037.
- Bing C, Trayhurn P. New insights into adipose tissue atrophy in cancer cachexia. *Proc Nutr Soc.* 2009; 68:385-392.
- Borek C: Antioxidants and radiation therapy. *J Nutr.* 2004; 134:3207S-3209S.

Borges LR, Paiva SI, Silveira DH, Assunção MCF, Gonzalez MC. Can nutritional status influence the quality of life of cancer patients? *Rev. Nutr.* 2010; 23:745-753.

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

Brasil, Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. Coordenação Geral de Ações Estratégicas, Coordenação de Prevenção e Vigilância, 2012; 2011-2018.

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

Brown MS, Kovanen PT, Goldstein JL. Regulation of plasma cholesterol by lipoprotein receptors. *Science.* 1981; 212:628-635.

Bruera E, Strasser F, Palmer JL, Willey J, Calder K, Amyotte G and Baracos V. Effect of fish oil on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and anorexia/cachexia: a double blind , placebo-controlled study. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 129-134.

Budowski P. Omega 3-fatty acids in health and disease. *World Rev Nutr Diet.* 1988; 57:214-274.

Calder PC. Long-chain n-3 fatty acids and inflammation: potential application in surgical and trauma patients. *Braz J Med Biol Res.* 2003; 36:433.

Carmo MCNS, Correia MITD. A Importância dos Ácidos Graxos Ômega-3 no Câncer. *Revista Brasileira de Cancerologia.* 2009; 55: 279-287.

Cattafesta M, Siqueira JH, Podestá OPG, Podestá JRV, Salaroli LB. Food Intake in Patients with Breast Cancer Accompanied in Specialized Oncology Center in Grande Vitória/ES-Brazil. *Rev Bras Onc Clin.* 2014; 10:124-131.

Chajès V, Jenab M, Romieu I, Ferrari P, Dahm CC, Overvad K, Egeberg R, Tjønneland A, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Engel P, Teucher B, Kaaks R, Floegel A, Boeing H, Trichopoulou A, Dilis V, Karapetyan T, Mattiello A, Tumino R, Grioni S, Palli D, Vineis P, Bueno-de-Mesquita HB, Numans ME, Peeters PHM, Lund E, Navarro C, Quiros JR, Sánchez-Cantalejo E, Gurrea AB, Dorronsoro M, Regnéir S, Sonestedt E, Wirfält E, Khaw KT, Wareham N, Allen NE, Crowe FL, Rinaldi S, Slimani N, Carneiro F, Riboli E, González, CA. Plasma phospholipid fatty acid concentrations and risk of gastric adenocarcinomas in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). *Am J Clin Nutr.* 2011; 94:1304–1313.

Chatterjee D, Roy S, Hazra A, Dasgupta P, Ganguly S, Das AK. Variation of adverse drug reaction profile of platinum-based chemotherapy with body mass index in patients with solid tumors: an observational study. *Indian J Pharmacol.* 2014; 46:222-224.

Chaudry A, McClinton S, Moffat LEF, Wahle KWJ. Essential fatty acid distribution in the plasma and tissue phospholipids of patients with benign and malignant prostatic disease. *Br. J. Cancer*. 1991; 64:1157-1160.

Chedid HM, Franz SA, Dedivitis, RA. Assessment of clinical and therapeutic factors in patients with nasopharyngeal undifferentiated carcinoma. *Rev Bras Otorrinolaringo*. 2008; 74:566-570.

Chiang N, Fredman G, Backhed F. Infection regulates pro-resolving mediators that lower antibiotic requirements. *Nature*. 2012;484:524-528.

Cleeland CS, Bennett GJ, Dantzer R, Dougherty PM, Dunn AJ, Meyers CA, Miller AH, Payne R, Reuben JM, Wang XS, Lee BN. Are the symptoms of cancer and cancer treatment due to a shared biologic mechanism? *Cancer*. 2003; 97:2919–2925.

Cook HW, McMaster CR. In: Vance DE, Vance JE. *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes*. 2002; 181-204.

Cooper JS, Guo MD, Hersokovic A, Macdonald JS, Martenson JA Jr, Al-Sarraf M. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA*. 1999; 281:1623-1627.

Couzin-Frankel J. Inflammation bares a dark side. *Science*. 2010; 330:1621. doi: 10.1126/science.330.6011.1621

Crooks V, Walter S, Smith T, Hanh TJ. The use of the Karnofsky Performance Scale in determining outcomes and risk in geriatric outpatients. *J. Gerontol*. 1991; 46:139-44.

