



UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO
MESTRADO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO NUTRICIONAL COM ÁCIDO GRAXO
EICOSAPENTAENÓICO NO ESTADO INFLAMATÓRIO DE PACIENTES
COM CÂNCER DE TRATO GASTRINTESTINAL E DE PULMÃO
REALIZANDO QUIMIOTERAPIA**

CARLA ALBERICI PASTORE

ORIENTADORA: PROF^a. DR^a. MARIA CRISTINA GONZALEZ

PELOTAS, MARÇO DE 2010.

CARLA ALBERICI PASTORE

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO NUTRICIONAL COM ÁCIDO
GRAXO EICOSAPENTAENÓICO NO ESTADO INFLAMATÓRIO
DE PACIENTES COM CÂNCER DE TRATO GASTRINTESTINAL
E DE PULMÃO REALIZANDO QUIMIOTERAPIA**

Dissertação apresentada como requisito
parcial para a obtenção do título de Mestre
em Saúde e Comportamento.

ORIENTADOR: PROF. DRA. MARIA CRISTINA GONZALEZ

PELOTAS, MARÇO DE 2010.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos pacientes oncológicos do Hospital Escola da Universidade Federal de Pelotas, que ofereceram seu tempo e seu esforço em cooperar com este estudo, mesmo em face do tamanho sofrimento que é receber o diagnóstico de câncer.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente e acima de tudo, a **Deus**, pelo dom da vida e por ter-nos dotado de inteligência para tentar compreender e até interferir (positivamente, espero) em Sua criação.

Aos meus **Pais, José Vidal e Neusa**, por sempre priorizarem o estudo e a formação, proporcionando-me condições de dar cada passo para hoje estar aqui.

Ao meu esposo, **José Augusto**, pelo estímulo, encorajamento e por ouvir atentamente cada dificuldade e progresso que este trabalho apresentou.

À minha orientadora, **Dra. Maria Cristina Gonzalez**, por absolutamente tudo. Desde a inspiração, passando pelas horas intermináveis de trabalho noite à dentro, à amizade e carinho.

Aos nossos bolsistas, especialmente **Maria Augusta Lang e Rafael Glufke**... Sem vocês, este projeto jamais teria saído do plano do papel e chegado à realidade. Vocês foram força propulsora, leme e guia desta empreitada. Muito obrigada.

Às nutricionistas **Silvana Paiva e Lúcia Borges**, pela participação fundamental no trabalho.

À **Luani Ferreira**, nossos olhos e ouvidos dentro do setor de oncologia, responsável pela captação dos pacientes, atuando sempre com tato, carinho e muita eficiência.

Às professoras da Faculdade de Nutrição, **Maria Cecília Formoso Assunção e Denise Halpern da Silveira**, pela orientação científica, ajuda e participação, e por todo incentivo que de vocês sempre recebi.

Às nutricionistas do Hospital Escola, **Patrícia, Rosane e Léa**, sempre apoiando e incentivando nosso progresso.

Ao **corpo clínico e funcionários do setor de oncologia do Hospital Escola**, pelo apoio verdadeiro e fundamental a este estudo.

Aos **funcionários do Laboratório *Bio Celeris***, sempre pacientes e atenciosos, especialmente à **Líliam, à Dóris e à Bioquímica Beatris Cademartori**

Aos **professores do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento** por todo o conhecimento transmitido, pela indicação de direção a ser seguida e pelas críticas construtivas que ajudaram a melhorar este trabalho. Agradeço especialmente ao **Prof. Jean Pierre Oses**, pelas orientações e contribuições essenciais nos momentos cruciais deste projeto.

Especial agradecimento ao **PROSUP/CAPES**, pela bolsa de estudos que possibilitou a realização deste mestrado e ao **Laboratório Support** pelo apoio à pesquisa.

