

MÁRCIA FÁBIA ANDRADE SANTOS

**Suplementação de leucina em pacientes com câncer de cabeça e pescoço:
efeitos na composição corporal e sobre parâmetros inflamatórios**

São Paulo
2022

MÁRCIA FÁBIA ANDRADE SANTOS

Suplementação de leucina em pacientes com câncer de cabeça e pescoço:
efeitos na composição corporal e sobre parâmetros inflamatórios

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia de Sistemas do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Mestre em Ciências.

São Paulo
2022

MÁRCIA FÁBIA ANDRDE SANTOS

Suplementação de leucina em pacientes com câncer de cabeça e pescoço:
efeitos na composição corporal e sobre parâmetros inflamatórios

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia de Sistemas do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Biologia Celular, Tecidual e do Desenvolvimento

Orientador: Prof.(a) Dr.(a) Marília Cerqueira Leite Seelaender

Coorientador: Prof.(a) Dr.(a) Daniela Caetano Gonçalves

Versão original.

São Paulo
2022

CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)
Serviço de Biblioteca e informação Biomédica
do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo

Ficha Catalográfica elaborada pelo(a) autor(a)

Santos, Márcia Fábila Andrade

Suplementação de leucina em pacientes com câncer de cabeça e pescoço: efeitos na composição corporal e sobre parâmetros inflamatórios / Márcia Fábila Andrade Santos; orientadora Marília Cerqueira Leite Seelaender ; coorientadora Daniela Caetano Gonçalves . -- São Paulo, 2022.
100 p.

Dissertação (Mestrado)) -- Universidade de São Paulo, Instituto de Ciências Biomédicas.

1. Câncer. 2. Caquexia . 3. Aminoácidos. 4. Composição corporal. 5. Inflamação. I. Seelaender , Marília Cerqueira Leite, orientador. II. Gonçalves , Daniela Caetano, coorientador. III. Título.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

Candidato(a): Márcia Fábila Andrade Santos

Título da Dissertação/Tese: Suplementação de leucina em pacientes com câncer de cabeça e pescoço: efeitos na composição corporal e sobre parâmetros inflamatórios

Orientador: Profa. Dra. Marília Cerqueira Leite Seelaender

A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa da Dissertação de Mestrado/Tese de Doutorado, em sessão pública realizada a/...../....., considerou o(a) candidato(a):

() **Aprovado(a)** () **Reprovado(a)**

Examinador(a): Assinatura:
Nome:
Instituição:

Examinador(a): Assinatura:
Nome:
Instituição:

Examinador(a): Assinatura:
Nome:
Instituição:

Presidente: Assinatura:
Nome:
Instituição:



Cidade Universitária "Armando de Góes Oliveira", Butantã, São Paulo, SP - Av. Professor Lineu Prestes, 2415 - ICB III - 05508-000
Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos - Telefone (11) 3091-7733 - e-mail: cep@icb.usp.br

São Paulo, 22 de agosto de 2019.

PARECER 1447/CEPSH

CAAE nº 13876919.4.0000.5467

Protocolo CEPSH-ICB nº 1491/19

O Comitê de Ética em Pesquisas em Seres Humanos do ICB, em 14/08/2019, **APROVOU** o projeto intitulado: "**Modulação do perfil inflamatório em pacientes com câncer suplementados com Leucina**", da pesquisadora: Profa. Dra. **Marília Cerqueira Leite Seelaender**.

Caberá ao pesquisador, em conformidade com a Resolução CNS nº 466/2012: 1) elaborar e apresentar a este Comitê, relatórios anuais (parciais e final) conforme modelo constante no site: www2.icb.usp.br/icb/cepsh; 2) desenvolver o projeto conforme metodologia apresentada; 3) manter em arquivo sob sua guarda (impresso ou digital), por até 5 anos após conclusão da pesquisa, toda documentação relacionada a pesquisa; 4) encaminhar os resultados para publicação; 5) justificar ao CEP, via Plataforma Brasil, interrupção do projeto ou a não publicação de resultados; 6) finalizar o processo junto à Plataforma Brasil quando do encerramento deste projeto. O primeiro relatório deverá ser enviado, via Plataforma Brasil, até **14/08/2020**.

Atenciosamente,

Prof. Dra. **CAMILA SQUARZONI DALE**
Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisas com Seres Humanos - ICB/USP



São Paulo, 07 de outubro de 2019.

Il^{mo}(a), S^{ra}(a).

Profa. Dra. Marília Cerqueira Leite Seelaender

Pesquisador(a) responsável

Instituto de Ciências Biomédicas - ICB

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

REFERENTE: **Projeto de Pesquisa** "Modulação do perfil inflamatório em pacientes com câncer suplementados com Leucina"

Equipe de pesquisa: José Pinhata Otoch, Paulo Sergio Martins de Alcântara, Marcia Fabia Andrade Santos, José Francisco de Góis Filho, Gabriela Salim Ferreira de Castro, Rafael De Cicco, Silvio Pires Gomes, Luis Henrique Alvares Nucci, Flavio Tokeshi, Rafael Souza, Daniela Caetano Gonçalves, Joanna Darck Caola Correia Lima

CAAE: 20581219.9.0000.0076

Registro CEP-HU/USP: 1811/19

Prezado(a) Senhor(a)

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, em reunião ordinária realizada no dia 27 de setembro de 2019 analisou o Projeto de Pesquisa acima citado, considerando-o como **APROVADO, bem como o seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.**

Lembramos que cabe ao pesquisador elaborar e apresentar a este Comitê, relatórios parciais semestrais e final, de acordo com a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, inciso XI.2, letra "d".

O primeiro relatório está previsto para 27 de março de 2020.

Atenciosamente,



Dr. Mauricio Seckler
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital Universitário da USP



São Paulo 28 de agosto de 2019.

Ilmo. Sra.
Dra. Marilla C.L. Seelaender
Pesquisador Responsável

Registro CEP: 327/19

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) em Seres Humanos do Instituto do Câncer Dr. Arnaldo Vieira de Carvalho, reunido no dia 28/08/19 e no cumprimento de suas atribuições, de acordo com a Resolução CNS 466/12, após revisão do seu protocolo de pesquisa Protocolo:

Protocolo: Modulação do perfil inflamatório em pacientes com câncer suplementados com leucemia.

- Aprovado.
- com pendência, modificações ou informação relevante, a serem atendidas em 60 dias.
- retirado, por não ser reapresentado no prazo determinado;
- Aprovado protocolo e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – enviar todo Semestre relatório – MS, a qual deverá emitir parecer no prazo de 60 dias.

Atenciosamente,

ADRIANA CRISTINA DE SOUZA
Secretaria CEP do Instituto de Câncer
Dr. Arnaldo Vieira de Carvalho
Adriana Cristina de Souza
Secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa
Instituto do Câncer Dr. Arnaldo Vieira de Carvalho

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me acompanhado nessa longa jornada e ter me dado forças para continuar sempre. Não foi um caminho fácil, mas com certeza um caminho que valeu muito a pena. Agradeço ao meu Universo pelas energias, pela serenidade, por me fazer ver o mundo de uma cor que eu não conhecia, mas que jamais deixarei de enxergar agora.

À minha família por me suportarem, literalmente, e me apoiarem neste período de introspecção e afastamento. Especialmente ao meu marido, Nelson Malagoli, por todo o apoio incondicional, incentivo, pelo companheirismo, por toda compreensão e por cuidar das nossas filhas enquanto eu estava ausente. E claro, às minhas filhas por me perdoarem por todas as vezes em que não pude estar fisicamente com elas.

À minha orientadora, Profa. Dra. Marília Seelaender, pela oportunidade de fazer parte deste grupo incrível, por todo conhecimento que adquiri e por toda a vivência proporcionada. Pela visão técnica e crítica que só me fizeram amadurecer como pessoa e como profissional. E à minha coorientadora e professora desde a faculdade Dra. Daniela Caetano, sempre disposta a ajudar, obrigada pela paciência.

Aos meus colegas de laboratório, por todo ensinamento que tive de cada um, pela paciência em me ensinarem os processos da vida acadêmica. Em especial à minha querida amiga Ivanir Pires, por todo o suporte, por todas as conversas, por todas as vezes que estava ali do meu lado me ajudando e guiando, eu não teria conseguido sem seu apoio. E ao meu amigo Sílvio, obrigada pelos cafés e chocolates (que me deve), pelo apoio e suporte e por tornar esse caminho mais suave.

Agradeço em particular Gabriela Salim pelos ensinamentos, apoio e nossas longas discussões de última hora, sempre contribuindo para o meu crescimento. Minha amiga Jaline, por estar sempre pronta a me auxiliar. Meus sinceros agradecimentos.

À toda equipe de colaboradores externos dos hospitais ICAVC e HU. Aos pacientes que contribuíram diretamente para este projeto, obrigada pela confiança. Muitos agradecimentos à Rosana Prisco que teve toda a paciência do mundo em me auxiliar na estatística e por estar sempre pronta a ajudar.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES), 2022. Sob código de financiamento – Processo: 88882.377348/2019-01.

A mente que se abre a uma nova ideia jamais voltará ao seu tamanho original.

(Albert Einstein)

RESUMO

Santos, MFA. Suplementação de leucina em pacientes com câncer de cabeça e pescoço: efeitos na composição corporal e sobre parâmetros inflamatórios. 2022. (100 folhas). Dissertação (Mestrado em Biologia de sistemas) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

A caquexia é uma síndrome multifatorial subjacente de etiologia complexa. Perda de peso involuntária, redução da atividade funcional, alterações imunológicas, metabólicas e inflamatórias estão entre suas características. Ela é descrita como uma perda importante e progressiva de massa muscular esquelética e uma presença marcante de processo inflamatório, causando um caos metabólico no hospedeiro. A suplementação de leucina tem se mostrado segura e eficiente em indivíduos saudáveis e estudos com animais, com efeitos positivos no ganho de massa muscular e modulação da inflamação. O objetivo deste trabalho foi verificar se a suplementação com leucina em pacientes com câncer pode atenuar o catabolismo proteico e/ou aumentar a proteogênese, bem como avaliar o efeito da suplementação sobre parâmetros inflamatórios. Foi um estudo duplo cego, randomizado, controlado com placebo. Pacientes com câncer de cabeça e pescoço (grupo C) (n=23) e idosos sem câncer (grupo SC) (n=18) foram divididos em 4 grupos e suplementados com leucina (CL ou SCL) ou placebo (CP ou SCP), 6g/dia, por 28 dias. Os dados foram analisados e comparados intra e intergrupos. Dados de antropometria, massa muscular e composição corporal foram avaliados por DEXA e BIA. Para avaliar função foi utilizado velocidade de marcha (VM) e a força de preensão palmar (FPP) por dinamômetro. O nível de significância adotado foi $p < 0,05$. Foi observado diferença estatística entre os grupos (SCL x CL) na avaliação do índice de massa muscular (IMM). O grupo SCL apresentou melhora no IMM quando comparado com o SCP. Não foram observadas diferenças estatísticas nos parâmetros inflamatórios, bioquímicos, antropométricos e de qualidade de vida. Em conclusão, 4 semanas de suplementação de leucina não foram suficientes para provocar melhora nos parâmetros inflamatórios ou no ganho de massa muscular em pacientes com câncer de cabeça e pescoço.

Palavras-chave: Câncer. Caquexia. Leucina. Composição corporal. Inflamação.

ABSTRACT

Santos, MFA. Leucine supplementation in head and neck cancer patients: effects on body composition and inflammatory parameters. 2022. (100 sheets). Dissertation (Master's thesis in Systems Biology) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade of São Paulo, São Paulo, 2022.

Cachexia is an underlying multifactorial syndrome of complex etiology. Unintentional weight loss, reduced functional activity, immunological, metabolic, and inflammatory changes are among its characteristics. It is described as an important and progressive loss of skeletal muscle mass and a marked presence of an inflammatory process, causing metabolic chaos in the host. Leucine supplementation has been shown to be safe and effective in healthy subjects and animal studies, with positive effects on muscle mass gain and inflammation modulation. The aim of this study was to verify whether leucine supplementation in cancer patients can attenuate protein catabolism and/or increase proteogenesis, as well as to evaluate the effect of supplementation on inflammatory parameters. It was a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Patients with head and neck cancer (C group) (n=23) and elderly control without cancer (SC group) (n=18) were divided into 4 groups and supplemented with leucine (CL or SCL) or placebo (CP or SCP), 6g/day for 28 days. Data were analyzed and compared both within and between groups. Anthropometry, muscle mass and body composition data were evaluated by DEXA and BIA. Gait speed (GS) was used to assess function and to evaluate muscle strength (MS) the handgrip was used. The significance level adopted was $p < 0.05$. A statistical difference was observed among the groups (SCL x CL) in the assessment of the muscular mass index (IMM). The SCL group showed improvement in the IMM when compared to the SCP group. No statistical differences were observed in inflammatory, biochemical, anthropometric, and quality of life parameters. In conclusion, 4 weeks of leucine supplementation were not enough to improve inflammatory parameters or muscle mass gain in patients with head and neck cancer.

Keywords: Cancer. Cachexia. Leucine. Body composition. Inflammation.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Fluxo da divisão dos grupos e avaliações realizadas.....38
- Figura 2** - Fluxo do recrutamento dos voluntários44
- Figura 3** - Representação gráfica do índice de massa muscular pelo DEXA nos grupos C x SC demonstrados pela variação entre a pré e pós suplementação com leucina ou placebo.....47
- Figura 4** - Representação gráfica do índice de massa muscular pela BIA no grupo SC demonstrados pela variação entre a pré e pós suplementação com leucina ou placebo.....48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação do grau de catabolismo de acordo com o BN.	41
Tabela 2 - Lista de citocinas analisadas.	42
Tabela 3 - Características basais dos participantes do estudo.	45
Tabela 4 - Parâmetros de composição corporal e função nos grupos C e SC demonstrados pela variação entre a pré e pós suplementação	47
Tabela 5 - Parâmetros de composição corporal e função no grupo C demonstrados pela variação entre a pré e pós suplementação	48
Tabela 6 - Parâmetros de composição corporal e função no grupo SC demonstrados pela variação entre a pré e pós suplementação.....	49
Tabela 7 - Parâmetros séricos das citocinas e fatores inflamatórios no grupo C demonstrados pela variação entre a pré e pós suplementação	49
Tabela 8 - Valores séricos das análises das proteínas de fase aguda nos grupos C e SC demonstradas pela variação entre a pré e pós suplementação	50
Tabela 9 - Avaliação dos questionários de qualidade de vida nos grupos C e SC demonstrados pela variação entre a pré e pós suplementação	51
Tabela 10 - Avaliação da ingestão calórica média e do balanço nitrogenado no grupo C demonstrados pela variação entre a pré e pós suplementação.....	51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	Aminoácido
AF	Ângulo de fase
AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
ATP	Adenosina trifosfato
BCAA	Aminoácidos de cadeia ramificada
BCAT	BCAA aminotransferase
BIA	Bioimpedânciometria
BN	Balanço nitrogenado
C	Câncer
CCP	Câncer de cabeça e pescoço
CHO	Carboidrato
DEXA	Absortometria de raio-X de dupla energia
E1	Enzima ativadora de ubiquitina
E2	Enzima conjugadora de ubiquitina
E3	Enzima ligadora de ubiquitina
EDTA	Ácido etilenodiaminotetracético (tipo de coagulante)
ERO	Espécies reativas de oxigênio
EWGSOP2	Grupo de Trabalho Europeu sobre Sarcopenia em Pessoas Idosas
FOXO	Fatores de transcrição <i>Forkhead</i> da família da FOXO
GLUT4	Transportador de glicose do tipo 4
IFN- γ	Interferon gama
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1

IKK	Proteína inibidora de <i>Kappa</i> quinase
I κ B α	Proteína inibidora de <i>Kappa</i> B alfa
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
IMM	Índice de massa muscular
IRS-1	Substrato 1 do receptor de insulina
JNK	Quinases N-terminais c-Jun
Kcal	Quilo calorias
LIP	Lipídeos
LMF	Fator mobilizador de lipídios
MCP1	Proteína quimioatraente de monócitos 1
MMA	Massa muscular apendicular
mTOR	Alvo da rapamicina em mamíferos
mRNA	Ácido ribonucleico mensageiro
NF κ B	Fator nuclear <i>Kappa</i> B
NE	Nitrogênio excretado
NI	Nitrogênio ingerido
OMS	Organização Mundial da Saúde
p70S6K	Proteína quinase S6 ribossômica de 70-KDa
PCR	Proteína C reativa
PGC-1 α	Coativador 1- alfa ativado por proliferador do peroxissomo
PI3K	fosfatidilinositol 3-cinase
PIF	Fator indutor de proteólise
PKB	Proteína cinase B ou AKT
PTN	Proteína

S6K1	Proteína ribossômica S6 quinase- β 1
SC	Sem Câncer
SER	Serina
STAT	Transdutor de sinal e ativador de transcrição
TC	Tomografia computadorizada
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TGF β	Fator de crescimento transformador beta
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
VM	Velocidade de marcha

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	18
1.1 Caquexia.....	19
1.1.1 Fisiopatologia da Caquexia	21
1.2 Sarcopenia	26
1.3 O aminoácido leucina	29
1.4 Hipótese	32
2 OBJETIVOS.....	33
2.1 Geral	33
2.2 Específicos	33
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	34
3.1 Recrutamento dos pacientes	34
3.2 Comitê de ética.....	35
3.3 Critérios de exclusão	35
3.4 Diagnóstico da caquexia	35
3.5 Diagnóstico da sarcopenia.....	36
3.6 Protocolo de suplementação	36
3.7 Composição corporal.....	37
3.8 Força de preensão palmar – Handgrip.....	38
3.9 Função ou desempenho muscular	38
3.10 Circunferência da panturrilha	39
3.11 Ângulo de fase.....	39
3.12 Índice de massa muscular.....	39
3.13 Qualidade de vida.....	40
3.14 Avaliação nutricional	40
3.15 Balanço nitrogenado.....	41
3.16 Coleta das amostras	42

3.17 Análise estatística	43
4 RESULTADOS	44
5 DISCUSSÃO	53
6 CONCLUSÃO	63
REFERÊNCIAS *	64
ANEXO A: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	89
ANEXO B – Questionário de qualidade de vida – EORTC QLC-30.....	93
ANEXO C – Questionário de qualidade de vida de idosos – SARQOL.....	95

1 INTRODUÇÃO

O câncer não é uma única doença, mas sim um conjunto de doenças que se assemelham por apresentar proliferação e crescimento acelerados e desordenados das células, podendo afetar quase todos os órgãos. Além disso, envolve interações gene-ambiente com mutações dos genes que levam a alterações no ciclo celular, causando um desequilíbrio no controle fino dos processos de divisão, crescimento e morte celular. (INCA, 2019; WHO, 2019).

Com múltiplos fatores etiológicos, o câncer é considerado um dos principais problemas de saúde pública no mundo (ERSON; PETTY, 2009; WHO, 2019). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) só em 2020 o câncer foi responsável por cerca de 10 milhões de óbitos, sendo quase 1 em cada 6 mortes no mundo (WHO, 2022). É estimado que em 2030 haja cerca de 27 milhões de novos casos de câncer no mundo. No Brasil a estimativa para o triênio 2020-2022, é que haja cerca de 625 mil novos casos de câncer por ano (BRAY et al., 2018; WHO, 2019).

Em média, um terço das mortes por câncer estão associadas a cinco principais fatores de risco comportamentais e alimentares: índice de massa corporal elevado, baixa ingestão de frutas e vegetais, atividade física reduzida, uso de tabaco e o consumo de álcool (WHO, 2019). O álcool e o tabagismo são os fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento das neoplasias malignas, principalmente o câncer de pulmão e o câncer de cabeça e pescoço (CCP) (MARIANO et al., 2021). O cigarro é responsável por aproximadamente 22% das mortes por câncer (HASHIBE et al., 2007; WHO, 2019).

O CCP pode ser definido como o conjunto de tumores com manifestação em estruturas anatômicas da cavidade oral, nasal, lábios, faringe ou laringe, com exceção dos tumores cerebrais e do sistema nervoso e o tipo mais comum de tumor que se desenvolve nessa região é o carcinoma de células escamosas (HAAPIO et al., 2018; MARIANO et al., 2021; MCCARTER et al., 2018). O consumo excessivo de álcool é conhecido por potencializar o efeito do tabaco na promoção da carcinogênese (TALAMINI et al., 2002). Estes fatores de risco aumentam em até 30 vezes a chance de desenvolver a doença (INCA, 2019).

O CCP é a sexta malignidade mais comum em todo o mundo, representando aproximadamente 6% de todos os casos, sendo responsável por cerca de 1% a 2%

de todas as mortes por câncer (BRAY et al., 2018; FERLAY et al., 2020). Estatísticas do Instituto Nacional do Câncer (INCA) mostram que o CCP atingiu mais de 22.000 pessoas no Brasil em 2018, sendo 80% do sexo masculino (INCA, 2019).

Em média 60% dos pacientes portadores de CCP se encontram em um estágio avançado da doença no momento do diagnóstico, (“Cancer Research UK,” 2020; SCHENKER et al., 2016), o que resulta em maior taxa de morbimortalidade, maior risco de mutilação cirúrgica, complexidade no tratamento e na reabilitação e pior qualidade de vida (SEER, 2017). Até 25% dos pacientes, após o tratamento, apresentam recidiva tumoral (Chuang et al, 2008), tornando a taxa de sobrevida baixa. Além disso, para os pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico, a primeira e melhor opção, a taxa global média de sobrevivência em 5 anos é de 40 a 50% (FERLAY et al., 2014; SHAPIRO et al., 2015).

A progressão do CCP não resulta apenas de fatores sistêmicos, mas também da influência de fatores relacionados à localização do tumor (JAGER-WITTENAAR et al., 2007; O’NEILL; SHAHA, 2011), que prejudica a adequada nutrição, seja pela obstrução local, dor, deglutição, mastigação inadequadas ou até mesmo pela inapetência. O estado nutricional e o processo inflamatório desempenham um papel importante na progressão e prognóstico da doença (KUBO et al., 2017)

Além disso, o grau de malignidade apresenta grande impacto na funcionalidade, qualidade de vida e no prognóstico dos pacientes. O que diminui a resposta ao tratamento e resistência aos medicamentos, levando à uma perda de peso severa e à caquexia. (FILHO et al., 2013; VERMORKEN et al., 2008). Considerando a localização do tumor, a prevalência da caquexia em pacientes portadores de CCP pode variar de 3 a 52% (COUCH et al., 2015; GORENC; KOZJEK; STROJAN, 2015) e pode ser considerada responsável pela morte de até 20% destes pacientes (PRAKASH et al., 2010; SESTERHENN et al., 2012).

1.1 Caquexia

A caquexia é caracterizada como uma síndrome multifatorial que envolve várias vias metabólicas. Ela atinge vários órgãos e tecidos através de uma ação sistêmica e em muitos casos é irreversível. A caquexia é subjacente a várias condições patológicas como insuficiência cardíaca congestiva, síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS, do inglês *Acquired immunodeficiency syndrome*), doença pulmonar

obstrutiva crônica, câncer, entre outras doenças (EVANS et al., 2008; FEARON et al., 2011)

Segundo consenso estabelecido por Fearon e colaboradores (2011), a caquexia associada ao câncer é caracterizada por uma perda contínua de massa muscular, envolvendo ou não a perda de tecido adiposo. Esta síndrome não é responsiva ao suporte nutricional convencional, embora seja frequentemente referida como uma síndrome de desnutrição; porém, as alterações metabólicas presentes distinguem a caquexia da fome (ARGILÉS et al., 2006; JENSEN et al., 2010).

É estimado que metade dos pacientes com neoplasia maligna avançada possam apresentar a caquexia com uma perda importante e progressiva da massa muscular esquelética. A síndrome afeta de 50 a 80% dos pacientes com câncer, dependendo do tipo e localização do tumor (AOYAGI et al., 2015; ARGILÉS et al., 2014; SEELAENDER et al., 2012). Esta síndrome tem uma alta incidência em pacientes com câncer avançado, principalmente em pacientes portadores de CCP, tanto pela contribuição da inflamação quanto pelo comprometimento da ingestão calórica e consequente perda de peso (JAGER-WITTENAAR et al., 2007; O'NEILL; SHAHA, 2011).

Alguns sintomas que aparecem com a progressão da caquexia são: astenia, anorexia, anemia, fadiga, saciedade precoce e imunodepressão (ARGILÉS et al., 2006; FEARON et al., 2011). A perda de peso, a redução da massa muscular e o processo inflamatório tanto local, quanto sistêmico, são fatores marcantes nesta síndrome (AOYAGI et al., 2015; SEELAENDER et al., 2012), sendo a inflamação a força motriz dos principais eventos catabólicos, desempenhando papel fundamental na patogênese, instalação e desenvolvimento da caquexia (ARGILÉS et al., 2006; FEARON et al., 2003). Além disso, ocorrem alterações imunológicas, metabólicas, neuronais e endócrinas (EVANS et al., 2008; MUSCARITOLI et al., 2010). Essas características afetam negativamente a funcionalidade e a qualidade de vida e aumentam a toxicidade à terapia antineoplásica, culminando em menor sobrevida dos pacientes (FEARON et al., 2011).