Cunha SFC, Tanaka, LS, Salomão RG, Macedo DM, Santos TD, Peria FM. Nutritional Screening in a University Hospital: Comparison between Oncologic and Non-Oncologic Patients. *Food and Nutrition Sciences (FNS)*. 2015; 6:75-82.

Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2008; 358:36-46.

Cvetkovic Z, Cvetkovic B, Petrovic M, Ranic M, Debeljak- Martarcic J, Vucic V, Glibetic M. Lipid profile as a prognostic factor in cancer patients. *J BUON*. 2009; 14:501–506.

Cvetkovic Z, Vucic V, Cvetkovic B, Petrovic M, Ristic-Medic D, Tepsic J. Abnormal fatty acid distribution of the serum phospholipids of patients with non-Hodgkin lymphoma. *Ann Hematol*. 2010; 89:775–782.

Cvetkovic Z, Vucic V, Cvetkovic B, Karadzic I, Ranic M, Glibetic M. Distribution of plasma fatty acids is associated with response to chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma patients. *Med Oncol*. 2013; 30:741. doi: 10.1007/s12032-013-0741-2

Dane-Stewart CA, Watts GF, Barrett PH, Stuckey BG, Mano TC, Martins IJ. Chylomicron remnant metabolism studied with a new breath test in postmenopausal women with and without type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol*. 2003; 58:415-420.

Dias MV, Barreto APM, Coelho SC, Ferreira FMB, Vieira GBS, Cláudio MM, Silva PDG. O grau de interferência dos sintomas gastrintestinais no estado nutricional do paciente com câncer em tratamento quimioterápico. *Revista Brasileira de Nutrição Clínica*. 2006; 21:211-218.

Douglas RG, Shaw JH. Metabolic effects of cancer. *Br J Surg*. 1997; 77:246–543.

Ehrsson YT, Langius-Eklöf A, Laurell G. Nutritional surveillance and weight loss in head and neck cancer patients. *Support Care Cancer*. 2012; 20: 757-765.

Engan T, Bjerve KS, Hoe AL and Krane J. Characterization of plasma lipids in patients with malignant disease by ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy and gas liquid chromatography. *Blood*. 1995; 85:1323-1330.

Etzioni R, Cha R, Feuer EJ, Davidov O. Asymptomatic incidence and duration of prostate cancer. *Am J Epidemiol*. 1998; 148:775–785.

Evans LM, Cowey SL, Siegal GP, Hardy RW. Stearate preferentially induces apoptosis in human breast cancer cells. *Nutr Cancer*. 2009; 61:746–753.

Fearon KCH, Moses AGW. Cancer cachexia. *Int J Cardiol* 2002; 85:73-81.

Fearon K, Voss AC, Hustead D. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am Clin Nutr*. 2006; 83:1345-1350.

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

Fernandez E, Chatenoud L, La Vecchia C, Negri E, Franceschi S. Fish consumption and cancer risk. *Am J Clin Nutr*. 1999; 70:85-90.

Firme LE, Gallon CW. Nutritional Profile of Patients with Esophageal Carcinoma in a Public Hospital in Caxias do Sul. *Rev Bras Canc*. 2010; 56:443-451.

Fretts AM, Mozaffarian D, Siscovick DS, Djousse L, Heckbert SR, King IB, McKnight B, Sitlani C, Sacks FM, Song X, Sotoodehnia N, Spiegelman D, Wallace ER, Lemaitre RN. Plasma Phospholipid Saturated Fatty Acids and Incident Atrial Fibrillation: The Cardiovascular Health Study. *Journal of the American Heart Association*. 2014; doi: 10.1161/JAHA.114.000889.

Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999; 340:448-454.

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

Garófolo A, Petrilli AS. Balanço entre ácidos graxos ômega-3 e 6 na resposta inflamatória em pacientes com câncer e caquexia. *Rev Nutr (Camp)*. 2006; 19:611-621.

Georgiannos SN, Weston PM, Goode AW. Micronutrients in gastrointestinal cancer. *Br J Cancer*. 1993; 68:1195-1198.

Graciano MIG, Lehfeld NAS, Neves Filho A. Critérios de avaliação para classificação sócio-econômica: elementos de atualização. *Serv Social Realid*. 1999;8:109-128.

Guillou H, Zdravec D, Martin PG, Jacobsson A. The key roles of elongases and desaturases in mammalian fatty acid metabolism: insights from transgenic mice. *Prog Lipid Res*. 2010;49:186-199.

Hagen P, Hulshof MCCM, Lanschot JJB, Steyerberg EW, Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*. 2012; 366:2074-2084.