SUMÁRIO

PROJETO DE PESQUISA	1
1. Introdução.....	2
2. Revisão de Literatura.....	5
5.1. Critérios de inclusão:	5
5.2. Critérios de exclusão	6
5.3. Seleção dos artigos	6
3. Objetivos.....	22
3.1. Geral.....	22
3.2. Específicos	22
4. Hipóteses.....	23
5. Materiais e Métodos	24
5.1. Delineamento do estudo.....	24
5.2. Tamanho da amostra	24
5.3. Fatores de inclusão e exclusão	24
5.4. Grupos do estudo e procedimentos.....	25
5.5. Instrumentos.....	26
5.6. Variáveis de Interesse	27
5.7. Recursos humanos.....	28
5.8. Logística	28
5.9. Estudo Piloto	30
5.10. Processamento e análise dos dados	30
5.11. Modelo de Análise	30
5.12. Controle de qualidade.....	31
5.13. Aspectos éticos.....	32
5.14. Divulgação dos resultados.....	32
6. Cronograma.....	33
7. Orçamento.....	34
8. Referências	35
ARTIGO.....	39
Resumo	41
Abstract.....	42
Introdução.....	43
Metodologia	45
Resultados.....	48
Discussão	51
Referências Bibliográficas	57
Tabelas.....	60
Figura.....	65
ANEXOS	66
Lista de anexos.....	67
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	68
Avaliação subjetiva global produzida pelo paciente - INICIAL	72
Avaliação subjetiva global produzida pelo paciente - FINAL.....	78
Declaração de não conflito de interesse do Laboratório Support.....	83

PROJETO DE PESQUISA

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO NUTRICIONAL COM ÁCIDO
GRAXO EICOSAPENTAENÓICO NO ESTADO INFLAMATÓRIO
DE PACIENTES COM CÂNCER DE TRATO GASTRINTESTINAL
E DE PULMÃO REALIZANDO QUIMIOTERAPIA**

1. Introdução

O câncer é considerado um importante problema de saúde pública, tanto nos países desenvolvidos, quanto nos países em desenvolvimento, representando cerca de 12% de todas as causas de morte no mundo, segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) (34).

No Brasil, as estimativas para o ano de 2008 e válidas também para o ano de 2009, apontam que ocorrerão 466.730 casos novos de câncer, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA) (35).

O emagrecimento associado à perda de massa magra é um fenômeno observado com frequência nos pacientes com câncer. Tal condição predispõe o paciente a maior risco de infecções, pior resposta aos tratamentos e, conseqüentemente, desfavorece o prognóstico de cura(1).

O paciente oncológico, dependendo de fatores relacionados ao câncer (como tamanho, tipo e localização), desenvolve sistemicamente reações inflamatórias mediadas por secreções do próprio tumor (produção de citocinas pró-inflamatórias e fator indutor de proteólise). Esta reação inflamatória pode ser quantificada pela dosagem sérica de Proteína C Reativa. Quando esta se encontra em níveis iguais ou maiores de 10mg/L, indica que o paciente se encontra em inflamação sistêmica(2-4).

Estudo prévio associa inflamação sistêmica à fadiga e depressão em câncer avançado(5), o que reduz notadamente a capacidade funcional dos indivíduos, que já se encontram em estado de risco nutricional com perda moderada a severa de massa magra.

Devido a esta reação inflamatória, associada com fatores relacionados ao tratamento cirúrgico/medicamentoso e com aspectos psico-emocionais, os pacientes oncológicos entram em sério risco nutricional e grande parte deles sofre importante perda de peso(6), o que acarreta prejuízos como diminuição de massa magra, redução da função imunológica, retardo de cicatrização, menor responsividade ao tratamento quimioterápico, dentre outros.(7)

Sabe-se que até 80% dos pacientes com câncer podem apresentar perda de peso e que perda ponderal de apenas 5% já estaria associada à menor resposta ao tratamento(2). A caquexia é causa direta ou indireta de morte de um terço dos pacientes com câncer.(7)

Além do prejuízo direto ao paciente, esta desnutrição acarreta prejuízos financeiros de montante relevante ao sistema de saúde, seja ele público ou privado, uma vez que este enfermo terá maior tempo de internação e maior gasto com medicações (tanto para o tratamento oncológico como para complicações oportunistas).(7)

Assim sendo, algumas terapias têm sido propostas na tentativa de reverter o catabolismo desses pacientes por meio da atenuação da resposta inflamatória, observada em grande parte dos pacientes com câncer e caquexia. Entre elas, a suplementação com ácidos graxos da família ômega-3, notadamente o ácido graxo Eicosapentaenóico (EPA), pode representar uma estratégia na redução da formação das citocinas pró-inflamatórias(2, 4, 8, 9).