Embora a perda de tecido adiposo seja responsável pela maior parte da perda de peso, a depleção muscular é responsável pela maior morbidade e mortalidade (FABER et al., 2015). A perda de função na caquexia pode estar relacionada a muitos fatores, incluindo perda de massa muscular, baixa ingestão alimentar, depressão, fadiga e/ou inflamação sistêmica (LAVIANO; MEGUID; ROSSI-FANELLI, 2003). A

perda de músculo esquelético é um preditor independente de imobilidade e mortalidade de pacientes com câncer (FEARON et al., 2011; PRADO et al., 2008). A depleção muscular é a consequência do desbalanço energético e proteico e esses processos parecem estar desregulados em pacientes com caquexia (VAN DIJK et al., 2015).

Os pacientes portadores da caquexia demonstram uma ineficiência metabólica decorrente de falha em mecanismos homeostáticos que tentam compensar e regular as alterações provocadas pela síndrome (ARGILÉS et al., 2014; FEARON; ARENDS; BARACOS, 2013). Isso leva a um desajuste do gasto energético em repouso (ARGILÉS et al., 2014) e mudanças no metabolismo de glicose, lipídeos e proteínas, além de induzir a resistência à insulina e ao estresse oxidativo (ARGILÉS et al., 2005; VAUGHAN et al., 2013a).

Por ser uma síndrome com múltiplos fenótipos, o diagnóstico da caquexia associada ao câncer geralmente é feito de forma muito tardia, somente após o paciente ter perdido mais de 5% do seu peso corporal (GALLAGHER et al., 2012).

Apesar de ter sido descrita por Hipócrates há milhares de anos, os mecanismos fisiopatológicos da caquexia ainda são pouco elucidados. Por ter diferentes vias moleculares e metabólicas envolvidas no desenvolvimento desta síndrome, o diagnóstico precoce é prejudicado, inviabilizando uma possível reversão (ARGILÉS et al., 2014; PORPORATO, 2016; SCHÄFER et al., 2016).

A inflamação sistêmica vem sendo considerada o denominador comum das alterações metabólicas e sistêmicas na caquexia, dessa forma os marcadores melhor estabelecidos têm relação direta com o processo inflamatório (SEELAENDER et al., 2012).

1.1.1 Fisiopatologia da Caquexia

Na caquexia associada ao câncer há uma comunicação cruzada entre o tumor e o hospedeiro, que induz a um quadro de caos metabólico no paciente (ARGILÉS et al., 2003). Esta interação é conduzida pela combinação de vários fatores como: depleção do músculo esquelético e do tecido adiposo, anorexia, aumento na taxa de metabolismo basal, hipoanabolismo, alterações metabólicas e neurológicas e modificações no metabolismo dos macronutrientes. (ARGILÉS; ALVAREZ; LÓPEZ-

SORIANO, 1997; TISDALE, 2010). As alterações metabólicas na caquexia parecem ser conduzidas por citocinas pró inflamatórias, variações no eixo neuroendócrino e fatores tumorais catabólicos (LAVIANO; MOLFINO; FANELLI, 2012). Essas mudanças podem ser resultado da influência de fatores secretados pelo tumor, fatores secretados pelo hospedeiro e/ou da interação entre eles (DONOHOE; RYAN; REYNOLDS, 2011).

Em resposta à interação do tumor com o hospedeiro, o sistema imune expressa e secreta citocinas e fatores pró-inflamatórios e pró-caquéticos como a Interleucina 1 beta (IL-1 β), Interleucina 6 (IL-6), (MARÍN CARO; LAVIANO; PICHARD, 2007; TISDALE, 2004) Interferon gama (IFN- γ) e Fator de Necrose Tumoral alpha (TNF- α – do inglês *Tumor Necrosis Factor*) (EISENCHLAS, 2006; TISDALE, 2009). O aumento na concentração dos mediadores inflamatórios resulta no agravamento da inflamação sistêmica. Além disso, o fenômeno gera uma complexa cascata de respostas que leva ao aumento da produção de hormônios catabólicos como a adrenalina, o cortisol e o glucagon, levando ao estabelecimento de resistência à insulina, intensificando a proteólise e reduzindo a proteogênese (BARACOS et al., 2018; BRAUN et al., 2011; RICHARDS et al., 2012).

O TNF α tem um papel importante no desenvolvimento e manutenção da caquexia (ARGILÉS et al., 2003; FEARON; MOSES, 2002). Ele pode induzir tanto a depleção do tecido adiposo quanto o catabolismo no tecido muscular. É responsável pela diminuição da sensibilidade à insulina contribuindo para resistência à insulina no câncer (AGUIRRE et al., 2002; SHOELSON; LEE; GOLDFINE, 2006).

As citocinas pró inflamatórias têm um importante papel na mediação da perda de peso na caquexia do câncer, sendo fatores-chave para a lipólise e a proteólise. Concentrações elevadas de IL-6 têm relação com alterações nas proteínas hepáticas, pois ativam hepatócitos para sintetizar proteínas de fase aguda, a custo de alto requisito de aminoácidos, e são importantes no diagnóstico da caquexia associada ao câncer (ARGILÉS et al., 2014)

Entre as proteínas de fase aguda mais estudadas no câncer estão a albumina, que geralmente mostra-se diminuída (MARTIN et al., 2013) e a Proteína C reativa (PCR), cujos valores encontram-se aumentados na síndrome (MUSCARITOLI et al., 2006, 2010). A PCR é o biomarcador mais utilizado para avaliar a inflamação sistêmica devido à sua sensibilidade, especificidade, estabilidade e facilidade de realização em ambiente hospitalar, demonstrando correlação positiva com a redução da sobrevida

em pacientes portadores de neoplasia maligna (MARSIK et al., 2008; MCMILLAN, 2009; WANG, 2014; WU et al., 2015). A PCR é sintetizada principalmente por hepatócitos e está associada à gravidade da doença e pior prognóstico. (CHUNG; CHANG, 2003). A redução na concentração da albumina tem uma correlação negativa com o aumento da mortalidade em pacientes diagnosticados com câncer. As baixas concentrações de albumina podem refletir tanto a inflamação sistêmica quanto a depleção de massa magra e estado nutricional (FORREST et al., 2003; PARK; KIM; KIM, 2016).

Estudos relatam que há também a contribuição de fatores secretados pelo tumor e pelo microambiente tumoral, como o fator indutor de proteólise (PIF- do inglês *Proteolysis Inducing Factor*) e o fator mobilizador de lipídios (LMF – do inglês *Lipid Mobilizing Factor*). O PIF provoca a depleção da massa magra através da indução de vias de catabolismo proteico e o LMF mobiliza e depleta os estoques lipídicos. Ambos têm efeito catabólico direto nos tecidos do hospedeiro durante a caquexia do câncer (ARGILÉS; LÓPEZ-SORIANO; BUSQUETS, 2015; EISENCHLAS, 2006; TISDALE, 2009).

A atrofia do músculo esquelético é considerada a característica fenotípica mais expressiva na caquexia (ANDERSON et al., 2021; NISHIKAWA et al., 2021; AOYAGI et al., 2015; ARGILÉS et al., 2014; BOSSOLA et al., 2003), levando ao declínio na qualidade de vida do paciente, pelo comprometimento funcional progressivo do organismo (ANDERSON et al., 2021; MUSCARITOLI et al., 2010). Estudos apontam que há uma forte ligação entre a perda de massa muscular esquelética e a perda da funcionalidade, gerando um déficit na resposta ao tratamento antineoplásico e pior prognóstico (FEARON et al., 2011; KOTLER, 2000; MORLEY; THOMAS; WILSON, 2006). Embora a perda de massa muscular seja a característica mais marcante na caquexia, a perda do tecido adiposo também tem um forte impacto na progressão da doença. O aumento da lipólise, maior oxidação de gorduras, a lipogênese diminuída e adipogênese prejudicada, além do escurecimento do tecido adiposo branco (*Browning*), ocorrem em paralelo à depleção lipídica na caquexia. O *Browning*, que é a mudança fenotípica do tecido adiposo branco para o marrom (PETRUZZELLI et al., 2014), aumenta o gasto energético e a termogênese, contribuindo para uma maior atrofia e perda de gordura no paciente caquético. Adicionais contribuições para o gasto energético elevado incluem a inflamação e os ciclos metabólicos (EBADI; MAZURAK, 2014; TSOLI; SWARBRICK; ROBERTSON, 2016).

As células tumorais apresentam elevado gasto energético e por meio da maior utilização da glicose por via anaeróbia, em condições de hipóxia gerada pelo tumor, produzem lactato que estimula a gliconeogênese. O lactato é então metabolizado no fígado e reconvertido em glicose por meio do ciclo de Cori (WAITZBERG, 2006). A gliconeogênese, a partir de lactato, utiliza moléculas de adenosina trifosfato (ATP), a custo muito alto para o hospedeiro, uma vez que são processos de alto gasto energético e resultam de ciclos metabólicos fúteis. Estas alterações contribuem para a depleção nutricional do paciente, impondo um gasto energético de aproximadamente 300 calorias por dia, considerando-se apenas o Ciclo de Cori (TISDALE, 2000). Em pacientes que perderam peso já foi observado um aumento de até 40% na produção hepática de glicose. A alta concentração de lactato no tumor aumenta o risco de metástase, recidiva tumoral e menor sobrevida do paciente (INUI, 2002; TISDALE, 2000).

As alterações no metabolismo dos carboidratos no câncer incluem o aumento do turnover de glicose e a resistência à insulina. A intolerância à glicose ocorre em quase 60% dos pacientes com neoplasias malignas e tem sido atribuída à sensibilidade reduzida do tecido periférico à insulina, devido a alterações do transportador quatro de glicose (GLUT4) (WAITZBERG, 2006). Além disso, nesses pacientes, a indução de RNA mensageiro (mRNA) do TNF α e a regulação negativa do mRNA do GLUT4 podem contribuir para a resistência à insulina (NOGUCHI et al., 1998).

As concentrações aumentadas de TNF α em circulação estimulam seus receptores da superfície celular, levando à ativação de proteínas quinases que respondem ao estímulo de estresse (JNK). A ativação de JNK causa a fosforilação do substrato 1 do receptor de insulina (IRS-1) em serina (Ser) o que pode prejudicar a ação da insulina (AGUIRRE et al., 2002; SHOELSON; LEE; GOLDFINE, 2006).

A resistência à insulina está associada com o aumento da degradação de proteínas e perda de músculo esquelético (HONORS; KINZIG, 2012). Nos estados resistentes à insulina, há diminuição da atividade da fosfatidilinositol 3-cinase (PI3K), que leva a diminuição da fosforilação da serina/treonina proteína cinase, também conhecida como proteína cinase B (PKB) ou Akt. Concentrações mais baixas de Akt fosforilada estão associados com o aumento da expressão do mRNA de atrogin-1 e do MuRF1, componentes importantes da via ubiquitina-proteassoma, principal via de degradação proteica (ELEY et al., 2007; RUSSELL; WYKE; TISDALE, 2006). Desta

forma, a resistência à insulina pode causar degradação das proteínas musculares (LECKER; GOLDBERG; MITCH, 2006).

A via ubiquitina-proteassoma é induzida por vários agentes como o PIF, TNF α e espécies reativas de oxigênio (EROs) (D'ANTONA; NISOLI, 2010; ELEY et al., 2008), que têm suas concentrações alteradas na caquexia. Todos esses agentes ativam a transcrição do Fator Nuclear *Kappa* B (NF κ B), que é o indutor da transcrição de genes relacionados à inflamação e mediador da ação das ubiquitinas, que é um sistema marcador do destino de proteínas para o sistema proteassoma (ARGILÉS et al., 2014; EGERMAN; GLASS, 2014; SANDRI, 2008, 2016).

O NF κ B encontra-se no citoplasma da célula ligado a uma proteína inibitória: o I κ B α , cujo complexo impede a translocação deste fator de transcrição para o compartimento nuclear. Quando estimulado por indutores, tais como IL-1 ou por TNF α , ocorre a cascata de fosforilação que resulta em dissociação do I κ B α , pela I κ B cinase (IKK). Assim, a proteína I κ B α sofre a adição da ubiquitina, sendo em seguida degradada pelo complexo proteassoma 26S (GHOSH; KARIN, 2002), o que resulta na liberação do NF κ B. Uma vez liberado ele migra para o núcleo e controla a expressão de genes que afetam importantes processos celulares, tais como adesão, ciclo celular, angiogênese, apoptose (KARIN; LIN, 2002; MAYO; BALDWIN, 2000), além de maior resposta inflamatória e imunológica. A ativação aumentada de NF κ B está ainda relacionada com aumento da proteólise muscular, sendo um possível alvo para o tratamento da síndrome (GARG; AGGARWAL, 2002; WAITZBERG DAN, 2004).

Na caquexia há um aumento na atividade dos componentes da via ubiquitina-proteassoma com o aumento da expressão das proteínas ubiquitina ligases (HASSELGREN; FISCHER, 2001), sugerindo que esse sistema contribui para atrofia muscular além de ter um papel fundamental na progressão da doença (BOSSOLA et al., 2003).

A expressão de MuRF1 e atrogin1 em roedores portadores de câncer associado à caquexia, está bem regulada e sob o controle dos fatores de transcrição da família *forkhead box protein class-O* - FOXO1 e FOXO3, cujas atividades são controladas pós-tradução e parece funcionar como elo regulatório em processos anabólicos e catabólicos (SANDRI et al., 2004; STITT et al., 2004). Em condições fisiológicas, a proteína AKT fosforila as proteínas da família FOXO, fazendo com que elas permaneçam no citoplasma celular. Entretanto, na caquexia, a atividade de AKT

é frequentemente suprimida devido à influência de citocinas inflamatórias ou ao declínio das concentrações do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), que estimula o anabolismo muscular, além da falta de substratos. A atividade da AKT diminuída leva à desfosforilação e subsequente translocação nuclear das proteínas FOXO, permitindo a transcrição dos genes atrogin1 e MuRF1. A transcrição desses genes leva à degradação de proteínas miofibrilares. (ACHARYYA et al., 2004; CLARKE et al., 2007)

Por outro lado, quando ativada, a AKT também ativa o alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR – do inglês *mammalian target of rapamycin*), que por sua vez ativa a proteína ribossômica S6 quinase- β 1 (S6K1), exercendo assim efeitos anabolizantes no tecido muscular (BEN-SAHRA et al., 2013; CARRIERE et al., 2011).

Das vias de sinalização envolvidas no desenvolvimento do tumor, a via PI3K–AKT–mTOR é a via oncogênica que mais está alterada no CCP (CGAN, 2015; WANG et al., 2017). Componentes dessa via estão geneticamente alterados na maioria dos tumores de CCP, tanto por mutação quanto por amplificação gênica (SQUARIZE et al., 2013). Outra via alterada no CCP é a sinalização de STAT3 que está muito ativada e tem forte correlação com mau prognóstico (GEIGER; GRANDIS; BAUMAN, 2016). A sinalização STAT3 conduz a expressão de genes que promovem a proliferação e sobrevivência celular, bem como genes que codificam fatores de crescimento e citocinas que promovem imunossupressão (como VEGF, IL-6, IL-10 e TGF β) (JOHNSON; O'KEEFE; GRANDIS, 2018).

Essas alterações no metabolismo de proteínas levam à sinalização prejudicada no *turnover* proteico, afetando diretamente a sobrevida destes pacientes. Situação similar ocorre no envelhecimento natural com a depleção da massa muscular, mais conhecido como sarcopenia (FEARON et al., 2011; MACKENZIE; BARACOS, 2003; TISDALE, 2009).

1.2 Sarcopenia

O envelhecimento está relacionado a várias mudanças físicas, como perda de massa muscular, mais conhecida como sarcopenia, que pode comprometer a funcionalidade e a qualidade de vida dos indivíduos (JENSEN; MCGEE; BINKLEY, 2001). A sarcopenia é uma desordem do músculo esquelético que ocorre de forma progressiva e generalizada e está relacionada a um maior número de desfechos

negativos, como quedas, fraqueza muscular, menor qualidade muscular, baixa funcionalidade, e mortalidade em idosos (CRUZ-JENTOFT et al., 2019). A etiologia e os mecanismos que envolvem a sarcopenia são complexos e multifatoriais (CRUZ-JENTOFT et al., 2010).

Com o envelhecimento natural, algumas mudanças fisiológicas, metabólicas e funcionais resultam na alteração das necessidades nutricionais. (JENSEN; MCGEE; BINKLEY, 2001). A síntese proteica também está prejudicada nesta população, havendo instauração de resistência anabólica similar à da caquexia. Há vários mecanismos envolvidos na etiologia da sarcopenia, entre eles: prejuízo à síntese de proteica, proteólise acentuada, atenuação muscular (infiltração de gordura no músculo) e comprometimento da integridade neuromuscular (FEARON; ARENDS; BARACOS, 2013; MACKENZIE; BARACOS, 2003; MUSCARITOLI et al., 2010).

Segundo o Consenso Europeu de Sarcopenia em Pessoas idosas (EWGSOP2 – do inglês *European Working Group on Sarcopenia in Older People 2*) (CRUZ-JENTOFT et al., 2019) - a sarcopenia é definida como uma doença muscular (insuficiência muscular), cuja força muscular, é o parâmetro principal a ser analisado. Assim, a detecção da baixa força é o primeiro parâmetro para se diagnosticar a sarcopenia, antes mesmo da perda de massa muscular (CRUZ-JENTOFT et al., 2019; SCHAAP et al., 2018). Diferente do diagnóstico da caquexia do câncer, cuja degradação muscular é mediada por citocinas pró inflamatórias, estresse oxidativo e mediadores catabólicos produzidos por células do tumor e do hospedeiro (ARGILÉS et al., 2005; VAUGHAN et al., 2013a).

No idoso há uma diminuição da resposta anabólica à alimentação, gerando assim um desequilíbrio na homeostase de proteínas que agrava a sarcopenia. (PHILLIPS; HILL; ATHERTON, 2012). A ativação da via da mTOR também parece estar comprometida no músculo envelhecido (DARDEVET et al., 2000).

A sarcopenia, associada ou não a doenças, aumenta o risco de quedas e fraturas (BISCHOFF-FERRARI et al., 2015; SCHAAP et al., 2018), prejudica capacidade de realizar atividades da vida diária (MALMSTROM; MORLEY, 2013) e está associada a doenças cardíacas, respiratórias e alterações cognitivas (BAHAT; İLHAN, 2016). Leva ainda, a distúrbios da mobilidade e à qualidade de vida reduzida (BEAUDART et al., 2017), comprometendo a independência ou induzindo a necessidade de cuidados prolongados, diminuindo o bem-estar físico, emocional e

social do paciente (AKUNE et al., 2014; DOS SANTOS et al., 2017; STEFFL et al., 2017).

Trabalhos com imagens de tomografia são eficazes na quantificação do tecido muscular e adiposo, e têm mostrado que na sarcopenia, além da baixa massa muscular (quantidade), há uma baixa atenuação muscular (qualidade) que está relacionada com pior prognóstico (PRADO; HEYMSFIELD, 2014). Esta atenuação muscular envolve alterações quantitativas e qualitativas na estrutura e função do músculo (LARSSON et al., 2019), indicando que há uma infiltração intramuscular de gorduras, também chamada de mioesteatose, levando à uma má qualidade muscular e a desfechos desfavoráveis (CESPEDES FELICIANO et al., 2017; DALY; PRADO; RYAN, 2018; MARTIN et al., 2015; PRADO et al., 2008, 2018; VAN VUGT et al., 2015). Estudos demonstraram que a baixa atenuação muscular é um preditor de sobrevida confiável (LEE et al., 2019; LOOSEN et al., 2020; MARTIN et al., 2013; OKUMURA et al., 2015; ZAMBRANO et al., 2020).

A população idosa apresenta uma resposta menos eficaz à síntese proteica muscular devido à inatividade física, aumento da gordura intramuscular, continuada e baixa inflamação sistêmica, além da baixa qualidade da dieta. (MOORE et al., 2015; MORTON et al., 2018; PHILLIPS et al., 2017). Os idosos também podem apresentar uma resistência anabólica e, como consequência, a perda acentuada do músculo (REZUŞ et al., 2020).

É estimado que 50% dos idosos acima de 80 anos sejam sarcopênicos e que entre 5% e 13% entre 60 e 70 anos apresentem sarcopenia em algum grau (MORLEY; ANKER; VON HAEHLING, 2014; STARLING; ADES; POEHLMAN, 1999; VON HAEHLING; MORLEY; ANKER, 2010).

Nos pacientes com câncer, a associação com sarcopenia está envolvida em piores desfechos clínicos, não apenas por fatores fisiológicos como a resistência à insulina, mas também pela redução das atividades funcionais dos pacientes (HAYASHI et al., 2013; PRADO et al., 2007; REISINGER et al., 2015). Tanto a sarcopenia quanto a caquexia não podem ser revertidos apenas pelo aumento da ingestão de energia e proteínas devido a sua complexa etiologia, necessitando de cuidados multidisciplinares (THOMAS, 2007). A sarcopenia é um preditor independente de sobrevida (PRADO et al., 2008), especialmente nos pacientes que apresentam a combinação de alguns dos critérios diagnósticos, como diminuição da

força, baixa massa muscular e baixa densidade muscular. (KASYMJANOVA et al., 2009; KILGOUR et al., 2013; MARTIN et al., 2013).

A massa muscular é controlada pela relação entre as taxas de síntese e degradação de proteínas. Várias vias intracelulares e fatores extracelulares regulam a síntese proteica, entre eles: aminoácidos (AA), insulina, IGF-1 e contração muscular (exercício). Estes fatores parecem convergir e estimular a via mTOR, principal via da síntese de proteínas e indutora da hipertrofia muscular (ADEGOKE; ABDULLAHI; TAVAJOHIFINI, 2012; EGERMAN; GLASS, 2014; GORDON; GREEN; GOGGIN, 2005).

1.3 O aminoácido leucina

A ativação da via mTOR leva à inibição da apoptose e da autofagia, que é um processo catabólico que pode depletar os estoques de proteínas na ausência de aminoácidos circulantes (NICKLIN et al., 2009). Esta via estimula a produção de mRNA, aumentando a transcrição de proteínas e consequentemente diminuindo a atrofia muscular, associada tanto à caquexia quanto à sarcopenia (NICKLIN et al., 2009; SALOMÃO et al., 2010).

A via mTOR tem um papel fundamental e dominante no metabolismo muscular, atuando como uma espécie de centro estratégico e a partir do qual vários processos celulares são regulados (SHIMOBAYASHI; HALL, 2014; VIANA; GOMES-MARCONDES, 2015). O complexo mTOR integra várias vias de sinalização modulados por diferentes estímulos, incluindo insulina, hipóxia, estresse energético e nutrientes (MAGNUSON; EKIM; FINGAR, 2012). Estudos apontam que os AA, particularmente o aminoácido leucina, estimula o anabolismo e reduz o catabolismo muscular, mostrando assim que déficits nutricionais também desempenham um importante papel na resposta catabólica das células musculares (ADEGOKE; ABDULLAHI; TAVAJOHIFINI, 2012; BARAZZONI et al., 2012; CHEN et al., 2018; SALOMÃO et al., 2010; SANCAK; SABATINI, 2009).

A leucina é um aminoácido condicionalmente essencial que faz parte do grupo dos aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA – do inglês *Branched Chain Amino Acids*), compostos pelos aminoácidos leucina, isoleucina e valina (ANTHONY et al., 2000; DODD; TEE, 2012; ELEY; RUSSELL; TISDALE, 2007; HOLEČEK, 2018). Estes desempenham um papel importante na inibição da atrofia muscular, nas desordens

metabólicas e no câncer (ANANIEVA; POWELL; HUTSON, 2016), além de ter grande relevância na fisiologia da sinalização intracelular e potencial para modular o metabolismo das proteínas do músculo esquelético (MOORE et al., 2017; PRADO et al., 2013). Os BCAAs têm papel importante na regulação da síntese proteica muscular e a leucina tem demonstrado ser um atenuador da degradação de proteínas e estimulador da síntese proteica, tanto em animais, quanto em humanos portadores de sarcopenia (BORACK; VOLPI, 2016; KATSANOS et al., 2006; RASMUSSEN et al., 2016; SCHIESSEL; BARACOS, 2018).

Há evidências de que a leucina possa promover o anabolismo em animais com caquexia associada ao câncer e em humanos, quando associada a outros compostos ou componentes bioativos. (CRUZ et al., 2019, 2016; GORDON; GREEN; GOGGIN, 2005; LAVIANO et al., 2005; MADEDDU et al., 2010; PETERS et al., 2011). No nível molecular, a suplementação com leucina aumenta a fosforilação da via mTOR, que é responsável pela hipertrofia das fibras musculares e regulador essencial do sistema imunológico (KATSANOS et al., 2006) e da proteína quinase de 70 kDa (p70S6K), ambas envolvidas no processo de ativação da tradução de mRNAs. Esse aumento na fosforilação de dois importantes fatores moleculares indica que a suplementação com leucina é capaz de ativar o processo de tradução que está em baixa no músculo de animais portadores de tumor, sendo este um mecanismo de ação em potencial (ANANIEVA; POWELL; HUTSON, 2016; LEENDERS; VAN LOON, 2011; VAN LOON, 2012). Como ativadora da via mTOR, a leucina tem seu papel na modulação da síntese proteica (PRADO et al., 2013) e seus efeitos são mais evidentes quando comparados com outros aminoácidos essenciais (MOORE; PHILLIPS; ET AL, 2017).