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

Harvil MN, Campbell IT, Baildam A, Howell A. Energy balance in early cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2004; 83:201-210.

Hauerland NH, Spener F. Fatty acid-binding proteins: insights from genetic manipulations. *Prog Lipid Res*. 2004; 43:328-349.

Hellmann J, Tang Y, Kosuri M, Bhatnagar A, Spite M. Resolvin D1 decreases adipose tissue macrophage accumulation and improves insulin sensitivity in obese-diabetic mice. *FASEB J*. 2011; 25:2399-2407.

Hess LM; Barakat R; Tian C; Ozols RF; Alberts DS. Weight change during chemotherapy as a potential prognostic factor for stage III epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2007; 107: 260-265.

Holcomb GW, Ziegler MM. Nutrition and cancer in children. *Surg Ann*. 1990; 22:129-141.

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

Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes (DRIs) for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids. Part 1. Washington (DC): National Academy Press; 2002.

Jacob RA, Skala JH, Omave ST. Biochemical indices of human vitamin C status. *Am J Clin Nutr*. 1987; 46:818-826.

Jakobsson A, Westerberg R, Jakobsson A. Fatty acid elongases in mammals: Their regulation and roles in metabolism. *Progress in Lipid Research*. 2006; 45:237–249.

Jeejeebhoy KN. Nutritional assessment. *Clin Nutr*. 1998; 27:347-369.

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

Jo SK, Bajwa A, Awad AS. Sphingosine-1-phosphate receptors: biology and therapeutic potential in kidney disease. *Kidney Int*. 2008; 73:1220-1230.

Justi K C, Hayashi C, Visentainer JV, Souza NE. The influence of feed supply time on the fatty acid profile of Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) fed on a diet enriched with n-3 fatty acids. *Food Chemistry*. 2003; 80: 489-49.

Kalish BT, Fell GL, Nandivada P, Puder M. Clinically Relevant Mechanisms of Lipid Synthesis, Transport, and Storage. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2015; doi: 10.1177/0148607115595974

Kihara A. Very long-chain fatty acids: elongation, physiology and related disorders. *J Biochem*. 2012; 152:387–395.

Knack, RA. Efeitos do tratamento oncológico no estado nutricional, nos marcadores de estresse oxidativo e na qualidade de vida de pacientes com câncer de estômago e de esôfago [dissertação]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; 2015.

Kris-Etherton PM, Taylor DS, Yu-Poth S, Huth P, Moriarty K, Fishell V. Polyunsaturated fatty acids in the food chain in the United States. *Am J Clin Nutr*. 2000; 71:179-188.

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

Kuliszkiewicz-Janus M, Janus W, Baczynski S. Application of ³¹P NMR spectroscopy in clinical analysis of changes of serum phospholipids in leukemia, lymphoma and some other non-haematological cancers. *Anticancer Res*. 1996; 16:1587–1594.

Kutynek CL, McCargar L, Barr SI, Hislop TG. Energy balance in women with breast cancer during adjuvant treatment. *J Am Diet Assoc*. 1999; 99:1222-1227.

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

Large V, Peroni O, Letexier D, Ray H, Beylot M. Metabolism of lipids in human white adipocyte. *Diabetes Metab*. 2004; 30:294-309.

Laviano A, Meguid MM, Yang ZJ, Gleason JR, Cangiano C, Fanelli FR. Cracking the riddle of cancer anorexia. *Nutrition*. 1996; 12:706–710.

Leandro-Merhi VA, Tristão AP; Moretto MC; Fugulin NM, Portero-McLellan KC, Aquino JLB. Comparative study of nutritional status indicators among patients with gastrointestinal neoplasms. *ABCD Arq Bras Cir Dig*. 2008; 21:114-119.

Lee BN, Dantzer R, Langley KE, Bennett GJ, Dougherty PM, Dunn AJ, Meyers CA, Miller AH, Payne R, Reuben JM, Wang XS, Cleeland CS. A cytokine-based neuroimmunologic mechanism of cancer-related symptoms. *Neuroimmunomodulation*. 2004;11:279–292.

Leeuwen SDZ, Prisco D, Paniccchia R, Coppo M, Filippini M, Francalanci I, Brunelli T, Comeglio P, Abbate R. Platelet activation and plateletlipid composition in pulmonary cancer. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1995;53:65–68.