A suplementação de pacientes oncológicos com fórmulas ricas em calorias e proteínas contendo EPA em dosagem igual ou superior a 2g/dia tem mostrado efeitos significativos na melhora do estado nutricional do paciente, que se debilita devido ao hipercatabolismo induzido pelo tumor. Dentre estes

efeitos, pode-se destacar promoção de ganho de peso e de massa magra, aumento da força física, melhora do nível de atividade física, melhora da qualidade de vida, melhora do apetite e melhora da ingestão calórica e protéica(10-15). Todos estes efeitos são atribuídos à modulação da inflamação, através da redução da formação de mediadores celulares pró-inflamatórios na cascata inflamatória, obtida a partir da competição do EPA com o ácido araquidônico nesta rota metabólica(1, 2, 4, 10, 16-18).

Ensaio clínico já realizado com suplementação de EPA em pacientes oncológicos demonstram uma tendência à estabilização da inflamação(11, 14, 15, 17). A maioria dos estudos, porém, realizou intervenção com cerca de oito semanas de duração. Sendo este um tratamento de custo relativamente elevado, tanto para o paciente privado quanto para os serviços de saúde, seria interessante concentrar esta intervenção em um período de tempo mais curto, desde que se mantivessem os bons resultados obtidos.

Assim sendo, este trabalho visará detectar e quantificar variação nas taxas séricas do mediador inflamatório Proteína C Reativa (PCR) em pacientes oncológicos realizando quimioterapia no Hospital Escola da Universidade Federal de Pelotas (UFPEL), após suplementação diária por quatro semanas com fórmula oral hipercalórica e hiperprotéica com Ácido Eicosapentaenóico (2g/dia de EPA).

2. Revisão de Literatura

A revisão de literatura consistirá na busca de artigos científicos nacionais e estrangeiros que se mostrem relevantes ao tema.

Diversas estratégias de buscas foram e serão utilizadas ao longo da pesquisa, utilizando os seguintes descritores:

- Cancer OR neoplasia
- Cachexia
- C reactive protein
- Eicosapentaenoic

Os artigos foram pesquisados nas seguintes bases de dados:

- Pubmed
- Lilacs
- Scielo
- Google Acadêmico

A pesquisa também buscou informações nos sites dos seguintes órgãos:

- World Health Organization (WHO)
- Ministério da Saúde – Brasil
- Instituto Nacional do Câncer (INCA)

A busca de artigos também foi feita através de checagem de referências dos artigos consultados.

5.1. Critérios de inclusão:

Foram incluídos artigos sobre câncer, com ênfase na resposta inflamatória e estado nutricional de pacientes adultos.

Os limites utilizados para a busca de artigos foram: adultos com idade superior a 18 anos, pesquisas feitas com seres humanos e artigos em inglês, português, italiano e espanhol.

5.2. Critérios de exclusão

- Artigos em outras línguas que não português, inglês, italiano e espanhol;
- Artigos que não se mostrem relevantes ao tema.

5.3. Seleção dos artigos

Segue, resumidamente no quadro 1, a descrição do processo de seleção dos artigos da revisão.

Quadro 1 – Resumos encontrados e selecionados na pesquisada.

DESCRITORES UTILIZADOS	RESUMOS ENCONTRADOS	RESUMOS SELECIONADOS	NÃO REPETIDOS
Cancer OR neoplasia X Cachexia	74	17 (5 revisões)	17 (5 revisões)
Cancer OR neoplasia X C Reactive Protein	80	8	5
Cancer OR neoplasia X Eicosapentaenoic	11	3	0
Cachexia X C Reactive Protein	8	3	0
Cachexia X Eicosapentaenoic	4	3	0
C Reactive Protein X Eicosapentaenoic	5	1	1
Todos descritores (estratégia utilizada no Google Acadêmico devido ao número muito grande de artigos)	249	17 (9 revisões)	16 (9 revisões)
TOTAL	431	52 (14 revisões)	39 (14 revisões)

Após leitura detalhada dos artigos selecionados, 28 destes foram eleitos para compor a revisão de literatura inicial, cujos detalhes seguem nos quadros 2, 3 e 4.

Quadro 2 – Resumo dos artigos de revisão bibliográfica selecionados.