A leucina é capaz de aumentar o substrato muscular disponível, atuando como uma molécula energética, pois é metabolizada principalmente para produção de energia diretamente no músculo e não no fígado (PETERS et al., 2011). Além disso, modula o sinal anabólico através do aumento da secreção de hormônios como a insulina (GORDON; GREEN; GOGGIN, 2005). Uma vez na célula, esse aminoácido é convertido em α -cetoisocaproato pelo BCAA aminotransferase (BCAT) depois é convertido em isovaleril-CoA e assim pode ser utilizado no ciclo do ácido cítrico para produção de ATP (TOKUNAGA; YOSHINO; YONEZAWA, 2004). Durante a síntese proteica, a leucina atua como precursora de esqueleto de carbono e de nitrogênio, sendo oxidada para suprimento de energia e contribuindo para a síntese de outros aminoácidos (ANTHONY et al., 2001). A leucina pode ainda, aumentar a expressão

do receptor do coativador 1- alfa ativado por proliferador do peroxissomo (PGC-1 α), levando à biogênese mitocondrial e melhorando o metabolismo oxidativo no músculo esquelético (LIANG et al., 2014; SUN; ZEMEL, 2009; VAUGHAN et al., 2013b).

Estudos em pacientes com câncer suplementados com leucina isoladamente não foram descritos na literatura, até o momento (janeiro, 2022). Por outro lado, pesquisas com animais portadores de câncer e estudos com idosos sarcopênicos mostram que a leucina é um suplemento seguro e eficiente, com efeitos positivos sobre o metabolismo proteico, agindo no ganho de massa muscular, no aporte proteico e calórico e na modulação do processo inflamatório. (BARACOS; MACKENZIE, 2006; BORACK; VOLPI, 2016; DICKINSON; VOLPI; RASMUSSEN, 2013; ELANGO; RASMUSSEN; MADDEN, 2016; ELEY et al., 2007, 2008; GOMES-MARCONDES et al., 2003; PETERS et al., 2011; VENTRUCCI; MELLO; GOMES-MARCONDES, 2001; VIANA et al., 2016; XIA et al., 2017). A dieta rica em leucina demonstrou ainda garantir a manutenção das concentrações séricas de insulina ao longo da progressão do tumor, melhorando a síntese de proteínas musculares, a resistência anabólica proteica e sem efeitos sobre o crescimento tumoral em animais com câncer. (CRUZ et al., 2019; SALOMÃO et al., 2010; VIANA et al., 2016)

Em idosos sarcopênicos, os estudos mostram que a leucina é capaz de melhorar a força muscular, aumentar a massa magra e melhorar o desempenho físico (CASPERSON et al., 2012; ISPOGLOU et al., 2016; OHTANI et al., 2012; RIEU et al., 2006). No estudo de KATSANOS e colaboradores (2006), com idosos saudáveis, verificou-se que uma dieta com maior teor de leucina (41%) aumentou a síntese proteica muscular enquanto doses menores (26%) não resultaram em alterações. A leucina é considerada um suplemento seguro nesta população, demonstrado pelos estudos de RASMUSSEN e colaboradores, (2016) no qual verificou-se que não houve toxicidade com doses de até 35g / dia para idosos com peso médio de 70 kg e pelo estudo de PENCHARZ e colaboradores (2012) que estabeleceram que doses até 0,5 g /kg de peso / dia, são consideradas seguras e não apresentaram toxicidade.

Em animais com caquexia associada ao câncer a suplementação com leucina foi eficaz em induzir aumento da síntese de proteína musculares, reduzir a degradação muscular durante a progressão do tumor, minimizar os danos induzidos pela caquexia e reduzir a perda de peso, além de melhorar parâmetros inflamatórios dos animais (CRUZ et al., 2019; CRUZ; OLIVEIRA; GOMES-MARCONDES, 2017;

MIRZA et al., 2014; PETERS et al., 2011; TONETO et al., 2016; VIANA et al., 2016; VIANA; GOMES-MARCONDES, 2015).

1.4 Hipótese

Apesar da relevância clínica, ainda não foi demonstrada uma forma de reversão segura e eficiente do processo catabólico induzido pela caquexia em humanos. Sendo a desnutrição um potente preditor de mau prognóstico, o estado nutricional do paciente com câncer é muito importante para o tratamento da doença. Diante do exposto, com a compreensão dos efeitos benéficos da leucina na sinalização celular e sem efeitos que beneficiam o metabolismo e crescimento do tumor em animais, fazem-se necessárias novas abordagens terapêuticas e nutricionais, visando melhorar a condição clínica, funcionalidade e qualidade de vida do paciente com câncer. Assim, a suplementação com o aminoácido leucina pode ser uma estratégia nutricional eficiente na prevenção e tratamento da caquexia, tendo em vista o potencial ganho de massa muscular, a redução da perda de peso e a possível ação no processo inflamatório nestes pacientes.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Averiguar se a suplementação com leucina em pacientes com câncer de cabeça e pescoço pode atenuar a perda de massa muscular e de peso, bem como avaliar o efeito da suplementação na modulação da expressão de parâmetros inflamatórios.

2.2 Específicos

- Avaliar o perfil inflamatório dos pacientes pré e pós-suplementação;
- Avaliar a composição corporal pré e pós-suplementação;
- Verificar o balanço nitrogenado dos pacientes pré e pós-suplementação;
- Analisar a qualidade de vida dos voluntários pré e pós-suplementação.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Recrutamento dos pacientes

Estudo duplo cego, randomizado e controlado com placebo. O recrutamento dos pacientes foi realizado no ambulatório do Instituto do Câncer Dr. Arnaldo Vieira de Carvalho (ICAVC), em São Paulo-SP, entre maio de 2018 a março de 2020. Participaram do estudo pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço (CCP) histologicamente confirmado por biópsia e análise anatomopatológica.

No grupo câncer (C), um total de 35 pacientes elegíveis foram recrutados, de ambos os sexos, sem distinção de raça, gênero ou classe social. Idade entre 50 e 80 anos, com perda ponderal acima de 5% nos últimos 12 meses ou índice de massa corporal (IMC) $<20 \text{ kg/m}^2$. Estes critérios foram escolhidos para classificar os pacientes em caquéticos ou não caquéticos e por ser período de início de acentuada perda de massa muscular. Destes, 12 pacientes (34,3%) foram excluídos após o início da suplementação, por colocação de sonda alimentar, radioterapia, quimioterapia, desistência, óbito ou outros fatores de exclusão. Um número final de 23 pacientes foi estudado.

Para averiguar o efeito do suplemento na modulação da massa muscular, comparou-se seu efeito em um grupo controle composto por idosos que tiveram perda muscular decorrente da idade (sarcopenia), recrutados na Universidade Aberta para Pessoas Idosas da Universidade Federal de São Paulo, campus Baixada Santista (UAPI-UNIFESP) e redes sociais. Os idosos (acima 60 anos), que não compartilhavam dos critérios de exclusão, foram convidados a participarem do estudo. Voluntários com a PCR $>5 \text{ mg/L}$ foram excluídos das análises estatísticas, devido ao alto grau de inflamação presente.

Neste grupo foram recrutados 28 voluntários, ambos os sexos. Após análises dos critérios, foram excluídos 10 participantes (35,7%), finalizando a suplementação com uma amostra de 18 voluntários (Grupo SC).

Todos os voluntários foram informados dos objetivos e procedimentos do estudo e concordaram, após esclarecimentos, em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

3.2 Comitê de ética

A Comissão de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo aprovou o projeto através do parecer 3.507.937 e CAEE: 13876919.4.0000.5467. Também foi aprovado pelo Comitê de Ética Humana do Hospital Universitário da USP (HU-USP) sob parecer 3.604.829 e CAEE n. 13876919.4.3001.0076 e pelo Comitê de Ética do Instituto do Câncer Dr. Arnaldo Vieira de Carvalho (ICAVC) sob parecer 3.692.572 e CAEE n. 13876919.4.3002.5471. O estudo está devidamente cadastrado na Plataforma Brasil e no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC) sob nº RBR-7m3rvth.

3.3 Critérios de exclusão

Foram considerados critérios de exclusão portadores de doenças inflamatórias preexistentes, doenças autoimunes, diabetes mellitus descompensado, pacientes em uso crônico de corticóides e/ou anti-inflamatórios, uso de suplementos proteicos ou qualquer tipo de sonda para alimentação. Pacientes em tratamento radioterápico ou quimioterápico, pacientes com o IMC $\geq 30\text{kg/m}^2$ ou em programas de atividade física regular também foram excluídos.

No grupo controle (SC) os voluntários com a PCR $>5\text{mg/L}$ foram excluídos das análises por apresentarem-se em processo inflamatório.

3.4 Diagnóstico da caquexia

Para avaliar se os voluntários do grupo C tinham caquexia associada ao câncer, foram utilizados os critérios descritos por EVANS e colaboradores, (2008), onde o paciente deveria apresentar uma perda de peso de pelo menos 5% nos últimos 12 meses ou um IMC inicial menor que 20kg/m^2 e mais 3 dos 5 parâmetros abaixo:

- a) Diminuição da força muscular (mensurada pelo *Handgrip*)
- b) Fadiga
- c) Anorexia
- d) Baixo índice de massa muscular (avaliado pelo DEXA)

e) Anormalidades bioquímicas (albumina < 3,2 g/dL; hemoglobina < 12g/dL ou aumento de marcadores inflamatórios (PCR ou IL-6 aumentados)).

3.5 Diagnóstico da sarcopenia

Para analisar se os voluntários de ambos os grupos tinham algum grau de sarcopenia, os critérios abaixo foram verificados conforme o EWGSOP2 (CRUZ-JENTOFT et al., 2019):

1. Baixa força muscular (mensurada pelo Handgrip);
2. Diminuição da massa muscular (avaliada pelo DEXA);
3. Baixa Funcionalidade (avaliado pela velocidade de marcha).

O critério **1** indica pré-sarcopenia, que é confirmada como sarcopenia pela adição do critério **2**. Quando os **3** critérios são identificados, o paciente é considerado como portador de sarcopenia grave (CRUZ-JENTOFT et al., 2019).

3.6 Protocolo de suplementação

Dois tipos de suplementos foram ofertados de forma cega e randomizada para os voluntários da pesquisa. Cada grupo foi dividido em 2 subgrupos e tanto o grupo C quanto o grupo SC receberam os dois tipos de suplementos. Um suplemento era composto apenas pelo aminoácido leucina isolado e o outro continha uma mistura de aminoácidos não essenciais (placebo).

Ambos os suplementos foram envelopados de forma idêntica e continham 3 g de suplemento por envelope. Para compor o suplemento denominado placebo, foi utilizado um mix de três aminoácidos não essenciais, alternados semanalmente. Na primeira e terceira semanas foram utilizados os aminoácidos alanina, serina e glutamato (1g de cada) e na segunda e quarta semanas foram utilizados: alanina, prolina e glicina (1g de cada), para evitar a influência do regime de suplementação crônica nas análises. REYNOLDS e colaboradores, (1988) utilizaram a mistura destes AAs (alanina, glicina, serina, ácido glutâmico como placebo em um estudo de 8 semanas e não foi demonstrado nenhuma influência sobre os parâmetros avaliados de massa muscular e inflamação. Além disso, não foram incluídos no mix nenhum AA do grupo dos BCAAs (leucina, isoleucina ou valina).

Todos os suplementos foram oferecidos na forma de pó sem sabor, em envelopes sem identificação de seu conteúdo, por se tratar de estudo duplo-cego, em duas doses de 3g por dia (manhã e noite) por 28 dias consecutivos. A escolha do suplemento foi realizada por randomização simples permutada.

Os pacientes foram submetidos às avaliações pré suplementação, e em seguida receberam o suplemento e as instruções de consumo. Por tratar-se de estudo duplo cego, os suplementos foram identificados inicialmente com as letras A ou B. Cada grupo foi dividido em 2 subgrupos, recebendo assim os dois tipos de suplementos propostos, gerando 4 subgrupos distintos (Figura 1).

A dose de 6g de leucina diária foi sugerida baseada nos estudos científicos com suplementação de leucina em idosos sarcopênicos e que mostraram que esta dose tem efeitos na aceleração da síntese proteica muscular, sem apresentar efeitos colaterais em pacientes com condições patológicas de perda da massa muscular, idosos sarcopênicos ou, ainda, em estudos com animais (ELANGO; RASMUSSEN; MADDEN, 2016; KOMAR; SCHWINGSHACKL; HOFFMANN, 2015; LEENDERS; VAN LOON, 2011; MARTÍNEZ-ARNAU et al., 2020; MURPHY et al., 2021; RASMUSSEN et al., 2016; THEIS et al., 2021; VIANA et al., 2016; WAMITI; KOGI-MAKAU; ONYANGO, 2018). A dose estabelecida foi a mesma para todos os pacientes mantendo-se assim as características sigilosas do estudo, até a abertura do protocolo, que só ocorreu após a finalização da suplementação.

Todos os suplementos desse estudo, leucina ou placebo, foram doados pela empresa Ajinomoto do Brasil Indústria e Comércio de Alimentos Ltda.

3.7 Composição corporal

O peso em quilos e a altura em metros foram aferidos na balança eletrônica do aparelho de bioimpedanciometria (BIA) (Seca 515/514) e estadiômetro de parede (Seca216), respectivamente. Os pacientes foram medidos e pesados sem o uso de sapatos e com roupas leves. Esses dados foram utilizados para o cálculo do IMC (razão entre o peso e a altura ao quadrado – kg/m^2) e índice de massa muscular (IMM).

A composição corporal foi avaliada por *dual-energy X-ray absorptiometry* (DEXA) em aparelho tipo Lunar DPX da GE *Healthcare* e pela bioimpedância em aparelho *Body Composition Analyzer Seca 515/514*, que além da composição corporal avaliou o ângulo de fase nos voluntários.

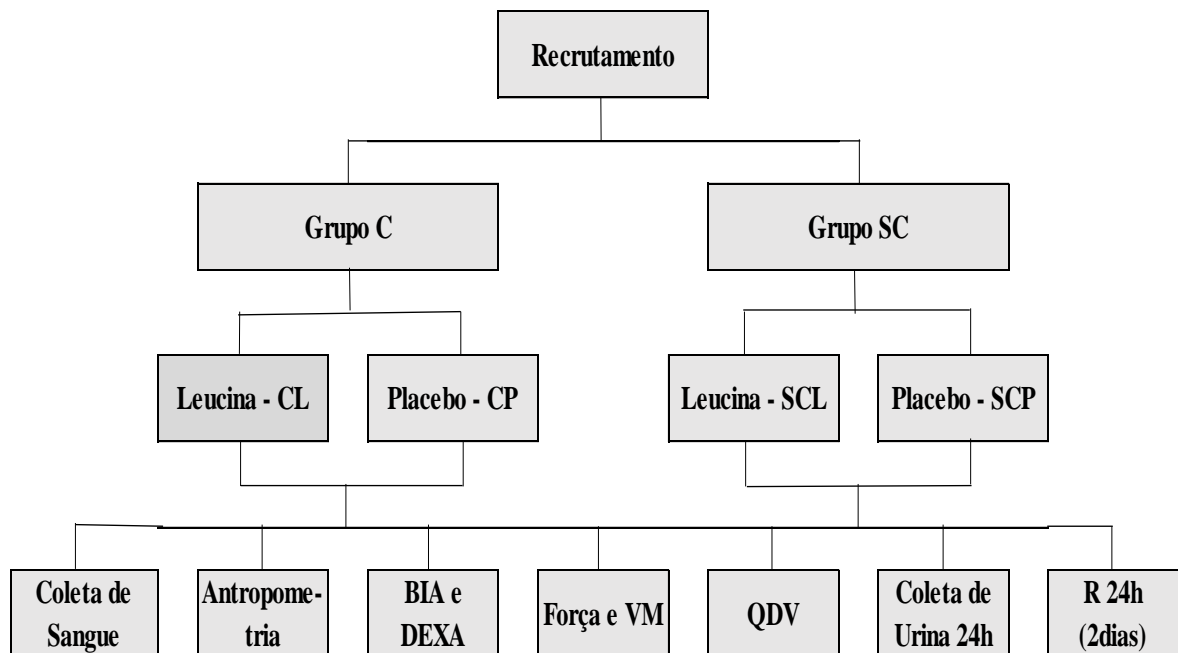


Figura 1 - Fluxo da divisão dos grupos e avaliações realizadas. Legenda: C: Câncer; SC: Sem câncer; L: Leucina; P: Placebo; BIA: Bioimpedânciometria; DEXA: Densitometria; VM: Velocidade de marcha; QDV: qualidade de vida; 24h: Recordatório de 24 horas.

3.8 Força de prensão palmar – Handgrip

A força prensão palmar (FPP) foi medida com um dinamômetro manual e analógico (JAMAR®). Foram realizadas três medidas alternadas em cada mão com intervalo de 1 minuto entre as aferições. O paciente foi orientado a ficar sentado com o braço ao lado do corpo num ângulo de 90°, porém sem apoiar no corpo e em seguida foi estimulado a apertar o aparelho com toda força possível mediante estímulo motivacional do avaliador. A força máxima (de cada mão) em quilogramas/força foi utilizada para análise, sendo considerados como pontos de corte <30kg para homens e <20kg para mulheres (BARBOSA-SILVA et al., 2016) indicativos de baixa força muscular. Esta medida também foi utilizada para diagnóstico da sarcopenia em ambos os grupos e como indicativo do quadro clínico dos pacientes portadores de CCP.

3.9 Função ou desempenho muscular

O desempenho muscular foi avaliado pela velocidade de marcha (VM) que também foi utilizada no diagnóstico da sarcopenia. Foi solicitado ao paciente caminhar

em um percurso de 4 metros pré marcado e sem obstáculos. Foi calculada a velocidade média (percurso em metros dividido pelo tempo em segundos), sendo utilizado o ponto de corte $\leq 0,8\text{m/s}$ para baixo desempenho (BARBOSA-SILVA et al., 2005, 2016).

3.10 Circunferência da panturrilha

Três medidas das duas panturrilhas foram realizadas alternadamente, com fita métrica inelástica, por profissional habilitado e treinado. O paciente foi instruído a ficar sentado com os joelhos flexionados a 90° e os pés separados a 20 cm de distância. A medida foi tomada no ponto de maior circunferência da panturrilha e foi adotada aquela com maior valor dentre as três medidas de ambas as pernas. As medidas foram utilizadas para fins de análise e diagnóstico da sarcopenia. Considerou-se valores inferiores a 34 cm para homens e inferiores a 33 cm para mulheres, como sendo preditor de baixo desempenho (BARBOSA-SILVA et al., 2016).

3.11 Ângulo de fase

O ângulo de fase (AF) foi medido pela BIA pela razão entre a reactância (capacidade resistiva das membranas celulares) e a resistência (oposição do condutor biológico para a corrente elétrica), que os tecidos corporais apresentam à passagem de corrente elétrica de baixa intensidade (BARBOSA-SILVA et al., 2005). A medida foi expressa em graus.

3.12 Índice de massa muscular

Os dados do DEXA foram utilizados para verificação do IMM, calculado pela razão entre a massa muscular apendicular (MMA - soma da massa muscular dos membros inferiores e superiores), corrigida pela altura do paciente ao quadrado, considerando a MMA em kg e a altura em metros - ($\text{IMM} = \text{MMA} / \text{Altura}^2$). Os resultados abaixo de $5,50 \text{ kg/m}^2$ para mulheres e abaixo de $7,00 \text{ kg/m}^2$ para homens foram considerados indicador de baixa massa muscular. Este índice também foi calculado com os dados de massa muscular esquelética total da BIA corrigida pela altura ao quadrado (IMM BIA). Foram considerados baixa massa muscular, os valores

do IMM BIA abaixo de 8,87 kg/m² para homens e 6,42 kg/m² para mulheres. Estas medidas também foram utilizadas para diagnóstico da sarcopenia (CRUZ-JENTOFT et al., 2019).

3.13 Qualidade de vida

A qualidade de vida para os pacientes com câncer, foi avaliada pelo questionário validado *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 Items* (EORTC QLQ-C30) (Anexo A). Este questionário é dividido em 3 partes: Escala funcional (físicas, emocional, cognitivo, social, papel e estado de saúde global); Escala de sintomas (fadiga, dor, náusea e/ou vômito) e uma escala que avalia o impacto financeiro da doença na vida dos pacientes. Os escores variam de 0 a 100 calculados por escala segundo as fórmulas estipuladas pelo EORTC. A pontuação reflete como os pacientes avaliam a saúde de forma geral e a qualidade de vida (CAMPOS et al., 2018).

Para avaliar a sarcopenia no grupo SC, foi utilizado o questionário SARQOL[®] – *Sarcopenia and Quality of Life*. Esta ferramenta é validada podendo ser utilizada tanto na clínica quanto em estudos e pesquisas, pois identifica complicações da sarcopenia que podem influenciar a qualidade de vida (BEAUDART et al., 2017). Este questionário é composto por 22 questões (Anexo B), sendo pontuado em até 100 pontos que são comparados na pré e pós suplementação (BEAUDART et al., 2017; CRUZ-JENTOFT et al., 2019). Utilizamos para análise dos dados o aplicativo cedido pela equipe da SARQOL[®] do Departamento de saúde pública da Universidade de Liège-França.

3.14 Avaliação nutricional

A média da ingestão diária foi avaliada pelo recordatório alimentar de 24 horas (R24h), um método validado para quantificar e qualificar a ingestão de nutriente (DENNIS et al., 2003; FISBERG et al., 2015; MOSHFEGH et al., 2008). Os dados do R24h foram coletados por profissional nutricionista habilitado. Dados de dois dias foram coletados, sendo um dia do final de semana e um dia durante a semana. Foram coletados os dados do dia anterior à coleta de urina de 24 horas. A avaliação da dieta foi realizada através do cálculo dos macronutrientes (proteínas, carboidratos e

lipídios), utilizando-se uma tabela de composição de alimentos. Os dados foram utilizados para realização do cálculo do balanço nitrogenado e para verificar se houve influência de outros fatores nutricionais além da suplementação.

3.15 Balanço nitrogenado

O Balanço nitrogenado (BN) é o reflexo do ganho ou perda de proteínas corporais. Esta técnica é utilizada para estimar a diferença entre a ingestão de nitrogênio exógeno (advindo das proteínas da alimentação) e o nitrogênio excretado ou perdido pelo organismo, por perdas insensíveis na pele ou no trato gastrointestinal, num período de 24 horas.

Doenças que levam ao hipermetabolismo e ao catabolismo acentuado de proteínas podem resultar no balanço nitrogenado negativo, assim como o balanço nitrogenado positivo reflete o anabolismo (Tabela 1) (FIACCADORI et al., 2013; KREYMANN et al., 2012). Para o cálculo do BN utilizamos a fórmula abaixo (COOMES, 2002; MOTTA, 2003):

$$\text{BN} = \text{Nitrogênio ingerido (NI)} - \text{Nitrogênio excretado (NE)}$$

Onde:

- NI – Proteínas ingeridas / 6,25
- NE – (Ureia urinária de 24h (g) x Volume urinário de 24h (L)) x 0,47 + 4g (perdas corporais).

Tabela 1 - Classificação do grau de catabolismo de acordo com o BN.

Balanço Nitrogenado (gN/dia)	Classificação
0 ou positivo	Em anabolismo
-0,1 a -4	Catabolismo leve
-5 a -10	Catabolismo moderado
> -10	Catabolismo grave

Fonte: adaptado de Coomes et al, 2002.

3.16 Coleta das amostras

A coleta de sangue total foi realizada por profissional habilitado, em todos os grupos, pré e pós- suplementação. O sangue foi coletado em dois tubos, sem e com anticoagulante (EDTA) e depois centrifugado a 3.000 rpm no período de 15 minutos a 4°C. Após a centrifugação foram obtidos o plasma e o soro que foram armazenados separadamente a -80°C até o momento da análise. O protocolo para a análise do conteúdo proteico de citocinas e fatores pró e anti-inflamatórios só foi realizado para os pacientes do grupo C.

As análises foram realizadas a partir do soro dos pacientes. Para análise das citocinas, iniciou-se com a incubação das amostras por 2 horas com a mistura de microesferas MagPlex® revestidas com diferentes anticorpos para a detecção de: IFN γ , IL-1 β , IL-2, IL-6, e TNF α (Tabela 2). Para a detecção dos antígenos-alvo ligados às microesferas foi necessária incubação por mais 1 hora com uma mistura de anticorpos de captura biotinilados e seguido da incubação com estreptavidina marcada com ficoeritrina por mais 30 minutos. Todas as incubações ocorreram sob agitação constante a 600 rpm e temperatura 20-25°C. As microesferas foram, então, identificadas por meio da ficoeritrina usando o equipamento Luminex® MAGPIX (Life Technologies). Após a limpeza e calibração do aparelho procedeu-se com a determinação e quantificação da expressão proteica com o software do equipamento (xPONENT® 4.2) Após a leitura do aparelho, os valores obtidos para os diferentes metabolitos foram analisados no software Analyst 5.1.

Tabela 2 - Lista de citocinas analisadas.

Citocinas	Abreviação
Fator de Necrose Tumoral alpha	TNF α
Interferon Gama	IFN γ
Interleucina-1 Beta	IL-1 β
Interleucina-2	IL-2
Interleucina-6	IL-6
Interleucina-10	1L-10
Interleucina-13	1L-13
Proteína quimioatraente de monócitos-1	MCP1

Quanto às proteínas de fase aguda séricas, estas também foram avaliadas a partir do soro dos pacientes e analisadas através de kits comerciais (Albumina ref. 19, PCR Ultra *Turbiquest Plus* ref.335).