Lemaitre RN, Fretts AM, Sitlani CM, Biggs ML, Mukamal K, King IB, Song X, Djoussé L, Siscovick DS, McKnight B, Sotoodehnia N, Kizer JR, Mozaffarian D. Plasma phospholipid very-long-chain saturated fatty acids and incident diabetes in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Am J Clin Nutr*. 2015;101:1047–1054.

Lepage G, Roy CC. Improved recovery of fatty acid through direct transesterification without prior extraction or purification. *Journal of Lipid Research*. 1984; 25:1391-1396.

Liao C, Yu Z, Guo W, Liu Q, Wu Y, Li Y, Bai L. Prognostic value of circulating inflammatory factors in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Biomark*. 2014; 14:469-481.

Lichtenstein AH, Erkkilä AT, Lamarche B, Schwab US, Jalbert SM, Ausman LM. Influence of hydrogenated fat and butter on CVD risk factors: Remnant-like particles, glucose and insulin, blood pressure and C-reactive protein. *Atherosclerosis*. 2003; 171:97–107.

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

Lisboa AQ, Rezende M, Muniz-Junqueira MI, Ito MK. Altered plasma phospholipid fatty acids and nutritional status in patients with uterine cervical cancer. *Clin Nutr*. 2008;27: 371–377.

Machon C, Thezenas S, Dupuy AM, Assenat E, Michel F, Mas E, Senesse P, Cristol JP. Immunonutrition before and during radiochemotherapy: improvement of inflammatory parameters in head and neck cancer patients. *Support Care Cancer*. 2012; 20:3129-3135.

Magalhães LP, Oshima CTF, Souza LG, Lima JM, Carvalho L, Forones NM. Variação de peso, grau de escolaridade, saneamento básico, etilismo, tabagismo e hábito alimentar pregresso em pacientes com câncer de estômago. *Arq Gastroenterol*. 2008; 45:111-116.

Marin FA, Lamônica-Garcia VC, Henry MACA, Burin RC. Grade of esophageal cancer and nutritional status impact on postsurgery outcomes. *ArqGastroenterol*. 2010; 47:348-353.

Martin CA, Almeida VV, Ruiz MR, Visentainer JEL, Matshushita M, Souza NE, Visentainer JV. Ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e ômega-6: importância e ocorrência em alimentos. *Rev. Nutr., Campinas*. 2006; 19:761-770.

McClinton S, Moffat LE, Horrobin DF, Manku MS. Abnormalities of essential fatty acid distribution in the plasma phospholipids of patients with bladder cancer. *Br J Cancer*. 1991; 63:314–316.

Miyamoto S, Taylor SL, Barupal DK, Taguchi A, Wohlgemuth G, Wikoff WR, Yoneda KY, Gandara DR, Hanash SM, Kim K, Fiehn O. Systemic Metabolomic Changes in Blood Samples of Lung Cancer Patients Identified by Gas Chromatography Time-of-Flight Mass Spectrometry. *Metabolites*. 2015; 5:192-210.

Mosconi C, Agradi E, Gambetta A, Bozzetti F, Galli C. Decrease of polyunsaturated fatty acids and elevation of the oleic/stearic acid ratio in plasma and red blood cell lipids of malnourished cancer patients. *J Parenter Enteral Nutr*. 1989; 13:501–504.

Murphy RA, Bureyko TF, Mourtzakis M, Chu QS, Clandinin MT, Reiman T. Aberrations in plasma phospholipid fatty acids in lung cancer patients. *Lipids*. 2012; 47:363–369.

Nakamura MT, Nara TY. Structure, function, and dietary regulation of delta 6, delta5, and delta 9 desaturases. *Annu Rev Nutr*. 2004; 24:345-376.

Nassar BA, Huang YS, Manku MS, Das UN, Morse N, Horrobin DF. The influence of dietary manipulation with n-3 and n-6 fatty acids on liver and plasma phospholipid fatty acids in rats. *Lipids*. 1986; 21:652-656.

Nourissat A, Bairati I, Fortin A, Gélinas M, Nabid A, Brochet F. Factors associated with weight loss during radiotherapy in patients with stage I or II head and neck cancer. *Support Care Cancer*. 2012; 20:591-599.

Olsen, Y. Lipids and essential fatty acids in aquatic foods webs: what can freshwater ecologists learn from mariculture. In: ARTS, M. T., WAINMAN, B. C *Lipids in freshwater ecosystems*, 1998. cap. 8, p.161-202.

Ovesen L, Hannibal J, Sørensen M, Allingstrup L. Food intake, eating-related complaints, and smell and taste sensations in patients with cancer of the lung, ovary and breast undergoing chemotherapy. *Clin Nutr*. 1991; 10:336-341.