Autor / País/Ano/ Revista	Fatores estudados	Resultados	Observações
LELBACH, A. et al Hungria 2007 Med Sci Monit	Caquexia oncológica	<ul style="list-style-type: none"> - A caquexia é a manifestação mais comum em doenças malignas avançadas e é reconhecida como sinal de mau prognóstico. - inclui perda de peso progressiva, anorexia, astenia e anemia. - O grau de caquexia é inversamente proporcional ao tempo de sobrevida do paciente. - Sem mecanismos estabelecidos, porém marcado por severas alterações no metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídios. - A grande perda de peso se deve à associação entre diminuição da ingestão alimentar e aumento do gasto energético. - Alterações metabólicas: relativa intolerância à glicose e resistência à insulina, com aumento da atividade do ciclo de Cori. <p>Alterações na síntese e no consumo de proteínas.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Proteínas de resposta de fase aguda presente na maioria dos pacientes com doença maligna progressiva - Grande participação das citocinas pró-inflamatórias nos eventos caquéticos. 	
COLOMER, R. et al Espanha 2007 British Journal of Nutrition	Ácidos graxos ômega 3 (notadamente EPA e DHA), câncer e caquexia. Recomendações de uso dos ômega 3 em câncer.	<ul style="list-style-type: none"> - Suplementação oral com ácidos graxos ômega 3 beneficia pacientes com câncer avançado e perda de peso, e é indicada em tumores do trato digestivo superior e pâncreas. - As vantagens observadas foram: aumento de peso e de apetite, aumento de qualidade de vida e redução de morbidade pós-operatória. - Não há um padrão definido de combinação de diferentes ômega 3, e é recomendado administrar >1,5g/dia. - Melhor tolerância é obtida administrando fórmulas com baixo teor de gordura total, por um período de pelo menos 8 semanas. 	Revisão sistemática de ensaios clínicos ou estudos observacionais prospectivos. 17 estudos selecionados (oito considerados de alta qualidade).

Autor / País/Ano/ Revista	Fatores estudados	Resultados	Observações
PLANAS, M. et al Espanha 2006 Nutrición Hospitalaria	Suporte nutricional em caquexia oncológica	<ul style="list-style-type: none"> - Condutas nutricionais tradicionais não são efetivas na reversão da caquexia oncológica, devendo enfatizar os processos patológicos que a provocam. - Uso de suplementação traz aumento na ingestão total de nutrientes, podendo ajudar no ganho de peso ou reduzir a perda do mesmo (necessidade de mais estudos aleatorizados com diferentes tipos de tumores e de tratamentos antineoplásicos). - Apesar dos poucos dados disponíveis, os resultados de estudos com suplementação com EPA em doses mínimas de 2g/dia têm sido promissores. Além de aumentar aporte calórico e protéico para cobrir as necessidades do hospedeiro e do tumor, contribuem para reverter as anormalidades metabólicas associadas à caquexia oncológica. 	<ul style="list-style-type: none"> - Escassez de estudos bem desenhados enfocando intervenção nutricional em pacientes oncológicos. - Os estudos existentes, enfocam o aumento de ingestão calórica e protéica através de suplementos, melhoria porém que tem curta duração. - Resultados existentes ou são muito parecidos nos grupos intervenção e controle ou são confusos pela heterogeneidade dos pacientes, dos tipos de câncer e pela falta de informação quanto à presença ou não de edema.
GARCÍA-LUNA, P. et al Espanha 2006 Nutrición Hospitalaria	Caquexia oncológica (causas e impactos clínico).	<ul style="list-style-type: none"> - A caquexia é causa direta ou indireta de morte de um terço dos pacientes com câncer. - As causas são relacionadas com o tumor, com o paciente ou com os tratamentos, compreendendo quatro grandes mecanismos: <ul style="list-style-type: none"> . Menor aporte de energia e nutrientes . Alterações na ingestão e/ou absorção de nutrientes . Aumento das necessidades . Alterações metabólicas - Quanto mais tratamentos são associados contra o tumor (radioterapia, quimioterapia e cirurgia) maior é a presença e a gravidade da desnutrição. Esta, por sua vez, diminui a resposta do paciente ao tratamento. - Sempre associada com grande perda de massa muscular, o que compromete funcionalidade e qualidade de vida do paciente - Desnutrição traz mais complicações pós-operatórias, debilidade imunológica, retardo de cicatrização, dentre outros, o que aumenta a permanência e os custos de internação. 	