A coleta de urina de 24 horas foi realizada pelo próprio paciente em seu domicílio, após entrega do material coletor e orientações. Os pacientes foram orientados a descartar a primeira urina matinal (após o jejum noturno) e coletar todas as urinas do dia até a primeira urina matinal do dia seguinte. A coleta foi realizada antes e após o término da suplementação. Após a entrega o material foi mensurado e armazenado apenas uma alíquota a 4°C até sua posterior análise com kit comercial (Ureia CE da *Labtest*).

3.17 Análise estatística

Os dados foram expressos como média \pm desvio padrão ou mediana [1º quartil; 3º quartil]. Para a análise estatística foram utilizados os softwares estatísticos *STATGRAPHICS Centurion VXI*, *IBM SPSS Statistics version 22* e *Graphpad Prisma 7.0* (GraphPad software, Inc). A suposição de normalidade foi avaliada descritivamente pelos parâmetros de assimetria padrão e curtose padrão. A suposição de homogeneidade de variâncias foi verificada pelos testes de Cochran ou Levene.

Empregou-se ANOVA 3-Way para verificar o efeito do tipo de suplementação nos grupos C e SC, pré e pós suplementação, sendo este último considerado como fator de medida repetida. A seguir, quando necessário, empregou-se comparações múltiplas por Bonferroni. Para a diferença entre pós e pré empregou-se o teste de Mann-Whitney ou ANOVA 2-Way: Grupo e tipo de suplementação, seguida quando necessário por comparações múltiplas por *Tukey*. Foi utilizado correlação de Pearson para os dados paramétricos e Spearman para os dados não paramétricos.

Para análise comparativa entre dois grupos foi utilizado o teste *t-Student*, e quando necessário, o teste de Mann-Whitney. O nível de significância estabelecido foi $p < 0,05$. Os dados foram analisados com o auxílio da Sra. Rosana Prisco do departamento de estatística do ICB-USP.

4 RESULTADOS

Foram recrutados 63 voluntários para este estudo. Os participantes foram divididos em dois grupos: Pacientes com câncer (C) e pacientes sem câncer (SC) com idade superior a 60 anos. O grupo C totalizou 35 voluntários e destes foram excluídos 12 (34,3%) pacientes, finalizando o estudo 23 participantes, que foram aleatoriamente separados em 2 grupos: um grupo suplementado com leucina (CL) e outro suplementado com placebo (CP). Para o grupo SC foram recrutados inicialmente 28 voluntários, randomizados em 2 grupos: um grupo suplementado com leucina (SCL) e outro grupo suplementado com placebo (SCP) e após a exclusão de 10 participantes (35,7%) permaneceram no grupo 18 voluntários (Figura 2).

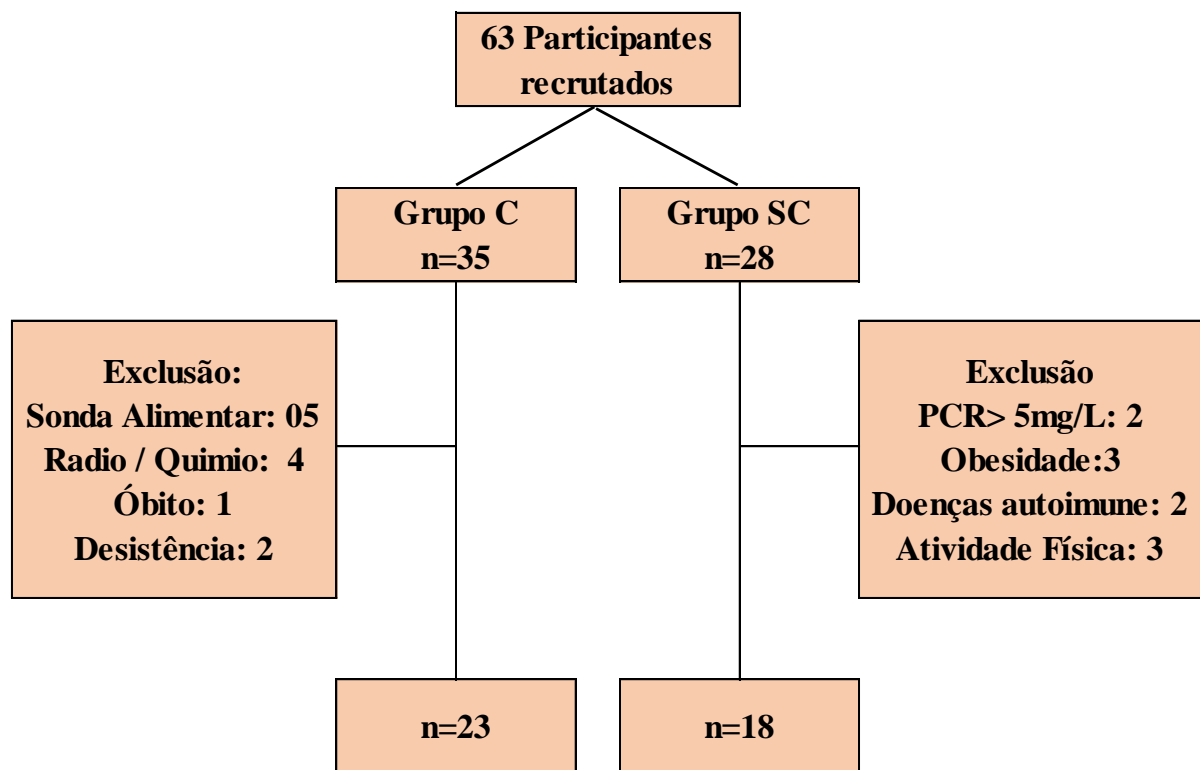


Figura 2 - Fluxo do recrutamento dos voluntários

Os pacientes do grupo C (n=23) tinham idade média de $61,87 \pm 8,52$ e no grupo SC (n=18) a idade média foi $75,03 \pm 4,20$. Após a realização de múltiplas comparações verificou-se que o grupo SC apresentou idade superior ao grupo C ($p < 0,001$). Os dados demográficos foram sumarizados na Tabela 3.

Tabela 3 - Características basais dos participantes do estudo.

GRUPOS	C		X	SC	
	CL (n=11)	CP (n=12)		SCL (n=8)	SCP (n=10)
N (%)	11 (26,8)	12 (29,3)		8 (19,5)	10 (24,4)
Homem / Mulher	10 / 1	10 / 2		4 / 4	1 / 9
Idade (anos)	59,91±8,31	63,67±8,67		75,37±3,70	74,75±4,95
Altura (m)	1,64±0,08	1,68±0,06		1,60±0,10	1,49±0,06
Peso (kg)	62,55±12,55	62,09±10,16		69,47±12,11	55,94±9,95
IMC (Kg/m²)	23,11±3,65	21,99±3,52		27,14±2,65	25,04±2,87
IMM DEXA (Kg/m²)	7,93±1,04	7,35±0,81		6,97±0,76	6,64±0,72
IMM BIA (Kg/m²)	7,92±1,12 ¹	6,79±0,81 ²		6,63±0,83 ³	5,67±1,42 ¹
Ângulo de fase (°)	5,05±0,63 ¹	4,60±0,58 ²		4,36±0,34 ³	4,44±0,50 ¹
Panturrilha D (cm)	34,64±4,12 ⁴	34,72±2,81 ⁵		-	-
Panturrilha E (cm)	33,86±4,23	34,25±3,41		36,51±1,09	34,93±2,59
Handgrip D (kg/f)	36,17±8,23 ²	35,92±7,61		28,25±10,26	22,50±7,55
Handgrip E (kg/f)	34,90±10,06	34,50±7,76		27,00±10,93 ¹	21,40±9,86 ³
VM (m/s)	0,96±0,24	0,81±0,13		0,91±0,20	1,01±0,24
Tabagismo n (%)	7 (63,6)	9 (75)		-	-
Etilismo n (%)	8 (72,7)	8 (66,7)		-	-
Caquexia n (%)	4 (36,4)	7 (58,3)		-	-
Sarcopenia n (%)	1 (9,0)	3 (25)		3 (37,5)	5 (50)

Dados expressos como média ± desvio padrão. Legenda: Legenda: IMC: Índice de Massa Corporal; IMM: índice de Massa Muscular; D- Direito; E- Esquerdo; VM: Velocidade de marcha; ¹n=8; ²n=10; ³n=5; ⁴n=7; ⁵n=9.

No grupo C, 20 pacientes (87%) eram do sexo masculino, corroborando com a literatura que indica uma maior prevalência deste tipo de tumor em homens (INCA, 2019). Já está bem estabelecido na literatura que o CCP tem como principais fatores de risco o tabagismo e o etilismo (INCA, 2019; WHO, 2019; JAGER-WITTENAAR et

al., 2017). Neste estudo, entre os pacientes do grupo C, 69,5% (n=16) eram tabagistas e 69,5% (n=16) eram etilistas, corroborando com a literatura no que diz respeito aos fatores de risco para o desenvolvimento deste tipo de câncer (HAAPIO et al., 2018; MCCARTER et al., 2018).

A caquexia foi diagnosticada em 47,82% dos pacientes do grupo C (n=11), sendo n=4 no grupo CL e n=7 no grupo SCP, o que está de acordo com a literatura que aponta o alto risco de caquexia apresentado em pacientes portadores de CCP (JAGER-WITTENAAR et al., 2017; MATSUZUKA et al., 2019; ORELL-KOTIKANGAS et al., 2017; STEGEL et al., 2016). A sarcopenia foi verificada em 44,4% dos voluntários do grupo SC (n=8), sendo n=3 (37,5%) no grupo SCL e no grupo SCP n=5 (50%). Os índices de sarcopenia no grupo C foram menores 9% (n=1) para CL e 25% (n=3) para CP.

O peso, IMC e ganho de massa muscular não apresentaram diferença estatística entre os grupos nos períodos pré e pós suplementação e de acordo com o tipo de suplemento. Por outro lado, o IMM DEXA, que é o índice de massa muscular, apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos suplementados com leucina - CL x SCL ($p=0,006$), demonstrando um ganho de massa muscular no grupo SCL (Figura 3). O IMM BIA, quando comparado entre os 4 grupos, apresentou diferença estatística somente entre os grupos SC x SCL ($p=0,024$), conforme consta na Figura 4.

A avaliação de FPP (*Handgrip*) não apresentou diferença estatística, assim como o ângulo de fase, a velocidade de marcha e a circunferência da panturrilha. Os parâmetros de funcionalidade e composição corporal foram comparados entre os grupos e estão sumarizados na Tabela 4.

Em alguns voluntários não foi possível a realização da BIA devido a restrições de implantes metálicos ou indisponibilidade do aparelho, assim, não foi possível realizar as medidas de IMM BIA e AF.

Parâmetros de composição corporal e função, analisados no grupo C, não demonstraram diferenças estatisticamente significantes (Tabela 5). Contudo, na análise do grupo SC, houve uma melhora significativa no IMM quando comparado entre os grupos SCL x SCP, analisados tanto pelo DEXA quanto pela BIA ($p=0,009$ e $P=0,006$, respectivamente) (Tabela 6).

Tabela 4 - Parâmetros de composição corporal e função nos grupos C e SC demonstrado pela variação entre a pré e pós suplementação com leucina ou placebo.

Grupos	C		X	SC		p-Value
	CL (n=11)	CP (n=12)		SCL (n=8)	SCP (n=10)	
Peso (kg)	-0,75±1,95	-0,21±2,24		0,64±0,86	0,25±1,27	0,400
IMC (kg/m ²)	-0,27±0,73	-0,04±0,80		0,27±0,35	0,14±0,60	0,406
IMM DEXA (kg/m ²)	-0,05±0,24*	0,08±0,21		0,31±0,13*	0,08±0,19	0,006*
Ganho de MM (kg)	-0,082±1,46	0,343±1,35		0,827±0,88	0,201±0,64	0,281
IMM BIA (kg/m ²)	-0,06±0,42 ¹	0,01 ±0,51 ²		0,26±0,25 ^{3,#}	-0,22±0,25 ^{1, #}	0,024[#]
Ângulo de Fase (°)	0,02±0,26 ¹	-0,04±0,33 ²		0,05±0,18 ³	0,04±0,23 ¹	0,741
Panturrilha E (cm)	-0,23±0,90	-0,02±0,73		0,58±0,74	0,33±0,88	0,326
Handgrip D (kg/f)	0,88±2,54 ²	0,00±3,93		1,50±6,19 ³	2,40±4,81 ¹	0,174
Handgrip E (kg/f)	0,40±3,35 ²	0,58±3,78		3,13±5,41 ³	5,40±4,88 ⁴	0,484
Velocidade de marcha (m/s)	0,05±0,22	0,05±0,18		0,08±0,20	0,11±0,18	0,845

Dados expressos como média ± desvio padrão. **Legenda:** IMC: Índice de Massa Corporal; IMM: índice de Massa Muscular; D- Direito; E- Esquerdo. ANOVA: *P<0,05 diferença entre o grupo CL x SL. #P<0,05 diferença entre o Grupo SCL x SCP. **Legenda:** ¹n=8. ²n=10. ³n=6; ⁴n=5.

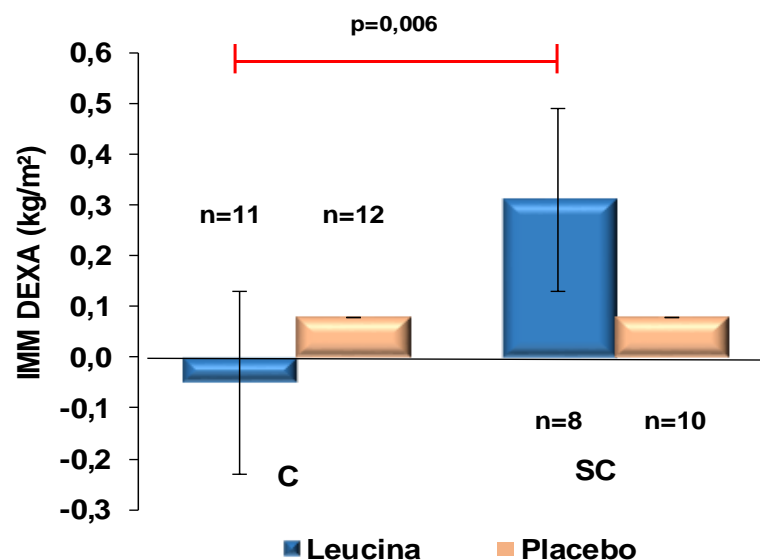


Figura 3 - Representação gráfica do índice de massa muscular pelo DEXA nos grupos C x SC demonstrados pela variação entre a pré e pós suplementação com leucina ou placebo. Dados expressos como média ± desvio padrão. ANOVA: Efeito de interação significativa na variação entre o grupo CL≠SCL, (p<0,05).

Tabela 5 - Parâmetros de composição corporal e função no grupo C demonstrados pela variação entre a pré e pós suplementação com leucina ou placebo.

Grupo C	CL (n=11)			X	CP (n=12)			p-Value
	Pré	Pós	Delta		Pré	Pós	Delta	
Peso (kg)	62,6±12,55	61,80±11,65	-075±1,95		62,09±10,16	61,88 ± 11,11	-0,21±2,24	0,545
IMC (kg/m ²)	23,11±3,65	22,84±3,40	-0,27±0,73		21,99±3,52	21,94±3,69	-0,04±0,80	0,491
IMM DEXA (kg/m ²)	7,93±1,04	7,88±0,86	-0,05±0,24		7,35±0,81	7,43±0,89	0,08±0,21	0,162
Ganho de MM (kg)		-0,082±1,46				0,343±1,35		0,476
IMM BIA (kg/m ²) ¹	7,92±1,12	7,86±1,10	-0,06±0,42		6,79±0,81	6,80±1,02	0,01±0,51	0,735
Ângulo de Fase (°) ¹	5,05±0,63	5,08±0,58	0,02±0,26		4,60±0,58	4,56±0,68	-0,04±0,33	0,658
Panturrilha D (cm) ²	34,64±4,12	34,36±3,39	-0,29± 0,99		34,70±2,81	35,00±2,99	0,26±0,74	0,230
Panturrilha E (cm)	33,86±4,23	33,64±3,56	-0,23±0,90		34,3 ±3,41	34,20±3,62	-0,02±0,73	0,558
Handgrip D (kg/f) ³	36,17±8,23	37,05±9,33	0,88±2,54		35,90±7,61	35,90±9,71	0,00±3,93	0,549
Handgrip E (kg/f) ³	34,90±10,06	35,30±10,71	0,40±3,35		34,50±7,76	35,10±9,01	0,58±3,78	0,906
Velocidade de marcha (m/s) ³	0,96±0,24	1,00±0,16	0,05±0,22		0,81±0,13	0,86±0,15	0,05±0,18	0,992
SARC-F	1,45±1,75	0,55±1,21	-0,73±0,90		2,17±2,82	1,42±1,51	-0,75±2,30	0,975

Dados expressos como média ± desvio padrão. ¹CL n=8 e CP n=10; ²CLn=7 e CP n= 9; ³CL n=10.

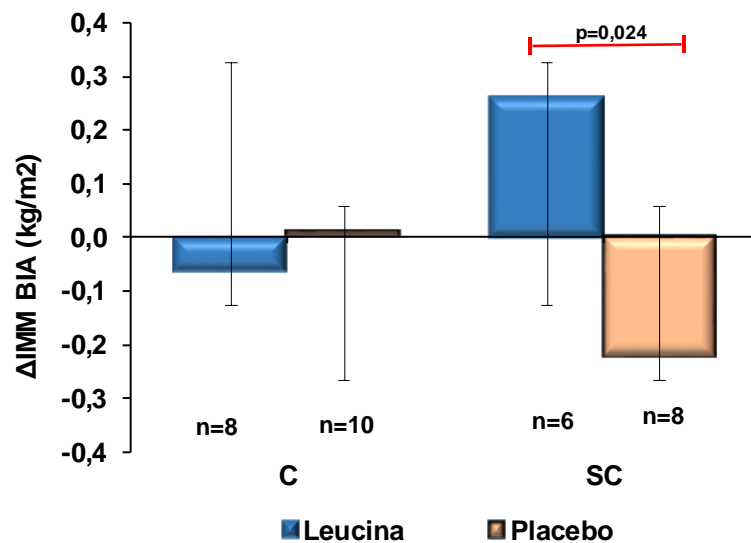


Figura 4 - Representação gráfica do índice de massa muscular pela BIA no grupo SC demonstrados pela variação entre a pré e pós suplementação com leucina ou placebo. Dados expressos como média ± desvio padrão. ANOVA: Efeito de interação significativa entre o grupo SCL ≠ SCP ($p < 0,05$).

Tabela 6 - Parâmetros de composição corporal e função no grupo SC demonstrados pela variação entre a pré e pós suplementação com leucina ou placebo.

Grupo SC	SCL (n=8)			X	SCP (n=10)			p-Value
	Pré	Pós	Delta		Pré	Pós	Delta	
Peso (kg)	69,47±12,11	70,11±11,60	064±0,86		55,94±9,95	56,18±9,28	0,25±1,27	0,459
IMC (kg/m²)	27,14±2,65	27,42±2,51	0,27±0,35		25,04 ±2,87	25,19±2,72	0,14±0,60	0,634
IMM DEXA (kg/m²)	6,97±0,76	7,27±0,67	0,31±0,13*		6,64±0,72	6,72±0,76	0,08±0,19*	0,009*
Ganho MM (kg)		0,827±0,88				0,201±0,64		0,099
IMM BIA (kg/m²)¹	6,63±0,83	6,89±0,84	0,26±0,25*		5,67±1,42	5,46±1,27	-0,22±0,25*	0,006*
Ângulo de Fase (°)^{1, #}	4,40 [4,05-4,65]	4,40 [4,15 – 4,75]	0,00 [-0,1 a 0,22]		4,45 [4,05-4,93]	4,55 [4,20-4,83]	0,00 [-0,2 a 0,1]	0,828
Panturrilha E (cm)	36,51±1,09	37,09±1,16	0,58±0,74		34,93±2,59	35,26±2,42	0,33±0,88	0,538
Handgrip D (kg/f)	28,25±10,26	29,75±10,91	1,50±6,19		22,50±7,55	24,90±5,74	2,40±4,81	0,732
Handgrip E (kg/f)²	27,00±10,93	30,13±10,45	3,13±5,41		21,40±9,86	26,80±6,38	5,40±4,88	0,460
Velocidade de Marcha (m/s)	0,91±0,20	1,00±0,25	0,08±0,20		1,01±0,24	1,11±0,15	0,11±0,18	0,824
SARQOL³	74,90±11,34	77,00±14,25	2,10±7,03		76,64±8,59	85,48±5,22	8,84±5,42	0,056

Dados expressos como média ± desvio padrão. ¹SCL n=5 e SCP n=8; ²SCP n=5; ³SCL n=6 e SCP n=10. #Dados expressos em mediana [1º quartil; 3º quartil]; p=nível de significância de *Mann-Whitney*.

Os parâmetros inflamatórios foram comparados e avaliados no grupo C, conforme consta na Tabela 7. Não foram observadas diferenças estatísticas na avaliação sérica de marcadores pró (TNF α , IFN γ , IL-1 β , IL-2, IL-6 e MCP-1) ou anti-inflamatórios (IL-10 e IL-13).

Tabela 7 - Parâmetros séricos das citocinas e fatores inflamatórios no grupo C demonstrados pela variação entre a pré e pós suplementação com leucina ou placebo (continua).

Grupo C	CL (n=10)	CP (n=10)	p-Value
TNFα (pg/ml)	1,00±2,74	4,22±5,28	0,320
IFNY (pg/ml)	6,72±28,84	15,78±27,94	0,485
IL-1β (pg/ml)	0,14±0,84	0,53 ± 0,82	0,062

Tabela 7: Parâmetros séricos das citocinas e fatores inflamatórios no grupo C demonstrados pela variação entre a pré e pós suplementação com leucina ou placebo (conclusão).

Grupo C	CL (n=10)	CP (n=10)	p-Value
IL-2 (pg/ml)	0,12±0,91	0,75±1,38	0,294
IL-6 (pg/ml)	0,63±1,30	4,49±7,28	0,434
IL-10 (pg/ml) ¹	-0,53±2,08	0,86±2,66	0,407
IL-13 (pg/ml) ¹	-0,38±1,86	-0,15±0,91	0,826
MCP-1 (pg/ml)	-12,07±255,95	449,08±933,29	0,153

Dados expressos como média ± desvio padrão. **Legenda:** IL: Interleucina; TNF: Fator de Necrose Tumoral; IFN: Interferon; MCP1: Proteína quimioatraente de monócitos-1; ¹CP = 5 e CL=4.

Não foi observado significância estatística na análise das proteínas de fase aguda (PCR e Albumina) após o período de intervenção. Mas houve uma tendência na PCR a ter um aumento no grupo CL ($p=0,060$), porém não foi evidenciado diferença quando este parâmetro foi comparado com o grupo SC (Tabela 8).

Tabela 8 - Valores séricos das análises das proteínas de fase aguda nos grupos C e SC demonstrados pela variação entre a pré e pós suplementação com leucina ou placebo.

Grupos	C		p-value	SC		p-value	p-Value
	CL (n=10)	CP (n=10)		SCL (n=8)	SCP (n=7)		
Albumina (g/dL)	-0,37±0,90	-0,55±1,28	1,000	0,05±0,11	-0,34±1,54	0,862	0,603
PCR (mg/L)	3,13±4,65	-0,70±3,85	0,060	0,01±0,16	-4,95±3,89	0,183	0,088

Dados expressos como média ± desvio padrão. **Legenda:** PCR: Proteína C Reativa.

Nos pacientes portadores de câncer a qualidade de vida foi avaliada através do questionário QLQ C-30, enquanto os voluntários do grupo SC foram avaliados pelo questionário e aplicativo SARQOL (Tabela 9). Após o cálculo da diferença entre a pós e a pré-suplementação, verificou-se que as avaliações foram positivas em todos os grupos independentemente do tipo de suplemento. Contudo, apesar da classificação da qualidade de vida apresentar índices positivos, estes índices não foram estatisticamente significativos. Apenas foi demonstrado uma tendência na melhora da qualidade de vida no grupo SCP em relação ao grupo SCL.

Tabela 9 - Avaliação dos questionários de qualidade de vida nos grupos C e SC demonstrados pela diferença entre a pré e pós suplementação com leucina ou placebo.

Grupos	C		SC		p-Value
	CL (n=11)	CP (n=12)	SCL (n=6)	SCP (n=9)	
QLQ C-30 - QV	13,94±24,46	7,64±21,46	-	-	0,518
QLQ C-30 Funcionalidade	12,93±8,54	15,56±45,42	-	-	0,623
SARQOL	-	-	2,10±7,03	8,84±5,42	0,056

Dados expressos como média ± desvio padrão.

A média de ingestão calórica foi maior no grupo CL comparado ao grupo CP, assim com o consumo de proteínas e lipídios, porém sem diferença estatística entre os grupos. O BN apresentou-se negativo em ambos os grupos independentemente da suplementação, evidenciando o estado catabólico tanto nos pacientes portadores de câncer quanto nos voluntários idosos (Tabela 9). No entanto a variação pré e pós suplementação não foi estatisticamente significativa.