Paoli S, Fonseca AS, Paoli F, Geller M, Presta GA, Santos-Filho SD, et al. A Review of scientific papers about head and neck cancers. *Brazilian Archives of Biology and Technology*. 2008; 51:63-69.

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

Patterson AD, Maurhofer O, Beyoglu D, Lanz C, Krausz KW, Pabst T, Gonzalez FJ, Dufour JF, Idle JR. Aberrant lipid metabolism in hepatocellular carcinoma revealed by plasma metabolomics and lipid profiling. *Cancer Res*. 2011; 71:6590-6600.

- Peters LJ: Radiation therapy tolerance limits. For one or for all? - Janeway Lecture. *Cancer*. 1996; 77:2379-2385.
- Plata-Salamán CR. Cytokines and anorexia: a brief overview. *Semin Oncol*, 1998; 25:64-72.
- Pratt VC, Watanabe S, Bruera E, Mackey J, Clandinin MT, Baracos VE, Field CJ . Plasma and neutrophil fatty acid composition in advanced cancer patients and response to fish oil supplementation. *Br J Cancer*. 2002; 87:1370–1378.
- Prisco D, Paniccia R, Coppo M, Filippini M, Francalanci I, Brunelli T, Comeglio P, Abbate R. Platelet activation and platelet lipid composition in pulmonary cancer. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1995; 53:65-68.
- Queiroga RC, Pernambuco AP. Câncer de esôfago: epidemiologia, diagnóstico e tratamento. *Ver. Bras. Cancerol*. 2006; 52:173-178.
- Raffelt K, Moka D, Sullentrop F, Dietlein M, Hahn J, Schicha H. Systemic alterations in phospholipid concentrations of blood plasma in patients with thyroid carcinoma: an in vitro (31) P high-resolution NMR study. *NMR Biomed*. 2000; 13:8–13.
- Ren C, Cai XY, Qiu MZ, Wang DS, Wang FH, Luo HY. Impact of body mass index on survival of esophageal squamous carcinoma patients in southern China. *J Thorac Dis*. 2015; 7:337-345.
- Ribeiro SM, Braga CB, Peria FM, Domenici FA, Martinez EZ, Feres O, Rocha JJ, Cunha SF. Effect of Zinc Supplementation on Antioxidant Defenses and Oxidative Stress Markers in Patients Undergoing Chemotherapy for Colorectal Cancer: a Placebo-Controlled, Prospective Randomized Trial. *Biol Trace Elem Res*. 2015 Jun 12. [Epub ahead of print]
- Riboli E, Ronnholm H, Saracci R. Biological markers of diet. *Cancer Surv*. 1987; 6:685-718.
- Roca-Rodríguez MM, García-Almeida JM, Lupiañez-Pérez Y, Rico JM, Toledo M, Alcaide-Torres J, Cardona F, Medina JA, Tinahones FJ. Effect of a specific supplement enriched with n-3 polyunsaturated fatty acids on markers of inflammation, oxidative stress and metabolic status of ear, nose and throat cancer patients. *Oncol Rep*. 2014; 31:405-414.
- Rose RC, Bode AM. Analysis of water-soluble antioxidants by high-pressure liquid chromatography. *Biochem J*. 2005; 306:101-105.
- Rose DP, Connolly JM. Omega-3 fatty acids as cancer hemopreventive agents. *Pharmacology & Therapeutics*. 1999; 3:217-244.
- Ryden M, Agustsson T, Laurencikiene J, Britton T, Sjölin E, Isaksson B, Permert J, Arner P (2008) Lipolysis—not inflammation, cell death, or lipogenesis—is involved in adipose tissue loss in cancer cachexia. *Cancer*. 113:1695–1704.
- Sakhi AK, Russnes KM, Thoresen M, Bastani NE, Karlsen A, Smeland S. Pre-radiotherapy plasma carotenoids and markers of oxidative stress are associated with survival in head and

neck squamous cell carcinoma patients: a prospective study. *BMC Cancer*. 2009; 9:458. doi: 10.1186/1471-2407-9-458.

Serhan CN, Dalli J, Colas RA, Winkler JW, Chiang N. Protectins and maresins: new pro-resolving families of mediators in acute inflammation and resolution bioactive metabolome. *Biochim Biophys Acta*. 2015; 1851:397-413.

Shearer GC, Carrero JJ, Heimbürger O, Barany P, Stenvinkel P. Plasma Fatty Acids in Chronic Kidney Disease: Nervonic Acid Predicts Mortality. *Journal of Renal Nutrition*. 2012; 22: 277-283.