Autor / País/Ano/ Revista	Fatores estudados	Resultados	Observações
ARGILÉS, M. et al Espanha 2006 Nutrición Hospitalaria	Fisiopatologia da caquexia oncológica.	<ul style="list-style-type: none"> - Paciente oncológico tem sensação de saciedade precoce e diminuição do apetite, o que pode derivar do próprio tratamento (quimio ou radioterapia), que podem ter como efeitos colaterais náuseas e vômitos em diferentes graus. - Podem contribuir alterações de paladar e olfato, bem como fatores psicológicos. O próprio tumor, quando no hipotálamo ou no trato gastrintestinal pode ser a causa da falta de apetite. - O maior fator para o emagrecimento do paciente oncológico são as alterações metabólicas causadas pelas diferentes fatores secretados tanto pelo tumor como pelo próprio hospedeiro em resposta a presença do câncer (principalmente Fator de Necrose Tumoral - TNF). - A anorexia parece ser mais um efeito do que a causa da caquexia, visto que a diminuição da ingestão pode ser manifestar depois do início da perda de peso. A redução da alimentação vem a agravar o quadro de desnutrição, levando à caquexia que pode resultar na morte do paciente. 	
GARÓFOLO, A. et al Brasil – São Paulo 2006 Revista de Nutrição	Atuação dos Ácidos Graxos na resposta inflamatória.	<ul style="list-style-type: none"> - Há resultados apontando para o benefício em determinadas patologias (câncer, artrite reumatóide, entre outras) da prescrição dos ácidos graxos poliinsaturados, porém é necessário o aumento concomitante da ingestão de anti-oxidantes (alfa-tocoferol) para estabilizar as membranas plasmáticas, devido ao excesso de ligas duplas. - Monitoramento em indivíduos que recebam suplementação superior a 3g/dia de óleo de peixe. - uso criterioso em pacientes graves por se tratar de um imunossupressor - Aponta a necessidade de mais ensaios clínicos para testar a eficiência do ômega-3 em pacientes oncológicos, com melhora de prognóstico. 	

Autor / País/Ano/ Revista	Fatores estudados	Resultados	Observações
DEANS, C. et al 2005 UK Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care	Inflamação sistêmica, caquexia e prognóstico de pacientes oncológicos.	<ul style="list-style-type: none"> - Caquexia permanece causa importante de morbidade e de mortalidade em pacientes oncológicos, sendo de causa multifatorial, porém de mecanismo obscuro. - Estudos sugerem importante ligação entre caquexia e inflamação. - Inflamação sistêmica foi encontrada associada com várias malignidades, e tem sido correlacionada com perda de peso, hipermetabolismo, anorexia e mau prognóstico. - Tratamentos como óleo de peixe (rico em EPA), anticorpos monoclonais e antiinflamatórios não esteróides têm sido utilizados para atenuar a inflamação e auxiliar na recuperação de peso. - Terapias mais promissoras para combater a caquexia se concentram no uso de EPA e em inibidores da ciclo-oxigenase 2. 	
WINKLER, M. UK 2004 Topics in Clinical Nutrition	Caquexia oncológica e composição corporal.	<ul style="list-style-type: none"> - Caquexia traz severa perda de massa magra. - Várias estratégias farmacológicas e nutricionais conseguem trazer estabilização/recuperação de peso, mas sem acréscimo significativo de massa magra. - Parecem ser necessárias estratégias multimodais, incluindo atividade física, para promoção de ganho de peso e de massa magra em pacientes com caquexia oncológica. 	

Autor / País/Ano/ Revista	Fatores estudados	Resultados	Observações
GUIMARÃES, G. Brasil – São Paulo 2002 Acta Oncológica Brasileira	Nutrição e câncer	<ul style="list-style-type: none"> - Má-nutrição é a principal causa de morte em câncer. - A desnutrição protéico-calórica acarreta diminuição da qualidade de vida, da sobrevida e da tolerância ao tratamento. - A caquexia oncológica caracteriza-se por anorexia, disfunção imune, diminuição da massa muscular e enormes alterações metabólicas. - Avaliação nutricional para identificação precoce destes pacientes, seu grau de desnutrição e da resposta ao tratamento. - Intervenções nutricionais instituídas tão logo haja identificação do risco nutricional. 	
BARBER, M. UK 2002 Nutrition in Clinical Practice	Caquexia oncológica	<ul style="list-style-type: none"> - Caquexia em pacientes oncológicos é a maior causa de morbidade e mortalidade, e parece ser uma faceta da resposta inflamatória à injúria. - As intervenções mais promissoras parecem depender da modulação da inflamação, incluindo drogas antiinflamatórias não-esteróides e preparações a base de óleo de peixe (rico em EPA). - Supressão da inflamação parece permitir que a nutrição tenha um efeito anabólico, resultando em ganho de massa magra com potencial aumento do tempo de sobrevida e de qualidade de vida. 	
BARBER, M. UK 2001 Nutrition	Caquexia e seu tratamento com EPA	<ul style="list-style-type: none"> - Intervenções que ignoram o caráter inflamatório da caquexia oncológica não têm apresentado sucesso. - Intervenções mais promissoras giram em torno de antiinflamatório não-esteróides e óleo de peixe. - Suplementos nutricionais com EPA parecem reverter a perda de peso, com possível ganho de massa magra e capacidade funcional. 	<ul style="list-style-type: none"> - Ênfase em estudos realizados pelo grupo de pesquisa ao qual o autor pertence, nos últimos 10 anos. - Pacientes com câncer de pâncreas avançado.