Tabela 10 - Avaliação da ingestão calórica média e do balanço nitrogenado no grupo C demonstrada pela diferença entre a pré e pós suplementação com leucina ou placebo.

Grupo C	CL (n=10)			CP (n=10)			P-value
	Pré	Pós	Delta	Pré	Pós	Delta	
Kcal / dia	1.715,5±331,1	1.898,6±804,7	183,0±804,7	1.682,9±599,8	1.607,0±308,8	-75,9±510,9	0,401
CHO g/dia	202,7±60,1	197,2±51,6	-5,4±92,5	218,0±74,6	211,1±64,4	-6,9±62,7	0,968
PTN g/dia	66,5±20,0	70,4±20,2	3,4±14,59	67,5±23,0	64,9±12,6	-2,5±22,1	0,455
LIP g/dia	55,8±16,8	58,53±13,8	2,6±15,2	60,0±23,5	54,2±17,4	-5,7±27,1	0,420
BN	--8,59±10,5	-9,1±12,9	-0,5±9,5	-8,7±8,9	-6,4±8,4	2,27±9,6	0,524

Dados expressos como média ± desvio padrão. **Legenda:** CHO: Carboidratos; PTN: Proteínas; LIP: Lipídeos; BN: Balanço nitrogenado.

A ingestão média proteica por kg de peso no grupo CL foi de 1,03 g/kg e 1,16 g/kg na pré e pós suplementação, respectivamente. No grupo CP foi de 1,05 g/kg na pré suplementação e 1,11 g/kg pós suplemento, sem diferença estatística entre eles.

As necessidades proteicas foram calculadas com base nas recomendações de 1,2g/kg/dia (ARENDS et al., 2017). No grupo CL as recomendações foram de 77,83±11,95 e o consumo médio foi de 65,98±18,74. No grupo CP o consumo médio foi de 62,94±21,19 e a recomendação era de 73,58±10,96. Ambos os grupos apresentaram consumo abaixo do recomendado.

Outro dado importante verificado através da BIA foi o gasto energético em repouso ou basal e as necessidades energéticas diária dos pacientes do grupo C. O grupo CL apresentou média de gasto basal 1.443,49 Kcal e no grupo CP essa média foi de 1.383,50 Kcal. As necessidades de energia no grupo CL foram de 2.568,65 Kcal versus 2.256,14 Kcal no grupo CP, os dois grupos apresentaram um consumo médio calórico abaixo do recomendado.

5 DISCUSSÃO

O estudo avaliou o efeito de 4 semanas de suplementação do aminoácido leucina sobre a composição corporal, qualidade de vida, função e parâmetros inflamatórios de pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço comparado com idosos. Foi um estudo duplo cego, randomizado e controlado por placebo.

Este é um estudo pioneiro com suplementação do aminoácido leucina em pacientes com câncer. Não há na literatura, até o presente momento (janeiro de 2022), trabalhos publicados com suplementação de leucina isolada em humanos portadores de câncer de qualquer tipo. Não há dados de registros na plataforma de *Clinical Trials*, de estudos com suplementação de leucina isolada em pacientes com câncer (NIH-CT, 2022). Há estudos com humanos com suplementação de mix de aminoácidos que incluem a leucina ou suplementos ricos em leucina e alguns com leucina combinada com diferentes compostos bioativos (DEUTZ et al., 2011; ENGELEN et al., 2015; MADEDDU et al., 2010), não sendo possível saber se o efeito foi isoladamente da leucina, dos outros componentes suplementados ou ainda, da sinergia e interação entre eles.

A caquexia tem como principal característica a perda de massa muscular esquelética por aumento da proteólise em detrimento da proteogênese, além da interação do tumor com o hospedeiro que leva a respostas metabólicas que contribuem para o decréscimo da massa muscular, devido a fatores pró-inflamatórios (ARGILÉS et al., 2003; DONOHOE; RYAN; REYNOLDS, 2011; FEARON; MOSES, 2002). A depleção do músculo esquelético é um preditor independente de mortalidade em pacientes com câncer (FEARON et al., 2011; PRADO et al., 2008).

Neste estudo a caquexia foi diagnosticada em quase metade dos pacientes do grupo C que finalizaram a suplementação (47,8%), sugerindo que esta síndrome seja altamente prevalente em pacientes portadores de CCP, o que pode influenciar o tratamento e os desfechos clínicos. Este número poderia ter sido maior, porém uma parcela dos pacientes com CCP não conseguiu finalizar a suplementação em razão do estado debilitado que os levou à necessidade de colocação de sonda de alimentação, ou até mesmo, ao óbito. Os pacientes portadores de CCP têm sua situação agravada pela localização e estadio do tumor ao diagnóstico, a perda do paladar e problemas de deglutição (CHOW, 2020; RIGHINI et al., 2013).

A leucina é um aminoácido essencial que faz parte dos BCAAs e está envolvida no metabolismo de nutrientes e energia. Ela é o principal aminoácido que ativa a via da proteogênese promovendo o anabolismo (HOLEČEK, 2018). Com base nos dados disponíveis na literatura, os BCAAs parecem exercer efeitos antianoréticos e anticaquéticos, pois modulam a atividade serotoninérgica do cérebro e inibem a expressão das vias proteolíticas musculares (LAVIANO et al., 2005). Estudos mostram que a suplementação com BCAA parece ser benéfica e tem sido bastante utilizada em pacientes com câncer que apresentam perda de peso, diminuição da massa muscular ou da função muscular (VAN DIJK et al., 2015; WINTER; MACADAMS; CHEVALIER, 2012). A leucina, além de importante combustível metabólico da musculatura esquelética, é conhecida por ativar a sinalização da via mTOR, e por reduzir a proteólise muscular (ANTHONY et al., 2001; COMBARET et al., 2005; STIPANUK, 2008).

No estudo de RICHARDS e colaboradores, (2012), com mais de 150 pacientes com caquexia associada ao câncer, concluiu-se que há uma forte relação entre a baixa massa muscular e a inflamação sistêmica. Outro estudo que corrobora com estes achados, foi o estudo de MARTIN e colaboradores (2013), com mais de 1.400 pacientes com câncer que demonstrou que os pacientes com maior perda de peso, baixa massa muscular e baixa densidade muscular tiveram piores desfechos, mau prognóstico e menor sobrevida em relação aos pacientes que tiveram menor taxa de perda de massa muscular. Este estudo mostrou a importância da manutenção da massa muscular nesses pacientes e concluiu que tanto a depleção do músculo esquelético quanto a função muscular reduzida resultam em piores prognósticos.

A atrofia muscular, é uma característica marcante na caquexia, assim como a depleção do tecido adiposo e as alterações metabólicas, o que evidencia a sua múltipla etiologia (NISHIKAWA et al., 2021; TISDALE, 2010). Os pacientes do grupo C apresentaram o IMM superior ao grupo SC no tempo zero da suplementação, o que em parte, pode ser explicado pela diferença de idade entre os grupos, pois o grupo SC apresentou idade superior ao grupo C ($p < 0,001$) e o fato de que alguns pacientes portadores de câncer tinham sido diagnosticados recentemente, e não tinham apresentado ainda uma grande perda de massa muscular, apesar da perda de peso. Além disso, o grupo C foi composto em sua maioria (87%) por voluntários do sexo masculino. O grupo SC já vinha apresentando uma perda de massa muscular há mais tempo em consequência da idade, além de ser composto em sua maioria por pessoas

do sexo feminino (72%), o que pode corroborar para a diferença inicial de massa muscular (HAIZLIP; HARRISON; LEINWAND, 2015).

No entanto, quando analisamos a diferença no ganho de massa muscular após a suplementação, verificamos que no grupo CL houve uma maior perda de massa muscular, quando comparado com o SCL o que era esperado, devido ao estado patológico do grupo C. Porém, o grupo CL não diferiu significativamente do grupo CP, sugerindo que no CCP as vias canônicas de síntese proteica podem estar alteradas, como a via mTOR (JOHNSON et al., 2020), ou outros mecanismos podem estar super expressos nesta condição, como a via STAT3, que está correlacionada com mau prognóstico (HOU et al., 2016; JOHNSON et al., 2020). Além disso os pacientes portadores de CCP apresentam muita dificuldade no consumo de proteínas devido a problemas mastigatórios e problemas de deglutição, pela localização do tumor (CHOW, 2020; O'NEILL; SHAHA, 2011), prejudicando o *turnover* proteico e conseqüentemente a síntese de proteínas (GORDON; GREEN; GOGGIN, 2005).

Em indivíduos saudáveis, há evidências de que a suplementação de proteínas leva ao aumento da síntese proteica muscular, porém não é demonstrado o mesmo efeito sob condições catabólicas, quando a resistência anabólica está aumentada. (ANTOUN; RAYNARD, 2018).

DEUTZ e colaboradores (2011), conduziram estudo randomizado, controlado, duplo-cego, com suplementação aguda com 25 pacientes com câncer em estágio avançado. O grupo teste (n=13) recebeu um suplemento contendo 40 g de proteína, constituído por caseína, soro de leite, 10% de leucina livre, e o grupo controle (n=12) recebeu um suplemento convencional a base de caseína pura. A amostra foi composta por pacientes em um estágio pré-caquexia. Não foram encontradas diferenças entre os grupos em relação a perda de peso, composição corporal, glicemia e insulina. Entretanto, no grupo teste houve aumento da fração de síntese proteica muscular em 40%. Os resultados mostraram que a baixa síntese proteica nos pacientes com câncer se relacionou à dieta oferecida, e não à falta de resposta do músculo em si. A intervenção foi considerada indicada e de grande utilidade em pacientes com pré-caquexia na tentativa de evitar ou retardar a evolução da perda muscular e as respostas adversas relacionadas ao estado caquético (DEUTZ et al., 2011).

Esses dados são corroborados pelo estudo de ENGELEN e colaboradores, (2015), no qual foi demonstrado que a suplementação com aminoácidos essenciais

ricos em leucina levou a uma melhora na síntese proteica e melhorou o potencial anabólico, independentemente do tipo de tumor, estadiamento ou estado nutricional do paciente. O estudo sugeriu que o anabolismo na caquexia pode ser dependente da quantidade de aminoácidos essenciais e que a suplementação rica em leucina pode ser um coadjuvante no tratamento e prevenção da caquexia associada ao câncer.

Em nosso estudo os voluntários suplementados com leucina ou placebo não diferiram no ganho de massa muscular, quando comparados os grupos C x SC. Porém, ao avaliar a diferença entre a massa muscular na pré e pós suplementação no grupo de idosos (SCL x SCP), o grupo suplementado com leucina teve um aumento significativo nos índices de massa muscular, avaliados tanto pelo DEXA quanto pela BIA, demonstrando assim a eficiência da leucina no ganho de massa muscular. Estes dados estão de acordo com os estudos já publicados na literatura que apontam um aumento no ganho de peso e de massa muscular em idosos suplementados com leucina (CASPERSON et al., 2012; DEVRIES et al., 2018; KATSANOS et al., 2006; LEENDERS; VAN LOON, 2011; MARTÍNEZ-ARNAU et al., 2020; MURPHY et al., 2016).

Estudos em humanos e animais demonstram que o tabagismo pode ser um outro fator indutor de perda de massa muscular e resistência à insulina, além de aumentar o estresse oxidativo no músculo esquelético. (AJIME et al., 2021; PETERSEN et al., 2007; STAVROPOULOS-KALINOGLU et al., 2008; TANG; WAGNER; BREEN, 2010). O consumo crônico de álcool também contribui para o catabolismo, pois esse alimento age reduzindo a síntese de proteínas através da inibição da proteína S6K e promove indiretamente a supressão da via mTOR (STEINER; GORDON; LANG, 2015; THAPALIYA et al., 2014). Na amostra deste estudo mais de 60% dos pacientes do grupo C consumiam álcool regularmente e fumavam há bastante tempo, o que pode ter contribuído para o declínio e a não recuperação da massa muscular neste grupo. Além disso, esses fatores podem comprometer o metabolismo lipídico levando à mioesteatose e piora na função muscular (BARREIRO et al., 2012; CHIOLERO et al., 2008).

A mioesteatose (infiltração de gordura no músculo) está diretamente ligada a piores desfechos clínicos e menor sobrevida, devido a diminuição da qualidade do músculo e sua função, e pode ser vista tanto em pacientes com doenças catabólicas como o câncer, quanto no processo do envelhecimento (MARTIN et al., 2013; PRADO

et al., 2008; SHAVER et al., 2021). A mioesteatose pode ser visualizada através da tomografia computadorizada (TC), como baixa densidade muscular e contribui diretamente para a sarcopenia (CRUZ-JENTOFT et al., 2010). Esse acúmulo de gorduras ectópicas tem uma etiologia complexa e multifatorial, incluindo alterações inflamatórias, dimorfismo sexual, mudanças hormonais e perda de função. Assim estratégias que visem melhorar a qualidade ou preservar a massa muscular, podem auxiliar em um melhor prognóstico (HAIZLIP; HARRISON; LEINWAND, 2015; PRING et al., 2021).

SHAVER e colaboradores (2021), demonstraram em um estudo longitudinal com 163 pacientes portadores de CCP, que aqueles que tinham maiores graus de mioesteatose tiveram piores escores na qualidade de vida global e física, mesmo após um ano do tratamento inicial. Esses dados corroboram com outros estudos que demonstraram que a mioesteatose é um preditor de desfechos desfavoráveis (AHERN et al., 2022; FINDLAY et al., 2020). Assim, podemos especular que alterações na densidade muscular, comum nesta população, pode ter levado a alterações na perda de massa muscular. Neste estudo não foi avaliado a mioesteatose e a atenuação muscular, devido a inviabilidade da realização de TC torácica, que é o padrão ouro para verificar a infiltração de gorduras no músculo (B. HEYMSFIELD et al., 1997; PRADO; HEYMSFIELD, 2014).

Em idosos a suplementação com leucina já está mais bem estabelecida por demonstrar efeitos benéficos tanto no ganho de massa muscular quanto na funcionalidade. Um estudo que avaliou a segurança e eficiência da suplementação em idosos verificou que doses de até 35g / dia é recomendado sem ter efeitos colaterais. (RASMUSSEN et al., 2016). Outros estudos corroboram a dose segura deste suplemento e seus benefícios em idosos (BORACK; VOLPI, 2016; ELANGO; RASMUSSEN; MADDEN, 2016; KOMAR; SCHWINGSHACKL; HOFFMANN, 2015).

Por outro lado, um estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo com 107 idosos (ambos os sexos) em risco de sarcopenia, avaliou os efeitos de um suplemento proteico enriquecido com leucina (21,2g/d de proteína sendo 6,2g de leucina) ou leucina combinada com ômega 3 (21,2g/d de proteína sendo 6,2g de leucina + 4g de ômega 3) sobre o ganho de massa muscular apendicular, força, desempenho físico e síntese proteica miofibrilar. O estudo suplementou os idosos por 24 semanas. Não foi observado efeitos significativos de nenhuma das duas suplementações sobre os parâmetros avaliados (MURPHY et al., 2021).

Outro parâmetro avaliado no presente estudo foi a circunferência da panturrilha que é uma medida bastante utilizada em estudos populacionais como marcador de perda de massa muscular (BARBOSA-SILVA et al., 2016). O EWGSOP2 também inclui a circunferência da panturrilha como uma das opções para identificar a perda de massa muscular, quando não há outros métodos disponíveis (CRUZ-JENTOFT et al., 2019). Neste estudo, apesar de não ter demonstrado diferença estatística entre os grupos, esta medida foi negativa na variação pré e pós suplementação do grupo CL, assim como as medidas de IMM DEXA. Houve uma correlação significativa entre estas duas medidas ($r=0,6734$ e $p=0,0231$) no grupo CL, corroborando com a literatura que demonstra que esta medida tem uma boa correlação com a massa muscular avaliada por DEXA. Além de ser muito utilizada na prática clínica e ser de fácil aplicabilidade e praticidade. (CRUZ-JENTOFT et al., 2019; BARBOSA-SILVA et al., 2016).

Neste trabalho não houve alterações significativas em relação aos parâmetros de qualidade de vida, FPP e VM, apesar das análises terem demonstrado que em todos os grupos as variações nesses critérios foram positivas. O grupo SCP apresentou uma tendência a melhora na qualidade de vida comparado ao grupo SCL, uma possível explicação é que no grupo SCP havia um número amostral maior de mulheres do que no grupo SCL ($n=9$ e $n=3$, respectivamente), além de menor peso e menor IMC, colaborando para melhor qualidade de vida. A VM é representativa da qualidade neuromuscular e um bom marcador de funcionalidade (Larsson et al, 2019). Enquanto a FPP é o primeiro e principal parâmetro utilizado para diagnóstico da sarcopenia, sendo uma medida de grande importância (CRUZ-JENTOFT et al., 2019).

O ângulo de fase (AF) foi avaliado em ambos os grupos sem diferenças estatísticas entre eles. Esta medida vem sendo considerada um bom marcador prognóstico em diversos tipos de patologias, incluindo o câncer (BERBIGIER et al., 2013; NORMAN et al., 2010). Baixos valores para o AF, sugerem morte celular ou alterações na permeabilidade da membrana (SELBERG; SELBERG, 2002). Quanto mais íntegras estiverem as membranas, maior será o armazenamento de energia e, assim, maior será o AF formado (BARBOSA-SILVA et al., 2005; KYLE et al., 2012). O AF também está associado à funcionalidade muscular e valores reduzidos indicam pior prognóstico e progressão desfavorável do quadro do paciente (VAN LANGENBERG; GIBSON, 2010). O valor abaixo de $5,2^\circ$ é utilizado com um ponto de corte e indicativo de risco nutricional e piores desfechos clínicos (MOTTA; CASTANHO; VELARDE, 2015). Neste estudo, 66,7% dos pacientes do grupo C

apresentaram valores abaixo de 5,2^o antes da suplementação e no grupo SC esse valor foi de 100%, o que pode estar relacionado ao estado nutricional, inatividade física, envelhecimento e inflamação. Apesar de ser um marcador não invasivo e objetivo, ele pode sofrer a influência de muitos fatores como sexo, idade e hidratação (BARBOSA-SILVA, 2008; NORMAN *et al.*, 2012), dificultando o diagnóstico do risco. O AF no grupo CP apresentou uma correlação positiva e significativa com o IMM DEXA ($r=0,7342$ e $p=0,0156$), no grupo CL não houve correlação entre as medidas.

Em um estudo realizado com 25 pacientes com idade média de 65 anos, caquéticos e portadores de tumores em estágios avançados, foi testado a eficiência e segurança de um *cluster* de 8g aminoácidos essenciais contendo 2,5g de leucina. Os resultados mostraram um aumento significativo da albumina plasmática, força de preensão palmar e melhora na qualidade de vida. O suplemento não apresentou toxicidade de nenhum grau nesta população e houve uma diminuição significativa das espécies reativas de oxigênio (EROs). (MADEDDU *et al.*, 2010).

No estudo de MARTÍNEZ-ARNAU e colaboradores, (2020), os idosos (n=42) foram suplementados com 6g/dia de leucina ou placebo, que concluiu que o suplemento leucina foi bem tolerado e houve melhora significativa no desempenho funcional e no índice de massa magra.

A avaliação do BN nos pacientes deste estudo mostrou que ambos os grupos estavam em estado catabólico, pela avaliação das perdas nitrogenadas. O que pode agravar o estado geral e ter reflexos na qualidade de vida. Não houve diferença estatística entre os grupos. O BN é considerado um bom parâmetro para avaliar o estresse catabólico, ingestão e degradação proteica e, portanto, a extensão do grau do catabolismo destes pacientes (ACOSTA ESCRIBANO; GÓMEZ-TELLO; RUIZ SANTANA, 2005; DICKERSON, 2005). O hipercatabolismo está associado à menor sobrevida, pois leva à perda de massa magra e de gordura, além de contribuir com o processo inflamatório (FIACCADORI *et al.*, 2013; KREYMANN *et al.*, 2012).

Apesar do estado catabólico dos voluntários do estudo, o consumo proteico foi cerca de 1g / kg de peso / dia. A qualidade das proteínas consumidas não foi avaliada, assim como a distribuição ao longo das refeições, pois o consumo foi avaliado pelo R24h, que não é um parâmetro suficiente para esta avaliação. Ambos os grupos (CL e CP) ficaram abaixo das recomendações para o consumo de proteínas e de energia (ARENDS *et al.*, 2017), o que pode ter contribuído para a perda de massa muscular. Estudos mostram que a baixa quantidade de aminoácidos essenciais pode levar a um

prejuízo na síntese proteica e diminuição do anabolismo em pacientes com câncer, enfatizando a importância da composição da dieta (DEUTZ et al., 2011; ENGELEN et al., 2015). Além disso, a suplementação pode ter sido desviada para a homeostase energética, além de poder ter sido utilizada em vias inflamatórias.

A inflamação é considerada um dos principais fatores que induz a alterações metabólicas nos pacientes com câncer (ARGILÉS et al., 2006; FEARON et al., 2003). As células tumorais e células do sistema imune estão diretamente envolvidas na liberação de citocinas e mediadores inflamatórios que podem levar à alteração das vias metabólicas que estão diretamente relacionadas com a degradação e síntese proteica, levando a uma maior perda de peso e de massa muscular esquelética (ANTOUN; RAYNARD, 2018; MENDES et al., 2015). Os valores aumentados da PCR estão associados à perda de peso, menor sobrevida em pacientes com câncer avançado e diminuição da qualidade de vida (DEANS; WIGMORE, 2005)

YOO e colaboradores, (2018), avaliaram pacientes com sarcopenia, demonstrando que estes apresentaram valores mais altos de PCR quando comparados com um grupo controle. A associação do hiper catabolismo proteico e inflamação crônica é considerado um fator importante na diminuição da funcionalidade de pacientes sarcopênicos, refletindo na piora da qualidade de vida.

Um estudo de VIANA et al., 2016, avaliou a suplementação de leucina em ratos portadores de tumor, por 21 dias os resultados mostraram um aumento na expressão da via mTOR e na proteína Ki-67, uma proteína marcadora de proliferação celular, porém não foi demonstrado aumento na vascularização ou massa tumoral. Outro estudo (FABER et al., 2008) demonstrou que a suplementação de leucina em ratos portadores de tumor diminuiu citocinas pró-inflamatórias (IL 6 TNF α e IL 1 β), melhorando a imunidade em Th1. Por outro lado, um outro trabalho analisou as citocinas pró-inflamatórias (TNF α , IL-6 e IFN γ) em ratos suplementados com leucina e verificou que elas aumentaram no 14º dia de suplementação. Em contrapartida no 21º dia, além de diminuir as citocinas pró-inflamatórias, a suplementação aumentou as citocinas anti-inflamatórias (IL 10, IL 4), e diminuiu o catabolismo pela diminuição da expressão da via do proteassoma e melhorou a proteogênese (CRUZ; OLIVEIRA; GOMES-MARCONDES, 2017).

Outro estudo avaliou os efeitos da leucina na massa muscular de ratos portadores de tumor C26. Estes foram suplementados por 21 dias com dietas ricas em leucina em diferentes concentrações (8,7%, 9,6% ou 14,8%), demonstrando que

a dieta com maior teor de leucina (14,8%) foi eficaz em inibir a perda de massa magra, reduzir a perda de peso e atenuar alterações nos aminoácidos plasmáticos (PETERS et al., 2011).

No estudo de CRUZ e colaboradores, (2019), foi analisado o efeito de uma dieta rica em leucina sobre a sinalização das proteínas chave da via mTOR durante o crescimento tumoral de ratos portadores de tumor tipo walker-256. A dieta rica em leucina foi capaz de modular proteínas chave do processo, levando a um aumento na síntese proteica e diminuição da degradação muscular durante a evolução tumoral. O estudo mostrou que uma dieta rica em leucina pode minimizar danos induzidos pelo câncer.

No presente estudo não houve diferenças estatisticamente significativas nos valores plasmáticos das citocinas e dos fatores pró ou anti-inflamatórios, entre os grupos. A análise da PCR mostrou uma tendência de aumento no grupo CL quando comparado ao grupo CP ($p=0,060$), mas quando comparado com o grupo SCL ou SCP não houve diferença estatística.

Dentre os estudos analisados, apenas um estudo mostrou que a suplementação de leucina aumentou o tamanho e a proliferação celular do tumor independente da composição corporal dos camundongos (obesos ou eutróficos) (LIU et al., 2014). Os ratos foram suplementados com 4 tipos diferentes de dieta, por 22 semanas antes da inoculação do tumor pancreático (Panc02) até a eutanásia com 27 semanas. As dietas eram com restrição calórica de 30% ou sem restrição (*ad libitum*) e com leucina (5%) ou sem. Os animais que consumiram dieta sem restrição calórica associadas com leucina tiveram os piores resultados com o aumento do tumor e da glicose disponível para o tumor. O estudo concluiu que a leucina contribuiu para o crescimento tumoral por fatores associados à dieta. Este estudo foi realizado com um tipo tumoral diferente da maioria dos estudos em animais, além do tempo de suplementação ter sido muito superior no período pré-câncer. A leucina funciona como sinal secretagogo de insulina nas células β pancreáticas (SENER; MALAISSE, 1980). Sendo um aminoácido anabólico, é possível que haja uma ligação entre os sinais metabólicos gerados pela leucina, glicose e insulina e consequente interação com seu receptor nas células das ilhotas de *Langerhans* (BINDER et al., 2013).