Shinohara M, Mirakaj V, Serhan CN. Functional metabolomics reveals novel active products in the DHA metabolome. *Front Immunol*. 2012; 3:81. doi: 10.3389/fimmu.2012.00081

Siler SQ, Neese RA, Hellerstein MK. De novo lipogenesis, lipid kinetics, and whole-body lipid balances in humans after acute alcohol consumption. *Am J Clin Nutr*. 1999; 70:928–936.

Silva MPN. Síndrome da anorexia-caquexia em portadores de câncer. *Rev Bras Cancerol*. 2006; 52:59-77.

Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in wild plants, nuts and seeds. *Asia Pacific J Clin Nutr*. 2002; 11:163-73.

Simopoulos AP. Omega-6/Omega-3 essential fatty acid ratio and chronic diseases. *Food Rev Inter*. 2004; 20:77-90.

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

Spencer L, Mann C, Metcalfe M, Webb M, Pollard C, Spencer D, Berry D, Steward W, Dennison A. The effect of omega-3 FAs on tumour angiogenesis and their therapeutic potential. *Eur J Cancer*. 2009; 45:2077-2086.

Storch J, Thumser AE. The fatty acid transport function of fatty acid-binding proteins. *Biochim Biophys Acta*. 2000; 1486:28-44.

Sun Q, Ma J, Campos H, Hankinson SE, Hu FB. Comparison between plasma and erythrocyte fatty acid content as biomarkers of fatty acid intake in US women. *Am J Clin Nutr*. 2007; 86:74–81.

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

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

- Thompson WA, Lowry SF. Effect of nutrition on inflammatory mediators. In: Zaloga GP. Nutrition in Critical Care. St Louis: Mosby. 1994; 505-23.
- Thuler FP, Forones NM; Ferrari, AP. Neoplasia avançada de esôfago – diagnóstico ainda muito tardio. *Arq Gastroenterol.* 2006; 43:206-211.
- Tisdale MJ. Wasting in cancer. *J Nutr.* 1999; 129:243-246.
- Tisdale M. Cachexia in cancer patients. *Nat Rev Cancer.* 2002;2:862-871.
- Torosian MH. Growth hormone and prostate cancer growth and metastasis in tumor-bearing animals. *J Pediatr Endocrinol.* 1993; 6:93-97.
- Toxopeus EL, Nieboer D, Shapiro J, Biermann K, van der Gaast A, van Rij CM. Nomogram for predicting pathologically complete response after neoadjuvantchemoradiotherapy for oesophageal cancer. *Radiother Oncol.* 2015; 3:392-398.
- Trayhurn P, Bing C, Wood IS. Adipose tissue and adipokines-energy regulation from the human perspective. *J Nutr.* 2006; 136:1935-1939.
- Tropan KT, Schlick K, Deutsch A, Melchardt T, Egle A, Stojakovic T. C-reactive protein level is a prognostic indicator for survival and improves the predictive ability of the R-IPi score in diffuse large B-cell lymphoma patients. *Br J Cancer.* 2014; 111: 55-60.
- Trotter PJ, Ho SY, Storch J, Fatty acid uptake by Caco-2 human intestinal cells. *J Lipid Res.* 1996; 37:336-346.
- Vannucchi H, Unamuno MRDL, Marchini JS. Avaliação do estado nutricional. *Medicina (Ribeirão Preto).* 1996; 29:5-18.
- Vega-López S, Ausman LM, Jalbert SM, Erkkilä AT, Lichtenstein AH. Palm and partially hydrogenated soybean oils adversely alter lipoprotein profiles compared with soybean and canola oils in moderately hyperlipidemic subjects. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84:54–62.
- Verde SMML. Impacto do tratamento quimioterápico no estado nutricional e no comportamento alimentar de pacientes com neoplasia mamária e suas consequências na qualidade de vida [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2007.
- Vinceti M, Malagoli C, Iacuzio L, Crespi CM, Sieri S, Krogh V, Marmiroli S, Pellacani G, Venturelli E. Serum Fatty acids and risk of cutaneous melanoma: a population-based case-control study. *Dermatol Res Pract.* 2013; 2013:659394. doi: 10.1155/2013/659394.
- Visentainer JV, Souza NE, makoto M, Hayashi C, Franco MRB. Influence of diets enriched with flaxseed oil on the a-linolenic, eicosapentaenoic and docosahexaenoic fatty acid in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Food Chemistry.* 2005; 90:557-560.
- Wang B, Gong X, Wan J, et al. Resolvin D1 protects mice from LPSinduced acute lung injury. *Pulm Pharmacol.* 2011; 24:434-441.