Autor / País/Ano/ Revista	Fatores estudados	Resultados	Observações
YOUNES, R. et al Brasil – São Paulo 2000 Rev.Hosp.Clin. Fac.Med.S. Paulo	Caquexia oncológica	<ul style="list-style-type: none"> - O paciente oncológico sofre alterações metabólicas induzidas pelo tumor e outras secundárias à má nutrição, culminando em processo inflamatório e caquexia. - Suporte nutricional pode reverter alguns, mas não todos os fatores causadores da caquexia. - Terapia nutricional intensiva deve ser utilizada tão logo diagnosticado risco nutricional. 	
ROSS, J. et al UK 1999 Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care	Efeitos anti-catabólicos do EPA.	<ul style="list-style-type: none"> - EPA é capaz de modular resposta inflamatória através de competição com o ácido araquidônico nas membranas celulares. - A modulação da cascata inflamatória reduz o processo de catabolismo, permitindo aproveitamento de nutrientes para anabolismo. - Efeitos em ganho de peso, aumento de massa magra, aumento de qualidade de vida e de funcionabilidade. 	
TISDALE, M. UK 1998 Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care	Caquexia oncológica	<ul style="list-style-type: none"> - Determinante participação das citocinas pró-inflamatórias no processo caquético. - Melhores respostas com antiinflamatórios não-esteróides (Ibuprofeno), seguidos do tratamento com EPA. 	- pacientes com câncer de pâncreas e de pulmão (não-pequenas células)

Quadro 3 – Resumo dos estudos transversais selecionados.

Autor / País/ Ano/ Revista	Amostra	Fatores estudados	Resultados	Observações
BROWN, D. et al UK 2007 Journal of Clinical Pathology	50 pacientes com câncer e 13 controles saudáveis	Relacionar o GPS - <i>Glasgow Prognostic Score</i> (albumina <35g/l = 1 e PCR >10mg/l = 1, combinados de forma a obter um score de 0 (normal) e 1 ou 2 (anormal)) e bioquímica sanguínea em pacientes com avançado câncer de pulmão e gastrintestinal.	<ul style="list-style-type: none"> - GPS foi normal em todos os controles saudáveis, mas anormal em 78% do grupo com câncer. - O grupo com câncer teve redução média de 22% na hemoglobina e aumento médio de 130% na lactato desidrogenase em relação ao grupo saudável (p=0,05). - Ativação crônica da resposta inflamatória sistêmica no câncer foi associada com aumento de gama-glutamil transferase e fosfatase alcalina em pacientes com câncer de pulmão e gastrintestinal avançados. 	O artigo não traz o poder estatístico nem menção ao cálculo de tamanho da amostra (50 pacientes oncológicos e 13 controles saudáveis).
HUTTON, J. et al Canadá 2006 American Journal of Clinical Nutrition	151 pacientes com cancer avançado.	Caracterizar o consumo alimentar de pacientes com câncer avançado, através de um diário alimentar de 3 dias.	<ul style="list-style-type: none"> - Grandes variações de consumo energético (4-53Kcal/Kg) e protéico (0,2-2,7g/Kg) foram observados. - Mesmo os indivíduos com maiores ingestão apresentaram história recente de perda de peso, demonstrando dieta inadequada para manutenção. - Baixas ingestões e alto risco de perda de peso foram associados a perfis dietéticos com pouca variedade e, raramente, com alta proporção de líquidos. 	- Foi checado o registro de óbito dos pacientes após o estudo. O questionário foi realizado em média 8 meses (DP±7) antes da morte dos indivíduos.