Há uma questão muito discutida dentre os pesquisadores no que diz respeito à suplementação de leucina, já que esta é um aminoácido anabólico que ativa a via mTOR. Muito se discute, se a suplementação de leucina pode estar envolvida na

proliferação das células tumorais. No entanto, na literatura não há estudos com humanos portadores de câncer e suplementados com leucina isolada, apenas estudos com animais que não demonstram esses resultados (CRUZ et al., 2019, 2020, 2016; VIANA et al., 2019; VIANA; GOMES-MARCONDES, 2015). A literatura tem mostrado que o aumento da carcinogênese está associado à desregulação genética e não ao aumento do consumo de proteínas dietéticas (SAHA et al., 2017; VAN NORREN et al., 2009). Até o momento, não há evidências de que uma dieta rica em proteínas (acima de 1,2 g/kg/dia) induza à carcinogênese ou ao aumento do tumor em humanos.

Em animais, um estudo avaliou os efeitos de uma dieta rica em leucina no metabolismo do tumor Walker-256, demonstrando que a suplementação de leucina em animais não só alterou o metabolismo tumoral reduzindo o consumo de glicose e agressividade do tumor, como também reduziu metástase nestes animais (VIANA et al., 2019).

Embora os efeitos da leucina sejam bem descritos no músculo esquelético, os efeitos relacionados à leucina nos tecidos tumorais ainda são pouco compreendidos, especificamente no que diz respeito ao mecanismo de crescimento do tumor. Nenhum estudo com mix de aminoácidos ricos em leucina ou com leucina combinada com outros compostos bioativos em humanos com câncer, avaliou o efeito da suplementação sobre o tumor e seu metabolismo. Embora estudos com animais mostrem melhora significativa no perfil inflamatório, atenuação da proteólise, ganho de massa muscular, menor crescimento tumoral e melhora no perfil oxidativo, a maioria dos estudos não avaliaram a ação direta da leucina sobre o crescimento tumoral ou ainda sobre a proliferação, vascularização ou malignidade.

Os pacientes portadores de CCP apresentam uma diminuição da ingestão oral devido ao tratamento e a localização do tumor, agravando ainda mais o estado catabólico em que a maioria se encontra. Além disso muitas vias de sinalização moleculares estão envolvidas na caquexia tornando-se um grande desafio neutralizar a ação desta síndrome (JAGER-WITTENAAR et al., 2007).

As dificuldades no tratamento clínico do paciente com caquexia associado ao câncer são bem evidentes e de difícil resolução, pois a perda de peso severa, inflamação sistêmica, astenia, anemia e anorexia estão associados à síndrome (FEARON et al., 2011; TISDALE, 2010), indicando que uma estratégia multimodal, possa ser o mais adequado ao tratamento.

6 CONCLUSÃO

Baseado nos resultados do presente trabalho, concluímos que 4 semanas de suplementação de leucina foi eficaz em demonstrar o ganho de massa muscular em idosos sem câncer, porém não foi efetiva na reversão da perda de massa muscular e do peso em pacientes portadores de CCP.

Neste estudo o baixo número amostral e a heterogeneidade dos pacientes foram limitações importantes, além da diferença de idade entre os grupos e o dimorfismo sexual. A falta de estudos com leucina isolada também foi um dificultador para a comparação do estudo.

Mais estudos com um maior número amostral e/ou um maior tempo de suplementação, são necessários para avaliar o real efeito do suplemento, bem como uma avaliação sobre a ação da suplementação sobre o tumor.

REFERÊNCIAS *

ACHARYYA, S. et al. Cancer cachexia is regulated by selective targeting of skeletal muscle gene products. **Journal of Clinical Investigation**, v. 114, n. 3, p. 370–378, 1 ago. 2004.

ACOSTA ESCRIBANO, J.; GÓMEZ-TELLO, V.; RUIZ SANTANA, S. [Nutritional assessment of the severely ill patient]. **Nutricion hospitalaria**, v. 20 Suppl 2, p. 5–8, jun. 2005.

ADEGOKE, O. A. J.; ABDULLAHI, A.; TAVAJOHI-FINI, P. mTORC1 and the regulation of skeletal muscle anabolism and mass. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v. 37, n. 3, p. 395–406, jun. 2012.

AGUIRRE, V. et al. Phosphorylation of Ser307 in Insulin Receptor Substrate-1 Blocks Interactions with the Insulin Receptor and Inhibits Insulin Action. **Journal of Biological Chemistry**, v. 277, n. 2, p. 1531–1537, jan. 2002.

AHERN, E. et al. Impact of sarcopenia and myosteatosis on survival outcomes for patients with head and neck cancer undergoing curative-intent treatment. **British Journal of Nutrition**, p. 1–25, 14 fev. 2022.

AJIME, T. T. et al. Two Weeks of Smoking Cessation Reverse Cigarette Smoke-Induced Skeletal Muscle Atrophy and Mitochondrial Dysfunction in Mice. **Nicotine & Tobacco Research**, v. 23, n. 1, p. 143–151, 7 jan. 2021.

AKUNE, T. et al. Incidence of certified need of care in the long-term care insurance system and its risk factors in the elderly of Japanese population-based cohorts: The ROAD study. **Geriatrics & Gerontology International**, v. 14, n. 3, p. 695–701, jul. 2014.

ANANIEVA, E. A.; POWELL, J. D.; HUTSON, S. M. Leucine Metabolism in T Cell Activation: mTOR Signaling and Beyond. **Advances in Nutrition: An International Review Journal**, v. 7, n. 4, 2016.

ANDERSON, L. J. et al. Evaluation of physical function and its association with body composition, quality of life and biomarkers in cancer cachexia patients. **Clinical Nutrition**, v. 40, n. 3, p. 978–986, mar. 2021.

*De acordo com ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 6023: Informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro 2002.

ANTHONY, J. C. et al. Leucine Stimulates Translation Initiation in Skeletal Muscle of Postabsorptive Rats via a Rapamycin-Sensitive Pathway. **The Journal of Nutrition**, v. 130, n. 10, p. 2413–2419, 1 out. 2000.

ANTHONY, T. G. et al. Oral Administration of Leucine Stimulates Ribosomal Protein mRNA Translation but Not Global Rates of Protein Synthesis in the Liver of Rats. **The Journal of Nutrition**, v. 131, n. 4, p. 1171–1176, 1 abr. 2001.

ANTOUN, S.; RAYNARD, B. Muscle protein anabolism in advanced cancer patients: response to protein and amino acids support, and to physical activity. **Annals of Oncology**, v. 29, p. ii10–ii17, fev. 2018.

AOYAGI, T. et al. Cancer cachexia, mechanism and treatment. **World journal of gastrointestinal oncology**, v. 7, n. 4, p. 17–29, 15 abr. 2015.

ARENDS, J. et al. **ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition** *Clinical Nutrition* Churchill Livingstone, , 1 out. 2017.

ARGILÉS, J. M. et al. Cancer cachexia: the molecular mechanisms. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 35, n. 4, p. 405–409, abr. 2003.

ARGILÉS, J. M. et al. Crosstalk between skeletal muscle and adipose tissue: A link with obesity? **Medicinal Research Reviews**, v. 25, n. 1, p. 49–65, jan. 2005.

ARGILÉS, J. M. et al. Muscle wasting in cancer and ageing: cachexia versus sarcopenia. **Advances in gerontology = Uspekhi gerontologii**, v. 18, p. 39–54, 2006.

ARGILÉS, J. M. et al. Cancer cachexia: understanding the molecular basis. **Nature Reviews Cancer**, v. 14, n. 11, p. 754–762, 9 nov. 2014.

ARGILÉS, J. M. et al. Therapeutic strategies against cancer cachexia. **European journal of translational myology**, v. 29, n. 1, p. 7960, 11 jan. 2019.

ARGILÉS, J. M.; ALVAREZ, B.; LÓPEZ-SORIANO, F. J. The metabolic basis of cancer cachexia. **Medicinal Research Reviews**, v. 17, n. 5, p. 477–498, set. 1997.

ARGILÉS, J. M.; LÓPEZ-SORIANO, F. J.; BUSQUETS, S. **Muscle wasting in cancer: The role of mitochondria** *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 2015.

*De acordo com ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 6023: Informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro 2002.

AVERSA, Z.; COSTELLI, P.; MUSCARITOLI, M. **Cancer-induced muscle wasting: Latest findings in prevention and treatment***Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 2017.

B. HEYMSFIELD, S. et al. Human Body Composition: Advances in Models and Methods. **Annual Review of Nutrition**, v. 17, n. 1, p. 527–558, jul. 1997.

BAHAT, G.; İLHAN, B. Sarcopenia and the cardiometabolic syndrome: A narrative review. **European Geriatric Medicine**, v. 7, n. 3, p. 220–223, jun. 2016.

BARACOS, V. E. et al. **Cancer-associated cachexia***Nature Reviews Disease Primers*, 2018.

BARACOS, V. E.; MACKENZIE, M. L. Investigations of Branched-Chain Amino Acids and Their Metabolites in Animal Models of Cancer. **The Journal of Nutrition**, v. 136, n. 1, p. 237S-242S, 1 jan. 2006.

BARAZZONI, R. et al. Insulin fails to enhance mTOR phosphorylation, mitochondrial protein synthesis, and ATP production in human skeletal muscle without amino acid replacement. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 303, n. 9, p. E1117–E1125, 1 nov. 2012.

BARBOSA-SILVA, M. C. G. et al. Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 82, n. 1, p. 49–52, 1 jul. 2005.

BARBOSA-SILVA, T. G. et al. Prevalence of sarcopenia among community-dwelling elderly of a medium-sized South American city: Results of the COMO VAI? Study. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 7, n. 2, p. 136–143, 1 maio 2016.

BARREIRO, E. et al. Cigarette smoke-induced oxidative stress in skeletal muscles of mice. **Respiratory Physiology & Neurobiology**, v. 182, n. 1, p. 9–17, jun. 2012.

BEAUDART, C. et al. Validation of the SarQoL®, a specific health-related quality of life questionnaire for Sarcopenia. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 8, n. 2, p. 238–244, abr. 2017.

*De acordo com ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 6023: Informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro 2002.

BEN-SAHRA, I. et al. Stimulation of de Novo Pyrimidine Synthesis by Growth Signaling Through mTOR and S6K1. **Science**, v. 339, n. 6125, p. 1323–1328, 15 mar. 2013.

BERBIGIER, M. C. et al. Ângulo de fase derivado de bioimpedância elétrica em pacientes sépticos internados em unidades de terapia intensiva. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 25, n. 1, p. 25–31, mar. 2013.

BINDER, E. et al. Leucine Supplementation Protects from Insulin Resistance by Regulating Adiposity Levels. **PLoS ONE**, v. 8, n. 9, p. e74705, 25 set. 2013.

BISCHOFF-FERRARI, H. A. et al. Comparative performance of current definitions of sarcopenia against the prospective incidence of falls among community-dwelling seniors age 65 and older. **Osteoporosis International**, v. 26, n. 12, p. 2793–2802, 12 dez. 2015.

BORACK, M. S.; VOLPI, E. Efficacy and Safety of Leucine Supplementation in the Elderly. **The Journal of Nutrition**, v. 146, n. 12, p. 2625S-2629S, 1 dez. 2016.

BOSSOLA, M. et al. **Increased Muscle Proteasome Activity Correlates With Disease Severity in Gastric Cancer Patients.** [s.l: s.n.].

BRAUN, T. P. et al. Central nervous system inflammation induces muscle atrophy via activation of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis. **Journal of Experimental Medicine**, v. 208, n. 12, p. 2449–2463, 21 nov. 2011.

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394–424, nov. 2018.

CAMPOS, J. A. D. B. et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30: factorial models to Brazilian cancer patients. **Einstein (Sao Paulo, Brazil)**, v. 16, n. 1, p. eAO4132, 2018.

Cancer Research UK. Disponível em: <<https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancertype/head-and-neck-cancers/incidence#heading-Three>>. Acesso em: 19 fev. 2022.

CARRIERE, A. et al. ERK1/2 Phosphorylate Raptor to Promote Ras-dependent Activation of mTOR Complex 1 (mTORC1). **Journal of Biological Chemistry**, v. 286, n. 1, p. 567–577, jan. 2011.

*De acordo com ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 6023: Informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro 2002.

CASPERSON, S. L. et al. Leucine supplementation chronically improves muscle protein synthesis in older adults consuming the RDA for protein. **Clinical Nutrition**, v. 31, n. 4, p. 512–519, ago. 2012.

CESPEDES FELICIANO, E. M. et al. Association of Systemic Inflammation and Sarcopenia With Survival in Nonmetastatic Colorectal Cancer. **JAMA Oncology**, v. 3, n. 12, p. e172319, 14 dez. 2017.

CGAN. CGAN - Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. **Nature**, v. 517, n. 7536, p. 576–582, 29 jan. 2015.

CHEN, J. et al. KLHL22 activates amino-acid-dependent mTORC1 signalling to promote tumorigenesis and ageing. **Nature**, v. 557, n. 7706, p. 585–589, 16 maio 2018.

CHIOLERO, A. et al. Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 87, n. 4, p. 801–809, 1 abr. 2008.

CHOW, L. Q. M. Head and Neck Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 1, p. 60–72, 2 jan. 2020.

CHUNG, Y.-C.; CHANG, Y.-F. Serum C-reactive protein correlates with survival in colorectal cancer patients but is not an independent prognostic indicator. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, v. 15, n. 4, p. 369–373, abr. 2003.

CLARKE, B. A. et al. The E3 Ligase MuRF1 Degrades Myosin Heavy Chain Protein in Dexamethasone-Treated Skeletal Muscle. **Cell Metabolism**, v. 6, n. 5, p. 376–385, nov. 2007.

COMBARET, L. et al. A leucine-supplemented diet restores the defective postprandial inhibition of proteasome-dependent proteolysis in aged rat skeletal muscle. **The Journal of Physiology**, v. 569, n. 2, p. 489–499, dez. 2005.

COOMES, M. Amino acid metabolism. In: DEVLIN, T. M. (Ed.). **biochemistry with clinical correlations**. 7th. ed. New York: Wiley, 2002. v. 355p. 779–823.

COUCH, M. E. et al. **Cancer cachexia update in head and neck cancer: Definitions and diagnostic features** **Head and Neck** John Wiley and Sons Inc, , 1 abr. 2015.

*De acordo com ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 6023: Informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro 2002.

CRUZ, B. et al. A leucine-rich diet modulates the mTOR cell signalling pathway in the gastrocnemius muscle under different Walker-256 tumour growth conditions. **BMC Cancer**, v. 19, n. 1, p. 1–12, 2019.

CRUZ, B. et al. Leucine-rich diet modulates the metabolomic and proteomic profile of skeletal muscle during cancer cachexia. **Cancers**, v. 12, n. 7, p. 1–25, 1 jul. 2020.

CRUZ, B. L. G. et al. Dietary leucine supplementation minimises tumour-induced damage in placental tissues of pregnant, tumour-bearing rats. **BMC Cancer**, v. 16, n. 1, p. 1–13, 2016.

CRUZ, B.; OLIVEIRA, A.; GOMES-MARCONDES, M. C. C. L-leucine dietary supplementation modulates muscle protein degradation and increases pro-inflammatory cytokines in tumour-bearing rats. **Cytokine**, 2017.

CRUZ-JENTOFT, A. J. et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. **Age and Ageing**, v. 39, p. 412–423, 2010.

CRUZ-JENTOFT, A. J. et al. **Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis** *Age and Ageing* Oxford University Press, , 1 jan. 2019.

DALY, L. E.; PRADO, C. M.; RYAN, A. M. A window beneath the skin: how computed tomography assessment of body composition can assist in the identification of hidden wasting conditions in oncology that profoundly impact outcomes. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 77, n. 2, p. 135–151, 10 maio 2018.

D'ANTONA, G.; NISOLI, E. mTOR Signaling as a Target of Amino Acid Treatment of the Age-Related Sarcopenia. In: **Body Composition and Aging**. Basel: KARGER, 2010. p. 115–141.

DARDEVET, D. et al. Stimulation of In Vitro Rat Muscle Protein Synthesis by Leucine Decreases with Age. **The Journal of Nutrition**, v. 130, n. 11, p. 2630–2635, 1 nov. 2000.

DEANS, C.; WIGMORE, S. J. Systemic inflammation, cachexia and prognosis in patients with cancer. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**, v. 8, n. 3, p. 265–269, maio 2005.

*De acordo com ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 6023: Informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro 2002.

DELANO, M. J.; MOLDAWER, L. L. The origins of cachexia in acute and chronic inflammatory diseases. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 21, n. 1, p. 68–81, 2006.

DENNIS, B. et al. INTERMAP: the dietary data—process and quality control. **Journal of Human Hypertension**, v. 17, n. 9, p. 609–622, 18 set. 2003.

DEUTZ, N. E. P. et al. Muscle protein synthesis in cancer patients can be stimulated with a specially formulated medical food. **Clinical Nutrition**, v. 30, n. 6, p. 759–768, dez. 2011.

DEVRIES, M. C. et al. Leucine, Not Total Protein, Content of a Supplement Is the Primary Determinant of Muscle Protein Anabolic Responses in Healthy Older Women. **The Journal of Nutrition**, 13 jun. 2018.

DICKERSON, R. N. **Using nitrogen balance in clinical practice** Hospital Pharmacy Facts and Comparisons, , 2005.

DICKINSON, J. M.; VOLPI, E.; RASMUSSEN, B. B. Exercise and Nutrition to Target Protein Synthesis Impairments in Aging Skeletal Muscle. **Exercise and Sport Sciences Reviews**, v. 41, n. 4, p. 216–223, out. 2013.

DODD, K. M.; TEE, A. R. Leucine and mTORC1: a complex relationship. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 302, n. 11, p. E1329–E1342, 1 jun. 2012.

DONOHOE, C. L.; RYAN, A. M.; REYNOLDS, J. V. Cancer Cachexia: Mechanisms and Clinical Implications. **Gastroenterology Research and Practice**, v. 2011, p. 13, 2011.

DOS SANTOS, L. et al. Sarcopenia and physical independence in older adults: the independent and synergic role of muscle mass and muscle function. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 8, n. 2, p. 245–250, abr. 2017.

EBADI, M.; MAZURAK, V. Evidence and Mechanisms of Fat Depletion in Cancer. **Nutrients**, v. 6, n. 11, p. 5280–5297, 19 nov. 2014.

EGERMAN, M. A.; GLASS, D. J. Signaling pathways controlling skeletal muscle mass. **Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology**, v. 49, n. 1, p. 59–68, 18 jan. 2014.

EISENCHLAS, J. H. Tratamiento del síndrome de caquexia anorexia en cáncer. **Acta Gastroenterologica Latinoamericana**, v. 36, n. 4, p. 218–226, 2006.

*De acordo com ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 6023: Informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro 2002.

ELANGO, R.; RASMUSSEN, B.; MADDEN, K. Safety and Tolerability of Leucine Supplementation in Elderly Men. **The Journal of Nutrition**, v. 146, n. 12, p. 2630S-2634S, 1 dez. 2016.

ELEY, H. L. et al. Signaling pathways initiated by β -hydroxy- β -methylbutyrate to attenuate the depression of protein synthesis in skeletal muscle in response to cachectic stimuli. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 293, n. 4, p. E923–E931, out. 2007.

ELEY, H. L. et al. Mechanism of attenuation of muscle protein degradation induced by tumor necrosis factor-and angiotensin II by-hydroxy-methylbutyrate. **Am J Physiol Endo-crinol Metab**, v. 295, p. 1417–1426, 2008.

ELEY, H. L.; RUSSELL, S. T.; TISDALE, M. J. Effect of branched-chain amino acids on muscle atrophy in cancer cachexia. **Biochemical Journal**, v. 407, n. 1, p. 113–120, 2007.

ENGELLEN, M. P. K. J. et al. High anabolic potential of essential amino acid mixtures in advanced nonsmall cell lung cancer. **Annals of Oncology**, v. 26, n. 9, p. 1960–1966, 2015.

ERSON, A. E.; PETTY, E. M. Molecular and Genetic Events in Neoplastic Transformation. **Cancer Epidemiology and Prevention**, 1 set. 2009.

EVANS, W. J. et al. Cachexia: A new definition. **Clinical Nutrition**, v. 27, n. 6, p. 793–799, 2008.

FABER, J. et al. Beneficial immune modulatory effects of a specific nutritional combination in a murine model for cancer cachexia. **British Journal of Cancer**, v. 99, n. 12, p. 2029–2036, 2008.

FABER, J. et al. Improved body weight and performance status and reduced serum PGE₂ levels after nutritional intervention with a specific medical food in newly diagnosed patients with esophageal cancer or adenocarcinoma of the gastro-esophageal junction. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 6, n. 1, p. 32–44, mar. 2015.

FEARON, K. et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. **The Lancet Oncology**, v. 12, n. 5, p. 489–495, maio 2011.

*De acordo com ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 6023: Informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro 2002.

FEARON, K.; ARENDS, J.; BARACOS, V. Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 10, n. 2, p. 90–99, 2013.

FEARON, K. C. H. et al. Effect of a protein and energy dense n-3 fatty acid enriched oral supplement ... **Gut**, v. 52, p. 1479–1486, 2003.

FEARON, K. C. H.; MOSES, A. G. W. Cancer cachexia. **International Journal of Cardiology**, v. 85, n. 1, p. 73–81, set. 2002.

FERLAY et al. **GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 v1.0**. Disponível em: <<https://publications.iarc.fr/Databases/Iarc-Cancerbases/GLOBOCAN-2012-Estimated-Cancer-Incidence-Mortality-And-Prevalence-Worldwide-In-2012-V1.0-2012>>. Acesso em: 19 fev. 2022.

FERLAY et al. **Global Cancer Observatory**. Disponível em: <[IARC https://gco.iarc.fr/today](https://gco.iarc.fr/today)>. Acesso em: 19 fev. 2022.

FIACCADORI, E. et al. Nutritional Evaluation and Management of AKI Patients. **Journal of Renal Nutrition**, v. 23, n. 3, p. 255–258, maio 2013.

FILHO, M. R. DE M. et al. Quality of life of patients with head and neck cancer. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 79, n. 1, p. 82–88, jan. 2013.

FINDLAY, M. et al. Sarcopenia and myosteatorsis in patients undergoing curative radiotherapy for head and neck cancer: Impact on survival, treatment completion, hospital admission and cost. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, v. 33, n. 6, p. 811–821, dez. 2020.

FISBERG, M. et al. Latin American Study of Nutrition and Health (ELANS): rationale and study design. **BMC Public Health**, v. 16, n. 1, p. 93, 30 dez. 2015.

FORREST, L. M. et al. Evaluation of cumulative prognostic scores based on the systemic inflammatory response in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. **British Journal of Cancer**, v. 89, n. 6, p. 1028–1030, 9 set. 2003.

GALLAGHER, I. J. et al. Suppression of skeletal muscle turnover in cancer cachexia: Evidence from the transcriptome in sequential human muscle biopsies. **Clinical Cancer Research**, v. 18, n. 10, p. 2817–2827, 15 maio 2012.

*De acordo com ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 6023: Informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro 2002.

GARG, A.; AGGARWAL, B. B. SPOTLIGHT REVIEW Nuclear transcription factor-B as a target for cancer drug development. **Leukemia**, v. 16, p. 1053–1068, 2002.

GEIGER, J. L.; GRANDIS, J. R.; BAUMAN, J. E. The STAT3 pathway as a therapeutic target in head and neck cancer: Barriers and innovations. **Oral Oncology**, v. 56, p. 84–92, maio 2016.

GHOSH, S.; KARIN, M. Missing Pieces in the NF- κ B Puzzle. **Cell**, v. 109, n. 2, p. S81–S96, abr. 2002.

GOMES-MARCONDES, M. C. C. et al. A leucine-supplemented diet improved protein content of skeletal muscle in young tumor-bearing rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 36, n. 11, p. 1589–1594, nov. 2003.

GORDON, J. N.; GREEN, S. R.; GOGGIN, P. M. Cancer cachexia. **QJM: An International Journal of Medicine**, v. 98, n. 11, p. 779–788, 1 nov. 2005.

GORENC, M.; KOZJEK, N. R.; STROJAN, P. Malnutrition and cachexia in patients with head and neck cancer treated with (chemo)radiotherapy. **Reports of Practical Oncology & Radiotherapy**, v. 20, n. 4, p. 249–258, jul. 2015.

HAPIO, E. et al. Determinants of re-operation for bleeding in head and neck cancer surgery. **Journal of Laryngology and Otology**, v. 132, n. 4, p. 336–340, 1 abr. 2018.

HAIZLIP, K. M.; HARRISON, B. C.; LEINWAND, L. A. Sex-Based Differences in Skeletal Muscle Kinetics and Fiber-Type Composition. **Physiology**, v. 30, n. 1, p. 30–39, jan. 2015.

HASHIBE, M. et al. Alcohol Drinking in Never Users of Tobacco, Cigarette Smoking in Never Drinkers, and the Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. **JNCI Journal of the National Cancer Institute**, v. 99, n. 10, p. 777–789, 16 maio 2007.

HASSELGREN, P.-O.; FISCHER, J. E. **Muscle Cachexia: Current Concepts of Intracellular Mechanisms and Molecular Regulation**. [s.l.: s.n.].