Wang XS, Williams LA, Krishnan S, Liao Z, Liu P, Mao L, Shi Q, Mobley GM, Woodruff JF, Cleeland CS. Serum sTNF-R1, IL-6, and the development of fatigue in patients with gastrointestinal cancer undergoing chemoradiation therapy. *Brain Behav Immun*. 2012; 26:699-705.

Yang J, Wezeman M, Zhang X, Lin P, Wang M, Qian J. Human C-reactive protein binds activating Fcγ receptors and protects myeloma tumor cells from apoptosis. *Cancer Cell*. 2007; 12:252–265.

APÊNDICE

APÊNDICE A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

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

Ribeirão Preto, 12 de março de 2014

Ofício nº 793/2014
CEP/MGV

PROCESSO HCRP nº 2443/2014

Prezadas Pesquisadoras,

O trabalho intitulado **“AVALIAÇÃO LONGITUDINAL DE CITOCINAS SÉRICAS E DO TECIDO ADIPOSEO EM PORTADORES DE NEOPLASIA ESOFÁGICO DURANTE TRATAMENTO ONCOLÓGICO”**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 383ª Reunião Ordinária realizada em 10/03/2014, e enquadrado na categoria: **APROVADO, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.**

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

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

Atenciosamente.

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

Ilustríssimas Senhoras
LÍVIA GIOLO TAVERNA
PROFª DRª SELMA FREIRE DE CARVALHO DA CUNHA
Depto. de Clínica Médica

Campus Universitário – Monte Alegre
14048-900 Ribeirão Preto SP

Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e FMRP-USP
FWA-00002733; IRB-00002186 e Registro PB/CONEP nº 5440
(016) 3602-2228
cep@hcrp.usp.br

www.hcrp.usp.br

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

Ribeirão Preto, 13 de maio de 2014

Ofício nº 1584/2014
CEP/MGV

PROCESSO HCRP nº 2443/2014

Prezadas Senhoras,

O Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 386ª Reunião Ordinária, realizada em 12/05/2014, analisou e aprovou a Emenda referente a inclusão de um novo grupo de pacientes (neoplasia de estômago), alteração no título do projeto de pesquisa para "AVALIAÇÃO LONGITUDINAL DE CITOCINAS SÉRICAS E DO TECIDO ADIPOSEO EM PORTADORES DE NEOPLASIA DE ESÔFAGO E ESTÔMAGO DURANTE TRATAMENTO ONCOLÓGICO" - Versão 2, de 03/05/2014, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - versão 2, de 04/05/2014.

Atenciosamente.

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

Ilustríssimas Senhoras
LÍVIA GIOLO TAVERNA
PROFª.DRª. SELMA FREIRE DE CARVALHO DA CUNHA
Depto. de Clínica Médica

Campus Universitário - Monte Alegre
14048-900 Ribeirão Preto SP

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

www.hcrp.usp.br

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

Ribeirão Preto, 13 de maio de 2015

Ofício nº 1765/2015
CEP/MGV

CÓPIA

PROCESSO HCRP nº 2443/2014

Prezadas Senhoras,

O Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 407ª Reunião Ordinária, realizada em 11/05/2015, aprovou a Emenda, solicitando a inclusão de dosagens séricas de ácidos graxos no sangue previamente coletado nos participantes da pesquisa intitulada "AVALIAÇÃO LONGITUDINAL DE CITOCINAS SÉRICAS E DO TECIDO ADIPOSEO EM PORTADORES DE NEOPLASIA ESOFÁGICO DURANTE TRATAMENTO ONCOLÓGICO".

Atenciosamente.

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

Ilustríssimas Senhoras

LÍVIA GIOLO TAVERNA

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

Depto. de Clínica Médica

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

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO DA PESQUISA: Avaliação longitudinal de citocinas séricas e do tecido adiposo em portadores de neoplasia de esôfago e estômago durante tratamento oncológico

I. DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

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

EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO SUJEITO PARTICIPANTE

Prezado(a) Senhor(a),

O(a) Senhor(a) será submetido ao tratamento de sua doença, conforme foi proposto pela equipe médica da oncologia. Esse estudo visa avaliar a quantidade de substâncias chamadas citocinas, que são produzidas pelo seu corpo em resposta ao tratamento oncológico. Tais substâncias são responsáveis pela perda de músculo e de tecido gorduroso, o que causa fraqueza e piora da qualidade de vida. Caso o(a) Senhor(a) concorde em participar deste estudo, serão realizadas três avaliações, feitas antes do início e após 8 e 12 semanas do tratamento. Serão aplicados questionários sobre suas condições sócio-econômicas, sua alimentação, sua qualidade de vida e as queixas relacionadas à quimioterapia. A cada avaliação, será obtido seu peso e serão feitas medidas corporais, utilizando aparelho que utiliza fios fixados em eletrodos colocados em sua mão e pé (semelhante a um eletrocardiograma). Os procedimentos descritos acima não causam qualquer desconforto ou risco à sua saúde. Conforme rotina do Serviço de Oncologia, o seu estado geral será avaliado por meio de exames de sangue obtidos após jejum de 8 horas. Cerca de três colheres de sopa do seu sangue (30 ml) será coletado por profissional treinado, utilizando agulha e seringa descartáveis, com os devidos cuidados para evitar dor e contaminação. O(a) Senhor(a) sentirá uma “picada” no local da coleta e a região poderá ficar um pouco avermelhada no dia. Será separada uma amostra desse sangue para dosagens laboratoriais de citocinas, que são substâncias liberadas pelo seu organismo e são responsáveis por perda importante de gordura e músculo corporal. Além disso, serão feitas duas coletas de tecido gorduroso de sua barriga (biópsia) no início e ao final de 12 semanas de tratamento, onde serão dosadas essas substâncias. Esse procedimento será feito por cirurgiões treinados, que farão anestesia onde a agulha será colocada. Poderá haver discreto sangramento no local, que tende a parar em

poucos segundos, sem maiores consequências. Pode haver dor leve no local, que melhora espontaneamente na maioria das vezes. O(a) Senhor(a) será medicado com analgésicos caso haja necessidade. Caso o(a) Senhor(a) sinta qualquer tipo de desconforto, a responsável pelo projeto estará à sua disposição para solucionar o problema ou tirar as dúvidas.

O(a) Senhor(a) terá garantia que seu nome não será divulgado. Mesmo tendo concordado em participar do estudo, tem o direito a retirar o seu consentimento a qualquer momento. Colaborando ou não com a pesquisa, o(a) Senhor(a) continuará recebendo a mesma atenção da equipe de saúde e não será prejudicado caso não concorde em participar deste estudo. Em qualquer etapa do estudo, o(a) Senhor(a) poderá ter acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para o esclarecimento de dúvidas ou pedir seu desligamento.

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

IV. INFORMAÇÕES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA

Livia Giolo Taverna – Nutricionista

Fone: (16) 3602-3369 (horário comercial) E-mail: litaverna@hotmail.com

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

Universidade de São Paulo – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Departamento de Clínica Médica

V. CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIMENTO

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

Ribeirão Preto, _____ de _____ de _____.

|

Assinatura do Voluntário

Livia Giolo Taverna

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

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - GRUPO CONTROLE

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

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

II - DADOS DA PESQUISA

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

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

III - EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO SUJEITO PARTICIPANTE

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

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

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

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

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

IV – INFORMAÇÕES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA

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

V – CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

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

Ribeirão Preto, _____ de _____ de _____.

Voluntário

RG:

Pesquisadora responsável

RG:

ANEXO

ANEXO A – Questionário sócio-econômico

1 – Situação Econômica da Família

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

2 - Número de Membros da Família

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

3 - Grau de Instrução dos Chefes

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

4 - Habitação

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

5 - Profissão do Chefe

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

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

6 - Sistema de Pontos para Classificação Sócio-Econômica

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

ANEXO B –Questionário dos efeitos adversos da quimioterapia

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

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

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

Úlcera duodenal (requer documentação radiográfica ou endoscópica)	nenhum	-	requer tratamento médico ou tratamento não cirúrgico	não controlado por tratamento clínico oral; requer hospitalização	perfuração ou sangramento, requer cirurgia de urgência
Dispepsia/ azia	nenhum	leve	moderado	severo	-
Disfagia, esofagite, odinofagia (deglutição dolorosa)	nenhum	disfagia leve, mas consegue comer dieta regular	disfagia, requer dieta predominantemente pastosa, mole ou líquida	disfagia, requer hidratação IV	obstrução completa (não consegue engolir saliva), requer suporte nutricional enteral ou parenteral, ou perfuração

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

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

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

Também considerar Dor devida à radiação, Mucosite devida à radiação.
Nota: Fístula é classificada separadamente como Fístula faríngea.

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

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

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

SINTOMAS CONSTITUCIONAIS

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

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

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