Autor / País/ Ano/ Revista	Amostra	Fatores estudados	Resultados	Observações
FERRUCCI L. et al USA 2006 Journal of Clinical Endocrinology and	1123 pessoas entre 20 e 98 anos.	Relação entre a concentração relativa de ácidos graxos no plasma e níveis de marcadores inflamatórios.	<ul style="list-style-type: none"> - Níveis de ácidos graxos poliinsaturados, principalmente ômega 3, foram independentemente associados com menores níveis de marcadores pró-inflamatórios (IL6, IL1, TNF, Proteína C reativa) e maiores níveis de marcadores anti-inflamatórios (IL6 r solúvel, IL10, TGF), independente de fatores de confusão. - Os achados suportam a idéia que ácidos graxos ômega 3 podem beneficiar pacientes afetados por doenças caracterizadas por atividade inflamatória. 	<ul style="list-style-type: none"> - Análise ajustada para idade, sexo e principais confusores. - Amostra de base populacional.
BROWN, D. et al UK 2005 Câncer	38 pacientes com carcinoma localmente avançado ou metastático de pulmão e 15 controles com idade e gênero emparelhados	Associação do nível de fadiga (<i>Therapy Fatigue Scale</i> , agrupados em tercís) com concentrações de hemoglobina, proteína C reativa, contagem de células brancas sangüíneas e composição corporal.	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes com câncer tinham mais fadiga do que os controles ($p < 0,001$). Eles também pesaram menos e tiveram menores níveis de hemoglobina. - Pacientes oncológicos apresentaram proteína C reativa aumentada em relação aos controles ($p < 0,01$) e menor tempo fora da cadeira/cama, com escore de <i>performance</i> menor do que pessoas saudáveis. 	
WIGMORE, S. et al UK 2000 British Journal of Surgery	55 pacientes oncológicos	<ul style="list-style-type: none"> - Diferença de excreção urinária de PIF (fator indutor de proteólise) em pacientes com e sem perda de peso. - Relação entre excreção de PIF e taxas séricas de proteína C reativa. 	<ul style="list-style-type: none"> - PIF detectado na urina de 80% dos pacientes, cuja perda de peso era significativamente maior do que nos pacientes que não excretaram PIF. - Nenhuma associação foi evidente entre excreção de PIF e taxas séricas de proteína C reativa. - A acelerada perda de peso associada ao PIF parece ser independente da resposta de fase aguda. 	<ul style="list-style-type: none"> - pacientes com tumor de cabeça de pâncreas.

Quadro 4 – Resumos dos estudos longitudinais selecionados

Autor / País/ Ano/ Revista	Amostra/ perdas	Fatores estudados	Resultados	Observações
<p>READ, J. et al Austrália 2007 Support Care Cancer</p>	<p>inicial = 23 pacientes com câncer colo-retal avanzado. - Perdas: · 3 a três semanas; · 8 a nove semanas. n final: 12 pacientes</p>	<p>Peso, Índice de Massa Corporal (IMC), composição corporal, Proteína C reativa, qualidade de vida, ingestão dietética, níveis plasmáticos de EPA e de citocinas. Aferições no início, em três e em nove semanas.</p>	<p>- A média de consumo de suplemento foi de 408ml (foram recebidos 480ml/dia). - Aumento na média de peso (2,5Kg na 3ª semana – p=0,03), manutenção de massa magra. - Ingestão de proteína (p=0,003) e energia (p=0,02) tiveram significativa redução após o início da quimioterapia. - Suplementação aumentou ingestão de energia (p=0,03), com manutenção dos escores de qualidade de vida. - PCR teve aumento médio de 14.9mg/L às três semanas (p=0,004), mas regrediram ao <i>baseline</i> às nove semanas.</p>	<p>- Ensaio clínico - sem grupo controle - não relata o poder estatístico</p>
<p>FEARON, K. et al UK 2006 American Society of Clinical Oncology</p>	<p>518 pacientes com câncer avanzado de pulmão ou gastrintestin al com perda de peso.</p>	<p>Efeitos da suplementação com EPA no peso e na massa magra de pacientes em caquexia oncológica. - 3 grupos: · .2g de EPA (n=175) perdas em 8 semanas: 87 · .4g de EPA (n=172) perdas em 8 semanas: 81 · Placebo (n=171) perdas em 8 semanas: 80 - Pacientes avaliados em 4 e em 8 semanas.</p>	<p>- Média de perda de peso no <i>baseline</i> (n=518) era de 18%. - Após 8 semanas de intervenção, tanto análise por intenção de tratar quanto por protocolo não revelaram aumento estatisticamente significante em sobrevivência, peso ou outra variável nutricional. - Em relação ao grupo placebo, a média de ganho de peso foi de 1,2Kg (IC95%, 0 a 2.3Kg) no grupo com 2g EPA e de 0,3Kg (IC95%, -0,9 a 1,5Kg) com 4g de EPA.</p>	<p>- Ensaio clínico multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado, com placebo. - perdas bem caracterizadas.</p>