HAYASHI, F. et al. Physical inactivity and insufficient dietary intake are associated with the frequency of sarcopenia in patients with compensated viral liver cirrhosis. **Hepatology Research**, v. 43, n. 12, p. 1264–1275, dez. 2013.

*De acordo com ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 6023: Informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro 2002.

HOLEČEK, M. **Branched-chain amino acids in health and disease: Metabolism, alterations in blood plasma, and as supplements** *Nutrition and Metabolism* BioMed Central Ltd., , 3 maio 2018.

HONORS, M. A.; KINZIG, K. P. The role of insulin resistance in the development of muscle wasting during cancer cachexia. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 3, n. 1, p. 5–11, mar. 2012.

HOU, K. et al. Overexpression and Biological Function of Ubiquitin-Specific Protease 42 in Gastric Cancer. **PLOS ONE**, v. 11, n. 3, p. e0152997, 31 mar. 2016.

INCA. Disponível em: <www1.inca.gov.br/estimativa/2018/introducao.asp>. Acesso em: 19 fev. 2022.

INUI, A. Cancer Anorexia-Cachexia Syndrome: Current Issues in Research and Management. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 52, n. 2, p. 72–91, 1 mar. 2002.

ISPOGLOU, T. et al. Double-blind, placebo-controlled pilot trial of L-Leucine-enriched amino-acid mixtures on body composition and physical performance in men and women aged 65–75 years. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 70, n. 2, p. 182–188, 17 fev. 2016.

JAGER-WITTENAAR, H. et al. Critical weight loss in head and neck cancer—prevalence and risk factors at diagnosis: an explorative study. **Supportive Care in Cancer**, v. 15, n. 9, p. 1045–1050, 3 set. 2007.

JAGER-WITTENAAR, H. et al. High prevalence of cachexia in newly diagnosed head and neck cancer patients: An exploratory study. **Nutrition**, v. 35, p. 114–118, 1 mar. 2017.

JENSEN, G. L. et al. Adult starvation and disease-related malnutrition: A proposal for etiology-based diagnosis in the clinical practice setting from the International Consensus Guideline Committee. **Clinical Nutrition**, v. 29, n. 2, p. 151–153, abr. 2010.

JENSEN, G. L.; MCGEE, M.; BINKLEY, J. NUTRITION IN THE ELDERLY. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 30, n. 2, p. 313–334, jun. 2001.

JOHNSON, D. E. et al. Head and neck squamous cell carcinoma. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 6, n. 1, p. 92, 26 dez. 2020.

*De acordo com ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 6023: Informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro 2002.

JOHNSON, D. E.; O'KEEFE, R. A.; GRANDIS, J. R. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 15, n. 4, p. 234–248, 6 abr. 2018.

KARIN, M.; LIN, A. NF- κ B at the crossroads of life and death. **Nature Immunology**, v. 3, n. 3, p. 221–227, mar. 2002.

KASYMJANOVA, G. et al. Prognostic Value of the Six-Minute Walk in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. **Journal of Thoracic Oncology**, v. 4, n. 5, p. 602–607, maio 2009.

KATSANOS, C. S. et al. A high proportion of leucine is required for optimal stimulation of the rate of muscle protein synthesis by essential amino acids in the elderly. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, v. 291, n. 2, p. 381–387, 2006.

KILGOUR, R. D. et al. Handgrip strength predicts survival and is associated with markers of clinical and functional outcomes in advanced cancer patients. **Supportive Care in Cancer**, v. 21, n. 12, p. 3261–3270, 20 dez. 2013.

KOMAR, B.; SCHWINGSHACKL, L.; HOFFMANN, G. Effects of leucine-rich protein supplements on anthropometric parameter and muscle strength in the elderly: A systematic review and meta-analysis. **The journal of nutrition, health & aging**, v. 19, n. 4, p. 437–446, 2 abr. 2015.

KOTLER, D. P. Cachexia. **Annals of Internal Medicine**, v. 133, n. 8, p. 622, 17 out. 2000.

KREYMANN, G. et al. The ratio of energy expenditure to nitrogen loss in diverse patient groups – A systematic review. **Clinical Nutrition**, v. 31, n. 2, p. 168–175, abr. 2012.

KUBO, N. et al. Prognostic significance of baseline nutritional index for patients with esophageal squamous cell carcinoma after radical esophagectomy. **Esophagus**, v. 14, n. 1, p. 84–90, 20 jan. 2017.

KYLE, U. G. et al. Can phase angle determined by bioelectrical impedance analysis assess nutritional risk? A comparison between healthy and hospitalized subjects. **Clinical Nutrition**, v. 31, n. 6, p. 875–881, dez. 2012.

*De acordo com ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 6023: Informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro 2002.

LARSSON, L. et al. Sarcopenia: Aging-Related Loss of Muscle Mass and Function. **Physiological Reviews**, v. 99, n. 1, p. 427–511, 1 jan. 2019.

LAVIANO, A. et al. Branched-chain amino acids: the best compromise to achieve anabolism? **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 8, n. 4, p. 408–414, jul. 2005.

LAVIANO, A.; MEGUID, M. M.; ROSSI-FANELLI, F. Cancer anorexia: clinical implications, pathogenesis, and therapeutic strategies. **The Lancet Oncology**, v. 4, n. 11, p. 686–694, nov. 2003.

LAVIANO, A.; MOLFINO, A.; FANELLI, F. R. Cancer-treatment toxicity: can nutrition help? **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 9, n. 10, p. 605–605, 25 out. 2012.

LECKER, S. H.; GOLDBERG, A. L.; MITCH, W. E. Protein Degradation by the Ubiquitin-Proteasome Pathway in Normal and Disease States. **J Am Soc Nephrol**, v. 17, p. 1807–1819, 2006.

LEE, K. et al. Recent Issues on Body Composition Imaging for Sarcopenia Evaluation. **Korean Journal of Radiology**, v. 20, n. 2, p. 205, 2019.

LEENDERS, M.; VAN LOON, L. J. Leucine as a pharmaconutrient to prevent and treat sarcopenia and type 2 diabetes. **Nutrition Reviews**, v. 69, n. 11, p. 675–689, 2011.

LIANG, C. et al. Leucine Modulates Mitochondrial Biogenesis and SIRT1-AMPK Signaling in C2C12 Myotubes. **Journal of Nutrition and Metabolism**, v. 2014, p. 1–11, 2014.

LIU, K. A et al. Leucine supplementation differentially enhances pancreatic cancer growth in lean and overweight mice. **Cancer & metabolism**, 2014.

LOOSEN, S. H. et al. Skeletal Muscle Composition Predicts Outcome in Critically Ill Patients. **Critical Care Explorations**, v. 2, n. 8, p. e0171, ago. 2020.

MACKENZIE, M.; BARACOS, V. Cancer-associated cachexia: altered metabolism of protein and amino acids. **Cynober LA editor**, p. 234–248, 2003.

MADEDDU, C. et al. Open phase II study on efficacy and safety of an oral amino acid functional cluster supplementation in cancer cachexia. **Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism**, v. 3, n. 2, p. 165–172, 2010.

*De acordo com ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 6023: Informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro 2002.

MAGNUSON, B.; EKIM, B.; FINGAR, D. C. Regulation and function of ribosomal protein S6 kinase (S6K) within mTOR signalling networks. **Biochemical Journal**, v. 441, n. 1, p. 1–21, 1 jan. 2012.

MALMSTROM, T. K.; MORLEY, J. E. **SARC-F: A simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia** *Journal of the American Medical Directors Association* Elsevier Inc., , 2013.

MANTOVANI, A. et al. Cancer-related inflammation. **Nature**, v. 454, n. 7203, p. 436–444, 24 jul. 2008.

MARIANO, L. C. et al. Secondhand smoke exposure and oral cancer risk: a systematic review and meta-analysis. **Tobacco Control**, p. tobaccocontrol-2020-056393, 26 abr. 2021.

MARÍN CARO, M. M.; LAVIANO, A.; PICHARD, C. Nutritional intervention and quality of life in adult oncology patients. **Clinical Nutrition**, v. 26, n. 3, p. 289–301, 2007.

MARSIK, C. et al. C-Reactive Protein and All-Cause Mortality in a Large Hospital-Based Cohort. 2008.

MARTIN, L. et al. Cancer Cachexia in the Age of Obesity: Skeletal Muscle Depletion Is a Powerful Prognostic Factor, Independent of Body Mass Index. **Journal of Clinical Oncology**, v. 31, n. 12, p. 1539–1547, 20 abr. 2013.

MARTIN, L. et al. Diagnostic Criteria for the Classification of Cancer-Associated Weight Loss. **Journal of Clinical Oncology**, v. 33, n. 1, p. 90–99, 1 jan. 2015.

MARTÍNEZ-ARNAU, F. M. et al. Effects of leucine administration in sarcopenia: A randomized and placebo-controlled clinical trial. **Nutrients**, v. 12, n. 4, 1 abr. 2020.

MATSUZUKA, T. et al. Clinical impact of cachexia in unresectable locally advanced head and neck cancer: Supplementary analysis of a phase II trial (JCOG0706-S2). **Japanese Journal of Clinical Oncology**, v. 49, n. 1, p. 37–41, 1 jan. 2019.

MAYO, M. W.; BALDWIN, A. S. The transcription factor NF- κ B: control of oncogenesis and cancer therapy resistance. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer**, v. 1470, n. 2, p. M55–M62, mar. 2000.

*De acordo com ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 6023: Informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro 2002.

MCCARTER, K. et al. Smoking, drinking, and depression: comorbidity in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy. **Cancer Medicine**, v. 7, n. 6, p. 2382–2390, 1 jun. 2018.

MCMILLAN, D. C. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 12, n. 3, p. 223–226, maio 2009.

MENDES, M. C. S. et al. **Molecular and neuroendocrine mechanisms of cancer cachexia** *Journal of Endocrinology*, 2015.

MIRZA, K. A. et al. Comparison of the anticatabolic effects of leucine and Ca- β -hydroxy- β -methylbutyrate in experimental models of cancer cachexia. **Nutrition**, 2014.

MOORE, D. R. et al. Protein Ingestion to Stimulate Myofibrillar Protein Synthesis Requires Greater Relative Protein Intakes in Healthy Older Versus Younger Men. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 70, n. 1, p. 57–62, 1 jan. 2015.

MOORE, F. A. et al. Nutrition Support for Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 32, n. 1_suppl, p. 121S-127S, 2017.

MOORE, F.; PHILLIPS, S.; ET AL. Nutrition Support for Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome. 2017.

MORLEY, J. E.; ANKER, S. D.; VON HAEHLING, S. Prevalence, incidence, and clinical impact of sarcopenia: facts, numbers, and epidemiology-update 2014. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 5, n. 4, p. 253–259, dez. 2014.

MORLEY, J. E.; THOMAS, D. R.; WILSON, M.-M. G. **Cachexia: pathophysiology and clinical relevance 1,2**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ajcn/article/83/4/735/4649053>>.

MORTON, R. W. et al. Defining anabolic resistance. **Current Opinion in Critical Care**, v. 24, n. 2, p. 124–130, abr. 2018.

MOSHFEGH, A. J. et al. The US Department of Agriculture Automated Multiple-Pass Method reduces bias in the collection of energy intakes. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 88, n. 2, p. 324–332, 1 ago. 2008.

*De acordo com ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 6023: Informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro 2002.

MOTTA, R. S. T.; CASTANHO, A. I.; VELARDE, G. C. L. CUTOFF POINT OF THE PHASE ANGLE IN PRE-RADIOTHERAPY CANCER PATIENTS. **Nutricion hospitalaria**, v. 32, n. 5, p. 2253–60, 1 nov. 2015.

MOTTA, V. **Bioquímica clínica para o laboratório: princípios e interpretações**. 4ed. ed. São paulo: Robe Editorial , 2003.

MURPHY, C. H. et al. Leucine supplementation enhances integrative myofibrillar protein synthesis in free-living older men consuming lower- and higher-protein diets: a parallel-group crossover study. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 104, n. 6, p. 1594–1606, 1 dez. 2016.

MURPHY, C. H. et al. Does supplementation with leucine-enriched protein alone and in combination with fish-oil-derived n-3 PUFA affect muscle mass, strength, physical performance, and muscle protein synthesis in well-nourished older adults? A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 113, n. 6, p. 1411–1427, 1 jun. 2021.

MUSCARITOLI, M. et al. Prevention and treatment of cancer cachexia: New insights into an old problem. **European Journal of Cancer**, v. 42, n. 1, p. 31–41, jan. 2006.

MUSCARITOLI, M. et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics.” **Clinical Nutrition**, v. 29, n. 2, p. 154–159, abr. 2010.

NICKLIN, P. et al. Bidirectional Transport of Amino Acids Regulates mTOR and Autophagy. **Cell**, v. 136, n. 3, p. 521–534, fev. 2009.

NIH-CT. **Clinical Trials**. Disponível em: <www.clinicaltrials.gov>. Acesso em: 19 fev. 2022.

NISHIKAWA, H. et al. Cancer Cachexia: Its Mechanism and Clinical Significance. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 16, p. 8491, 6 ago. 2021.

NOGUCHI, Y. et al. Insulin Resistance in Cancer Patients Is Associated with Enhanced Tumor Necrosis Factor- α Expression in Skeletal Muscle. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 253, n. 3, p. 887–892, dez. 1998.

*De acordo com ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 6023: Informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro 2002.

NORMAN, K. et al. Cutoff percentiles of bioelectrical phase angle predict functionality, quality of life, and mortality in patients with cancer. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 92, n. 3, p. 612–619, 1 set. 2010.

OHTANI, M. et al. Amino acid and vitamin supplementation improved health conditions in elderly participants. **Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition**, v. 50, n. 2, p. 162–168, 2012.

OKUMURA, S. et al. Impact of preoperative quality as well as quantity of skeletal muscle on survival after resection of pancreatic cancer. **Surgery**, v. 157, n. 6, p. 1088–1098, jun. 2015.

O'NEILL, J. P.; SHAHA, A. R. Nutrition Management of Patients with Malignancies of the Head and Neck. **Surgical Clinics of North America**, v. 91, n. 3, p. 631–639, jun. 2011.

ORELL-KOTIKANGAS, H. et al. Cachexia at diagnosis is associated with poor survival in head and neck cancer patients. **Acta Oto-Laryngologica**, v. 137, n. 7, 2017.

PARK, H.-C.; KIM, M.-Y.; KIM, C.-H. C-reactive protein/albumin ratio as prognostic score in oral squamous cell carcinoma. **Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons**, v. 42, n. 5, p. 243, 2016.

PENCHARZ, P. B.; ELANGO, R.; BALL, R. O. Determination of the Tolerable Upper Intake Level of Leucine in Adult Men. **The Journal of Nutrition**, v. 142, n. 12, p. 2220S-2224S, 1 dez. 2012.

PETERS, S. J. et al. Dose-dependent effects of leucine supplementation on preservation of muscle mass in cancer cachectic mice. **Oncology Reports**, 2011.

PETERSEN, A. M. W. et al. Smoking impairs muscle protein synthesis and increases the expression of myostatin and MAFbx in muscle. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 293, n. 3, p. E843–E848, set. 2007.

PETRUZZELLI, M. et al. A Switch from White to Brown Fat Increases Energy Expenditure in Cancer-Associated Cachexia. **Cell Metabolism**, v. 20, n. 3, p. 433–447, set. 2014.

PHILLIPS, B. E. et al. Physiological adaptations to resistance exercise as a function of age. **JCI Insight**, v. 2, n. 17, 7 set. 2017.

*De acordo com ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 6023: Informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro 2002.

PHILLIPS, B. E.; HILL, D. S.; ATHERTON, P. J. Regulation of muscle protein synthesis in humans. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 15, n. 1, p. 58–63, jan. 2012.

PORPORATO, P. E. **Understanding cachexia as a cancer metabolism syndrome** *Oncogenesis*, 2016.

PRADO, C. M. et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. **The Lancet Oncology**, v. 9, n. 7, p. 629–635, 2008.

PRADO, C. M. et al. Central tenet of cancer cachexia therapy: do patients with advanced cancer have exploitable anabolic potential? **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 98, n. 4, p. 1012–1019, 1 out. 2013.

PRADO, C. M. et al. Implications of low muscle mass across the continuum of care: a narrative review. **Annals of medicine**, v. 50, n. 8, p. 675–693, 2018.

PRADO, C. M. M. et al. Body Composition as an Independent Determinant of 5-Fluorouracil–Based Chemotherapy Toxicity. **Clinical Cancer Research**, v. 13, n. 11, p. 3264–3268, 1 jun. 2007.

PRADO, C. M. M.; HEYMSFIELD, S. B. Lean Tissue Imaging. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 38, n. 8, p. 940–953, 19 nov. 2014.

PRAKASH, G. et al. Characteristics and pattern of mortality in cancer patients at a tertiary care oncology center: report of 259 cases. **Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP**, v. 11, n. 6, p. 1755–9, 2010.

PRING, E. T. et al. BiCyCLE NMES—neuromuscular electrical stimulation in the perioperative treatment of sarcopenia and myosteatosis in advanced rectal cancer patients: design and methodology of a phase II randomised controlled trial. **Trials**, v. 22, n. 1, p. 621, 15 dez. 2021.

RASMUSSEN, B. et al. Determination of the safety of leucine supplementation in healthy elderly men. **Amino Acids**, v. 48, n. 7, p. 1707–1716, 1 jul. 2016.

REISINGER, K. W. et al. Functional Compromise Reflected by Sarcopenia, Frailty, and Nutritional Depletion Predicts Adverse Postoperative Outcome After Colorectal Cancer Surgery. **Annals of Surgery**, v. 261, n. 2, p. 345–352, fev. 2015.

*De acordo com ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 6023: Informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro 2002.

REYNOLDS, J. V. et al. Arginine, protein malnutrition, and cancer. **Journal of Surgical Research**, v. 45, n. 6, p. 513–522, dez. 1988.

REZUŞ, E. et al. Inactivity and Skeletal Muscle Metabolism: A Vicious Cycle in Old Age. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 2, p. 592, 16 jan. 2020.

RICHARDS, C. H. et al. The Relationships between Body Composition and the Systemic Inflammatory Response in Patients with Primary Operable Colorectal Cancer. 2012.

RIEU, I. et al. Leucine supplementation improves muscle protein synthesis in elderly men independently of hyperaminoacidaemia. **The Journal of Physiology**, v. 575, n. 1, p. 305–315, 15 ago. 2006.

RIGHINI, C.-A. et al. Assessment of nutritional status at the time of diagnosis in patients treated for head and neck cancer. **European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases**, v. 130, n. 1, p. 8–14, fev. 2013.

RUSSELL, S. T.; WYKE, S. M.; TISDALE, M. J. Mechanism of induction of muscle protein degradation by angiotensin II. **Cellular Signalling**, v. 18, n. 7, p. 1087–1096, jul. 2006.

SAHA, S. K. et al. Correlation between Oxidative Stress, Nutrition, and Cancer Initiation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 7, p. 1544, 17 jul. 2017.

SALOMÃO, E. M. et al. Physical Exercise and a Leucine-Rich Diet Modulate the Muscle Protein Metabolism in Walker Tumor-Bearing Rats. **Nutrition and Cancer**, v. 62, n. 8, p. 1095–1104, 5 nov. 2010.

SANCAK, Y.; SABATINI, D. M. Rag proteins regulate amino-acid-induced mTORC1 signalling. **Biochemical Society Transactions**, v. 37, n. 1, p. 289–290, 1 fev. 2009.

SANDRI, M. et al. Foxo Transcription Factors Induce the Atrophy-Related Ubiquitin Ligase Atrogin-1 and Cause Skeletal Muscle Atrophy. **Cell**, v. 117, n. 3, p. 399–412, abr. 2004.

SANDRI, M. Signaling in Muscle Atrophy and Hypertrophy. **Physiology**, v. 23, n. 3, p. 160–170, jun. 2008.

*De acordo com ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 6023: Informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro 2002.

SANDRI, M. **Protein breakdown in cancer cachexia** *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 2016.

SCHAAP, L. A. et al. Associations of Sarcopenia Definitions, and Their Components, With the Incidence of Recurrent Falling and Fractures: The Longitudinal Aging Study Amsterdam. **The Journals of Gerontology: Series A**, v. 73, n. 9, p. 1199–1204, 10 ago. 2018.

SCHÄFER, M. et al. Ataxin-10 is part of a cachexokine cocktail triggering cardiac metabolic dysfunction in cancer cachexia. **Molecular Metabolism**, v. 5, n. 2, p. 67–78, 2016.

SCHENKER, Y. et al. An enhanced role for palliative care in the multidisciplinary approach to high-risk head and neck cancer. **Cancer**, v. 122, n. 3, p. 340–343, 1 fev. 2016.

SCHIESSEL, D. L.; BARACOS, V. E. **Barriers to cancer nutrition therapy: Excess catabolism of muscle and adipose tissues induced by tumour products and chemotherapy**. Proceedings of the Nutrition Society. **Anais...** Cambridge University Press, 1 nov. 2018.

SEELAENDER, M. et al. Inflammation in cancer cachexia: To resolve or not to resolve (is that the question?). **Clinical Nutrition**, v. 31, n. 4, p. 562–566, ago. 2012.

SEER. Disponível em: <<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/oralcav.html>>. Acesso em: 19 fev. 2022.

SELBERG, O.; SELBERG, D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. **European Journal of Applied Physiology**, v. 86, n. 6, p. 509–516, abr. 2002.

SENER, A.; MALAISSE, W. J. L-leucine and a nonmetabolized analogue activate pancreatic islet glutamate dehydrogenase. **Nature**, v. 288, n. 5787, p. 187–189, nov. 1980.

SESTERHENN, A. et al. Stellenwert der Autopsie bei Patienten mit Kopf-Halstumoren. **Laryngo-Rhino-Otologie**, v. 91, n. 06, p. 375–380, 4 jun. 2012.

SHAPIRO, J. et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a

*De acordo com ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 6023: Informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro 2002.

randomised controlled trial. **The Lancet Oncology**, v. 16, n. 9, p. 1090–1098, set. 2015.

SHAVER, A. L. et al. A Retrospective Cohort Study of Myosteatorsis and Quality of Life in Head and Neck Cancer Patients. **Cancers**, v. 13, p. 4283, 2021.

SHIMOBAYASHI, M.; HALL, M. N. Making new contacts: the mTOR network in metabolism and signalling crosstalk. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 15, n. 3, p. 155–162, 21 mar. 2014.

SHOELSON, S. E.; LEE, J.; GOLDFINE, A. B. Inflammation and insulin resistance. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 116, n. 7, 2006.

SQUARIZE, C. H. et al. PTEN Deficiency Contributes to the Development and Progression of Head and Neck Cancer. **Neoplasia**, v. 15, n. 5, p. 461–471, maio 2013.

STARLING, R. D.; ADES, P. A.; POEHLMAN, E. T. Physical activity, protein intake, and appendicular skeletal muscle mass in older men. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 70, n. 1, p. 91–96, 1 jul. 1999.

STAVROPOULOS-KALINOGLU, A. et al. Cigarette smoking associates with body weight and muscle mass of patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional, observational study. **Arthritis Research & Therapy**, v. 10, n. 3, p. R59, 2008.

STEFFL, M. et al. Relationship between sarcopenia and physical activity in older people: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Interventions in Aging**, v. Volume 12, p. 835–845, maio 2017.

STEGEL, P. et al. Bioelectrical impedance phase angle as indicator and predictor of cachexia in head and neck cancer patients treated with (chemo)radiotherapy. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 70, n. 5, 2016.

STEINER, J. L.; GORDON, B. S.; LANG, C. H. Moderate alcohol consumption does not impair overload-induced muscle hypertrophy and protein synthesis. **Physiological Reports**, v. 3, n. 3, 2015.

STIPANUK, M. H. Leucine and Protein Synthesis: mTOR and Beyond. **Nutrition Reviews**, v. 65, n. 3, p. 122–129, 28 jun. 2008.

STITT, T. N. et al. The IGF-1/PI3K/Akt Pathway Prevents Expression of Muscle Atrophy-Induced Ubiquitin Ligases by Inhibiting FOXO Transcription Factors. **Molecular Cell**, v. 14, n. 3, p. 395–403, maio 2004.

*De acordo com ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 6023: Informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro 2002.

SUN, X.; ZEMEL, M. B. Leucine modulation of mitochondrial mass and oxygen consumption in skeletal muscle cells and adipocytes. **Nutrition & Metabolism**, v. 6, n. 1, p. 26, 2009.

TALAMINI, R. et al. Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study. **Cancer causes & control : CCC**, v. 13, n. 10, p. 957–64, dez. 2002.

TANG, K.; WAGNER, P. D.; BREEN, E. C. TNF- α -mediated reduction in PGC-1 α may impair skeletal muscle function after cigarette smoke exposure. **Journal of Cellular Physiology**, v. 222, n. 2, p. 320–327, fev. 2010.

THAPALIYA, S. et al. Alcohol-induced autophagy contributes to loss in skeletal muscle mass. **Autophagy**, v. 10, n. 4, p. 677–690, 14 abr. 2014.

THEIS, N. et al. Leucine Supplementation Increases Muscle Strength and Volume, Reduces Inflammation, and Affects Wellbeing in Adults and Adolescents with Cerebral Palsy. **Journal of Nutrition**, v. 151, n. 1, p. 59–64, 1 jan. 2021.

THOMAS, D. R. Loss of skeletal muscle mass in aging: Examining the relationship of starvation, sarcopenia and cachexia. **Clinical Nutrition**, v. 26, n. 4, p. 389–399, ago. 2007.

TISDALE, M. J. **CACHEXIA-ANOREXIA WORKSHOP Metabolic Abnormalities in Cachexia and Anorexia** *Nutrition*. [s.l: s.n.].

TISDALE, M. J. Tumor-host interactions. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 93, n. 5, p. 871–877, 2004.

TISDALE, M. J. Mechanisms of cancer cachexia. **Physiological Reviews**, v. 89, n. 2, p. 381–410, 2009.

TISDALE, M. J. Are tumoral factors responsible for host tissue wasting in cancer cachexia? **Future Oncology**, v. 6, n. 4, p. 503–513, abr. 2010.

TOKUNAGA, C.; YOSHINO, K.; YONEZAWA, K. mTOR integrates amino acid- and energy-sensing pathways. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 313, n. 2, p. 443–446, jan. 2004.

TONETO, A. T. et al. Nutritional leucine supplementation attenuates cardiac failure in tumour-bearing cachectic animals. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 7, n. 5, p. 577–586, dez. 2016.

*De acordo com ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 6023: Informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro 2002.

TSOLI, M.; SWARBRICK, M. M.; ROBERTSON, G. R. **Lipolytic and thermogenic depletion of adipose tissue in cancer cachexia** *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 2016.

VAN DIJK, D. P. et al. Effects of oral meal feeding on whole body protein breakdown and protein synthesis in cachectic pancreatic cancer patients. **Journal of cachexia, sarcopenia and muscle**, v. 6, n. 3, p. 212–21, set. 2015.

VAN LANGENBERG, D. R.; GIBSON, P. R. Systematic review: fatigue in inflammatory bowel disease. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 32, n. 2, p. 131–143, 2 abr. 2010.

VAN LOON, L. J. C. Leucine as a pharmaconutrient in health and disease. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 15, n. 1, p. 71–77, 2012.

VAN NORREN, K. et al. Dietary supplementation with a specific combination of high protein, leucine, and fish oil improves muscle function and daily activity in tumour-bearing cachectic mice. **British Journal of Cancer**, v. 100, n. 5, p. 713–722, 2009.

VAN VUGT, J. L. A. et al. Skeletal Muscle Depletion is Associated with Severe Postoperative Complications in Patients Undergoing Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Cancer. **Annals of Surgical Oncology**, v. 22, n. 11, p. 3625–3631, 12 out. 2015.

VAUGHAN, R. A. et al. Leucine treatment enhances oxidative capacity through complete carbohydrate oxidation and increased mitochondrial density in skeletal muscle cells. **Amino Acids**, v. 45, n. 4, p. 901–911, 29 out. 2013a.

VAUGHAN, R. A. et al. Leucine treatment enhances oxidative capacity through complete carbohydrate oxidation and increased mitochondrial density in skeletal muscle cells. **Amino Acids**, v. 45, n. 4, p. 901–911, 29 out. 2013b.

VENTRUCCI, G.; MELLO, M. A. R.; GOMES-MARCONDES, M. C. C. Effect of a leucine-supplemented diet on body composition changes in pregnant rats bearing Walker 256 tumor. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 34, n. 3, p. 333–338, mar. 2001.

*De acordo com ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 6023: Informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro 2002.

VERMORKEN, JAN. B. et al. Overview of the efficacy of cetuximab in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck in patients who previously failed platinum-based therapies. **Cancer**, v. 112, n. 12, p. 2710–2719, 15 jun. 2008.

VIANA, L. R. et al. Leucine-rich diet alters the ¹H-NMR based metabolomic profile without changing the Walker-256 tumour mass in rats. **BMC Cancer**, 2016.

VIANA, L. R. et al. Leucine-rich diet induces a shift in tumour metabolism from glycolytic towards oxidative phosphorylation, reducing glucose consumption and metastasis in Walker-256 tumour-bearing rats. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, 1 dez. 2019.

VIANA, L. R.; GOMES-MARCONDES, M. C. C. A leucine-rich diet modulates the tumor-induced down-regulation of the MAPK/ERK and PI3K/Akt/mTOR signaling pathways and maintains the expression of the ubiquitin-proteasome pathway in the placental tissue of NMRI mice. **Biology of Reproduction**, v. 92, n. 2, 1 fev. 2015.

VON HAEHLING, S.; MORLEY, J. E.; ANKER, S. D. An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence and clinical impact. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 1, n. 2, p. 129–133, dez. 2010.

WAITZBERG, D. **Dieta, nutrição e câncer**. 1ª ed ed. São Paulo: Atheneu, 2006. v. vol 1

WAITZBERG DAN. **Dieta Nutrição e Câncer**. 1ª ed. São Paulo: Atheneu, 2004. v. cap 32

WAMITI, J.; KOGI-MAKAU, W.; ONYANGO, N. S. Effectiveness of Leucine Supplementation in the Management of Moderate Wasting in Children. **SM J Food Nutri Disord**, v. 4, n. 1, p. 1023, 2018.

WANG, C. Obesity, Inflammation, and Lung Injury (OILI): The Good. 2014.

WANG, Z. et al. mTOR co-targeting strategies for head and neck cancer therapy. **Cancer Metastasis Rev**, v. 36, p. 491–502, 2017.

WHO. **“WHO.”** Disponível em: <www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Acesso em: 19 fev. 2022.

WHO. **WHO.** Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>>. Acesso em: 20 fev. 2022.

*De acordo com ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 6023: Informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro 2002.

WINTER, A.; MACADAMS, J.; CHEVALIER, S. Normal protein anabolic response to hyperaminoacidemia in insulin-resistant patients with lung cancer cachexia. **Clinical Nutrition**, v. 31, n. 5, p. 765–773, out. 2012.

WU, Y. et al. C-reactive protein and inflammation: conformational changes affect function. **Biological Chemistry**, v. 396, n. 11, p. 1181–1197, 1 nov. 2015.

XIA, Z. et al. Targeting Inflammation and Downstream Protein Metabolism in Sarcopenia: A Brief Up-Dated Description of Concurrent Exercise and Leucine-Based Multimodal Intervention. **Frontiers in Physiology**, v. 8, 22 jun. 2017.

YOO, J.-I. et al. Malnutrition and chronic inflammation as risk factors for sarcopenia in elderly patients with hip fracture. **Asia Pacific journal of clinical nutrition**, v. 27, n. 3, p. 527–532, 2018.

ZAMBRANO, D. N. et al. Patient-Generated Subjective Global Assessment and Computed Tomography in the assessment of malnutrition and sarcopenia in patients with cirrhosis: Is there any association? **Clinical Nutrition**, v. 39, n. 5, p. 1535–1540, maio 2020.

*De acordo com ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 6023: Informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro 2002.

ANEXO A: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

ESTUDO: “Modulação do perfil inflamatório em pacientes com câncer suplementados com Leucina.”

O Sr. (a) está sendo convidado (a) a participar do Projeto de Pesquisa acima citado. O documento abaixo contém todas as informações necessárias sobre a pesquisa que estamos fazendo. Sua participação neste estudo será de muita importância para nós.

O Sr. (a) foi atendido no Instituto do Câncer Dr. Arnaldo Vieira de Carvalho (ICAVC) ou no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU-USP). Nestes serviços estudamos as doenças com a finalidade de melhorar o atendimento aos indivíduos.

Caso o Sr. (a) não queira participar ou queira desistir a qualquer momento, isso não causará nenhum prejuízo ao seu tratamento, ou seja, sua participação é espontânea.

Estou ciente que:

- I. O estudo se faz necessário para que possamos investigar as possíveis causas da grande perda de peso, perda de massa muscular, fadiga, fraqueza e diminuição do apetite que é caracterizada como Caquexia. Temos como objetivo verificar se a suplementação com um aminoácido (um componente da proteína) chamado leucina em pessoas com caquexia pode diminuir a perda de peso e perda de massa muscular, bem como avaliar o efeito da suplementação na inflamação.
- II. A sua participação implica que serão realizadas coletas de 20 mL de sangue total, sendo 10 mL (1 colher de sopa) no momento da primeira avaliação e, 10 mL ao término do estudo para que as análises do sangue sejam comparadas. Além disso, serão realizadas algumas avaliações por questionários sobre sua qualidade de vida e hábitos alimentares, coleta de dados como: peso, altura e urina. A coleta será realizada por um profissional da saúde devidamente habilitado e os exames previstos serão realizados pelo Grupo de Pesquisa de Metabolismo do Câncer, coordenado pela Prof.^a Dr.^a Marília Cerqueira Leite Seelaender, situado no Departamento de Biologia Celular e do Desenvolvimento do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo.
- III. O estudo envolve a suplementação de um aminoácido, conhecido como leucina, que será fornecida em doses diárias de 3 g a cada 12 horas ou uma mistura de outros aminoácidos que não a leucina, na mesma dose, por um período mínimo de 4 (quatro) semanas. Não ocorrerá nenhum dano à saúde do indivíduo ou ao tratamento específico da doença.

() Sim () Não
- IV. Você não terá qualquer despesa financeira com relação aos procedimentos médicos, clínicos e terapêuticos efetuados no estudo. O projeto encontra-se vinculado ao projeto FAPESP sob o n 12/50079-0. Os gastos do projeto serão cobertos através da verba do projeto temático e através de recursos próprios dos colaboradores e não haverá nenhum custo ao participante que se propôs a aceitar sua participação neste projeto.

Rubrica do Pesquisador _____

Rubrica do Participante _____

- V. Você pode ser convidado a realizar outros exames. Nesses exames o pesquisador estuda sua composição corporal através de medidas (o quanto você tem de músculo, gordura e osso no corpo) e sua força muscular através de teste de força e verifica como a suplementação modifica esses critérios. Os exames não causam desconforto e é solicitado pelo médico para complementar o entendimento do que está acontecendo com o seu corpo e isto serve para o controle de sua doença.
- VI. As coletas realizadas de sangue e exames de composição corporal servirão para o entendimento e estudo da doença e poderão ajudar na busca de tratamento. A participação neste projeto não tem como objetivo, contudo, tratar sua doença, mas sim dar uma contribuição para que possamos definir as alterações que ocorrem no corpo devido à doença.
- VII. Você não terá qualquer despesa financeira com relação aos procedimentos médicos, clínicos e terapêuticos efetuados no estudo; não receberá compensação financeira pela participação do estudo e não haverá ressarcimento de despesas com transporte ou alimentação.
- () Estou ciente
- VIII. Você tem a liberdade de desistir ou de interromper a colaboração neste estudo no momento em que desejar. A desistência não causará nenhum prejuízo à sua saúde ou bem-estar físico. Não virá a interferir no atendimento ou tratamento médico, ou nos agendamentos necessários.
- IX. Os resultados obtidos durante este estudo serão mantidos em sigilo, mas você deve concordar que sejam divulgados em publicações científicas (resumos de congressos, livros e artigos de periódicos científicos), desde que seus dados pessoais não sejam mencionados. Isso é importante para garantir que a pesquisa possa ser conhecida e possivelmente melhorar o diagnóstico, o atendimento e o tratamento de pessoas com a mesma doença que a sua.
- X. O material coletado poderá ser armazenado em soluções específicas para cada técnica, em freezer -80°, para manter a integridade das amostras e somente será utilizado para estudar a caquexia associada ao câncer e somente por este grupo de pesquisa, sem nenhum prejuízo ou qualquer perigo para o participante da pesquisa.
- XI. Após a utilização do material coletado para a pesquisa, caso haja material remanescente, este será incinerado (queimado) em local para descarte de material biológico humano. Caso deseje você poderá, pessoalmente, tomar conhecimento dos resultados ao final desta pesquisa:
- () Desejo conhecer os resultados desta pesquisa.
() Não desejo conhecer os resultados desta pesquisa.
- XII. Este projeto será desenvolvido no Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (Dr.^a Marília Cerqueira Leite Seelaender), Hospital Universitário da USP (Dr. Paulo Sérgio Martins Alcântara e Dr. José Pinhata Otoch) e Instituto do Câncer Dr. Arnaldo Vieira de Carvalho (Dr. Luís Henrique Alvares Nucci e Dr. José Francisco de Góis Filho).
- XIII. A qualquer momento, você poderá entrar em contato com a Comissão de Ética em Experimentos com seres Humanos do Instituto de Ciências Biomédicas da USP, Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário, ou com a Comissão de
- Rubrica do Pesquisador _____ Rubrica do Participante _____

Ética em Pesquisa do Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho, que são os órgãos que avaliam a realização de pesquisas com pessoas e garantem que a pesquisa da qual você participa seja de importância clínica e/ou científica e que está sendo conduzida de forma apropriada. O telefone, e-mail e endereço dessas comissões estão no fim desse documento, que será emitido em 2 vias, para que você tenha uma cópia.

- XIV. Caso você tenha, em algum momento, desconforto relacionado à sua doença (a participação na pesquisa só poderá causar desconforto adicional mínimo, relacionado à coleta de sangue), você deverá entrar em contato com o telefone fornecido ao final desse documento (Pronto-atendimento do hospital que você está sendo atendido).

Eu, (inserir o nome, profissão, residente e domiciliado na, telefone)

portador da Cédula de identidade, RG nº _____, e inscrito no CPF/MF sob nº _____ nascido (a) em ____ / ____ / _____, abaixo assinado (a), concordo de livre e espontânea vontade em participar como voluntário (a) do estudo **“Modulação do perfil inflamatório em pacientes com câncer suplementados com Leucina”**.

“CONCORDO, APÓS CONVENIENTEMENTE ESCLARECIDO PELO PESQUISADOR E TER ENTENDIDO O QUE ME FOI EXPLICADO, EM PARTICIPAR DA PRESENTE PESQUISA”.

São Paulo, _____ de _____ de 20 _____.

Participante da pesquisa: _____

Testemunha 1: _____
Nome / RG / Telefone

Testemunha 2: _____
Nome / RG / Telefone

Responsável Médico:

Dr. Luis Henrique Alvares Nucci
Instituto do Câncer Dr. Arnaldo
Tel. 11 3350-7088 / 11 3367-3844

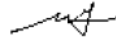
Dr. José Francisco de Góis Filho
Instituto do Câncer Dr. Arnaldo
Tel. 11 3350-7088 / 11 3367-3844

Prof. Dr. José Pinhata Otoch
Hospital Universitário USP
Tel. 11 3091-9291 / 11 3091-9489

Rubrica do Pesquisador _____

Rubrica do Participante _____

Responsável Médico/projeto _____



Profª Drª Marília Cerqueira Leite Seelaender
Instituto de Ciências Biomédicas – ICB-I
Tel.: (11) 3091-7225 / 3091-7402

Identificação do CEP-ICAVC:

Endereço: Largo do Arouche, 66 – 10º andar – República – São Paulo – SP, CEP: 01219-010. Telefone: 3367-3844, ramal 3815, 2ª a 6ª feira, das 8:00 h às 16:00h; por meio eletrônico (email: cep@doutoramaldo.org).

Identificação do CEP-HU/USP:

Endereço: Av. Prof. Lineu Preste, 2565 – Cidade Universitária – Butantã, São Paulo – SP, CEP: 05508-000. Telefone: +55113091-9457 e-mail: cep@hu.usp.br (funcionamento - 8h às 12h e das 14h às 17h).

Identificação do CEESH-ICB/USP:

Endereço: Av. Prof. Lineu Prestes, 2415 - Cidade Universitária – Butantã, São Paulo – SP, CEP: 05508-900. Telefone: +55113091-7733 e-mail: cep@icb.usp.br (funcionamento - 8h às 12h e das 14h às 17h)

Pronto-atendimento do Instituto Dr. Arnaldo Vieira de Carvalho:

Endereço: Dr. Cesário Motta Jr., 112 - Vila Buarque - São Paulo – SP, CEP: 01221-020. Telefone: +55 11 3350-7088 (funcionamento 24h).

Rubrica do Pesquisador _____

Rubrica do Participante _____

ANEXO B – Questionário de qualidade de vida – EORTC QLQ-30

PORTUGUESE



EORTC QLQ-C30 (version 3)

Gostaríamos de conhecer alguns pormenores sobre si e a sua saúde. Responda você mesmo/a, por favor, a todas as perguntas fazendo um círculo à volta do número que melhor se aplica ao seu caso. Não há respostas certas nem erradas. A informação fornecida é estritamente confidencial.

Escreva as iniciais do seu nome:

--	--	--	--	--	--

A data de nascimento (dia, mês, ano):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

A data de hoje (dia, mês, ano):

31

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Não	Um pouco	Bastante	Muito
1. Custa-lhe fazer esforços mais violentos, por exemplo, carregar um saco de compras pesado ou uma mala?	1	2	3	4
2. Custa-lhe percorrer uma <u>grande</u> distância a pé?	1	2	3	4
3. Custa-lhe dar um <u>pequeno</u> passeio a pé, fora de casa?	1	2	3	4
4. Precisa de ficar na cama ou numa cadeira durante o dia?	1	2	3	4
5. Precisa que o/a ajudem a comer, a vestir-se, a lavar-se ou a ir à casa de banho?	1	2	3	4

Durante a última semana :

	Não	Um pouco	Bastante	Muito
6. Sentiu-se limitado/a no seu emprego ou no desempenho das suas actividades diárias?	1	2	3	4
7. Sentiu-se limitado/a na ocupação habitual dos seus tempos livres ou noutras actividades de lazer?	1	2	3	4
8. Teve falta de ar?	1	2	3	4
9. Teve dores?	1	2	3	4
10. Precisou de descansar?	1	2	3	4
11. Teve dificuldade em dormir?	1	2	3	4
12. Sentiu-se fraco/a?	1	2	3	4
13. Teve falta de apetite?	1	2	3	4
14. Teve enjoos?	1	2	3	4
15. Vomitou?	1	2	3	4

Por favor, passe à página seguinte

Durante a última semana :

	Não	Um pouco	Bastante	Muito
16. Teve prisão de ventre?	1	2	3	4
17. Teve diarreia?	1	2	3	4
18. Sentiu-se cansado/a?	1	2	3	4
19. As dores perturbaram as suas actividades diárias?	1	2	3	4
20. Teve dificuldade em concentrar-se, por exemplo, para ler o jornal ou ver televisão?	1	2	3	4
21. Sentiu-se tenso/a?	1	2	3	4
22. Teve preocupações?	1	2	3	4
23. Sentiu-se irritável?	1	2	3	4
24. Sentiu-se deprimido/a?	1	2	3	4
25. Teve dificuldade em lembrar-se das coisas?	1	2	3	4
26. O seu estado físico ou tratamento médico interferiram na sua vida <u>familiar</u> ?	1	2	3	4
27. O seu estado físico ou tratamento médico interferiram na sua actividade <u>social</u> ?	1	2	3	4
28. O seu estado físico ou tratamento médico causaram-lhe problemas de ordem financeira?	1	2	3	4

Nas perguntas que se seguem faça um círculo à volta do número, entre 1 e 7, que melhor se aplica ao seu caso

29. Como classificaria a sua saúde em geral durante a última semana?

1 2 3 4 5 6 7

Péssima

Óptima

30. Como classificaria a sua qualidade de vida global durante a última semana?


1 2 3 4 5 6 7

Péssima

Óptima

ANEXO C – Questionário de qualidade de vida de idosos – SARQOL

Questionário I Tempo: 10 min
aproximadamente



Qualidade de vida com sarcopenia

Este questionário tem perguntas sobre **sarcopenia**, uma **fraqueza muscular que ocorre com o envelhecimento**. A sarcopenia pode afetar sua vida diária. Esta pesquisa nos possibilita descobrir se o estado atual dos seus músculos **afeta sua qualidade de vida**.

Por favor, escolha a resposta **mais apropriada** para cada questão. O preenchimento do questionário deve levar aproximadamente 10 minutos.

1. Você atualmente sente diminuição:

	Muita	Alguma	Um pouco	Nenhuma
Na força de seus braços?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Na força de suas pernas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Na sua massa muscular?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Na sua energia?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nas suas capacidades físicas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Na sua flexibilidade geral?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. Você sente dor nos seus músculos?

Frequentemente

Algumas vezes

Raramente

Nunca

Copyright© - January 2015 - All right Reserved Portuguese version - March 2017

1

3. Quando realiza atividades físicas **leves** (caminhar lentamente, passar roupa, tirar o pó, lavar louças, fazer artesanato, regar as plantas, etc.), você:

	Frequentemente	Às vezes	Raramente	Nunca	Eu não faço esse tipo de atividade física
Tem dificuldade?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fica cansado(a)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sente dor?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. Quando realiza atividades físicas **moderadas** (caminhar rapidamente, lavar janelas, passar aspirador, lavar o carro, tirar mato do jardim, etc.), você:

	Frequentemente	Às vezes	Raramente	Nunca	Eu não faço esse tipo de atividade física
Tem dificuldade?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fica cansado(a)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sente dor?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. Quando realiza atividades físicas **intensas** (correr, fazer trilhas, levantar objetos pesados, mover móveis, cavar no jardim, etc.), você:

	Frequentemente	Às vezes	Raramente	Nunca	Eu não faço esse tipo de atividade física
Tem dificuldade?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fica cansado(a)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sente dor?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. Você atualmente se sente velho(a)?

Sim, muito

Sim, mais ou menos

Sim, um pouco

Não, nem um pouco

7. Se respondeu sim na questão 6, o que te dá essa impressão?
(escolha todas as alternativas que quiser)

- Eu passo mal facilmente
- Eu tomo muitos remédios
- Eu sinto fraqueza nos meus músculos
- Eu tenho problemas de memória
- Eu já vivenciei a morte de muitas pessoas próximas
- Eu não tenho muita energia, me sinto cansado(a) frequentemente
- Eu não estou enxergando bem
- Outro:

8. Você se sente fisicamente fraco(a)?

- Sim, completamente
- Sim, mais ou menos
- Sim, um pouco
- Não, nem um pouco

9. Você se sente limitado:

	Muito	Um tanto	Um pouco	Nem um pouco
Em relação ao período de tempo que consegue caminhar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Em quão frequentemente você sai para caminhar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Em relação à distância que consegue caminhar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Em relação à velocidade que consegue caminhar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Em relação ao tamanho dos seus passos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

10. Quando está andando:

	Frequentemente	Às vezes	Raramente	Nunca	Eu não consigo andar
Você se sente muito cansado(a)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Você precisa se sentar regularmente para se recuperar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Você tem dificuldade para atravessar a rua rápido o suficiente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Você tem dificuldade com pisos irregulares?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

11. Você tem problemas de equilíbrio?

- Frequentemente
- Ocasionalmente
- Raramente
- Nunca

12. Você cai com frequência?

- Muitas vezes
- Ocasionalmente
- Raramente
- Nunca

13. Você acha que sua aparência física mudou?

- Sim, muito
- Sim, mais ou menos
- Sim, um pouco
- Não, nem um pouco

14. Se respondeu sim à questão 13, de que forma? (escolha todas as alternativas que quiser)

- Mudança de peso (você ganhou ou perdeu peso)
- Surgimento de rugas
- Perda de altura
- Perda de massa muscular
- Queda de cabelo
- Surgimento de cabelos brancos
- Outro:

15. Se respondeu sim à questão 13, essa mudança o(a) incomoda?

- Sim, muito
- Sim, mais ou menos
- Sim, um pouco
- Não, nem um pouco

16. Você se sente frágil?

- Muito
- Um pouco
- De forma alguma

17. Você está sentindo dificuldades para realizar qualquer uma das seguintes atividades diárias?

	Incapaz	Grande dificuldade	Alguns dificuldade	Nenhuma dificuldade	Não se aplica
Subir um lance de escadas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Subir vários lances de escadas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Subir um ou vários degraus sem segurar no corrimão	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Agachar ou ajoelhar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inclinar-se ou abaixar-se para pegar um objeto do chão	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se levantar do chão sem segurar em nada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Levantar-se de uma cadeira baixa sem apoio para os braços	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mover-se, geralmente, de uma posição sentada para uma posição em pé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Carregar objetos pesados (grandes sacolas cheias de compras, panela cheia de água, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abrir uma garrafa ou jarra	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Usar transporte público	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Entrar ou sair de um carro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fazer suas compras	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fazer o serviço de casa (arrumar a cama, passar aspirador, passar roupa, lavar as louças, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

18. A sua fraqueza muscular limita seus movimentos?

- Sim, muito
- Sim, mais ou menos
- Sim, um pouco
- Não, nem um pouco

19. Se respondeu sim à questão 18, por quais razões?
(escolha todas as alternativas que quiser)

- Medo de dor
- Medo de que você pode não conseguir
- Medo de se sentir cansado após essas atividades
- Medo de cair
- Outro:

20. Sua fraqueza muscular limita sua vida sexual?

- Eu não sou sexualmente ativo(a)
- Sim, completamente
- Sim, mais ou menos
- Sim, um pouco
- Não, nem um pouco

21. Como mudou sua participação em atividades físicas/esportes?

- Aumentou
- Diminuiu
- Não mudou
- Eu nunca fiz atividades físicas ou esportes

22. Como mudou sua participação em atividades de lazer (sair para comer, jardinagem, fazer artesanato, pescar, clubes da terceira idade, jogar baralho, fazer uma caminhada, etc.) ?

- Aumentou
- Diminuiu
- Não mudou
- Eu nunca participei de atividades de lazer