Autor / País/ Ano/ Revista	Amostra/ perdas	Fatores estudados	Resultados	Observações
FEARON, K. et al U.K. 2006 American Journal of Clinical Nutrition	170 pacientes com câncer pancreático avanzado, com perda de peso maior ou igual a 5%. - Perda ao fim da análise de sobrevivência (6 meses): 22 pacientes (18,9%)	Estado nutricional, funcional, escores de <i>performance</i> , estado de saúde e qualidade de vida. Seguimento de 6 meses com registro de sobrevivência. - Dois grupos: menos de 2 fatores e grupo com 2 ou mais fatores (são 3 no total: perda de peso $\geq 10\%$, baixo consumo alimentar ≤ 1500 Kcal/dia e inflamação sistêmica PCR ≥ 10 mg/L).	- perda de peso isolada não define uma população que difere em aspectos funcionais, de qualidade de vida ou estado de saúde, mas apenas diferem em aspectos objetivos de função física. - O perfil com mais de 2 fatores identificou tanto reduções de função subjetivas quanto objetivas. - Exceto a perda de peso isolada, todos os fatores, em conjunto ou isoladamente, tiveram relação com pior prognóstico ($p=0,01$). - Análise do subgrupo de 3 fatores, mostrou que estes estão associados significativamente com pior prognóstico em câncer localizado (razão de risco=4,9 $p=0,001$), mas não em doença metastática.	- Estudo observacional - sem grupo controle - as perdas não estão caracterizadas
FOULADIUN, M. et al Suécia 2005 Cancer	311 pacientes de 68 anos (± 3 anos)	- Tempo decorrido para mudanças de composição corporal global e de distribuição regional de gordura e massa magra em pacientes oncológicos. - Consumo alimentar e gasto energético. - Hormônios e marcadores sanguíneos.	- Perda de peso acompanhada de perda de gordura primeiramente do tronco, seguida de perda tecidual das pernas e dos braços. - Massa magra foi perdida dos braços, enquanto aumentava nas pernas e no tronco, concomitantemente com decréscimo da albumina sérica e aumento de proteína C reativa. Aumento do gasto energético. - Níveis séricos de albumina, gordura corporal total e consumo calórico foram preditores de sobrevivência, mas não a massa magra. - Consumo de gorduras e carboidratos foi mais importante que o consumo proteico para prever sobrevivência.	- Estudo longitudinal observacional. - Pacientes em cuidados paliativos com diagnóstico de tumores gastrintestinais sólidos, durante 4 a 62 meses de acompanhamento.

Autor / País/ Ano/ Revista	Amostra/ perdas	Fatores estudados	Resultados	Observações
BARBER, M. et al UK 2004 Portland Press London	8 pacientes com câncer de pâncreas.	<ul style="list-style-type: none"> - Efeitos da suplementação com EPA na síntese hepática de albumina e fibrinogênio. - Atuação sobre a caquexia oncológica. - Intervenção de 3 semanas com suplemento hipercalórico hiperprotéico com 2g/dia de EPA. 	<ul style="list-style-type: none"> - No <i>baseline</i> todos pacientes apresentavam perda de peso (média de 2,4Kg/mês). Após 3 semanas de intervenção os pacientes estabilizaram o peso (mudança média +1Kg; p=0,01). - A síntese hepática de albumina aumentou e a de fibrinogênio diminuiu (p=0,01), a que o autor atribui o anabolismo observado nos pacientes. 	<ul style="list-style-type: none"> - Ensaio clínico - Não informa o poder estatístico do estudo. - Apresenta o n reduzido e a falta de grupo controle como limitações, impetradas por falta de verba para o estudo.
BURNS, C. et al USA 2004 Cancer	43 pacientes com perda de peso ≥ 2% no último mês. Perdas: 7 pacientes	Eficácia de suplementação com cápsulas com alta dose de óleo de peixe. Peso corporal, score de qualidade de vida, tolerância ao gastrintestinal suplemento.	<ul style="list-style-type: none"> - Dentre 36 pacientes que toleraram ingerir ao menor 1 cápsula por dia e não tiveram edema, houve mudança no peso corporal variando de -6,2Kg a +3,5Kg. - 24 pacientes tiveram estabilização do peso (ganho ≤5% ou perda <5%) - Grande variação de tolerância à suplementação, com 28% dos pacientes relatando náuseas. - Houve correlação entre tempo recebendo as cápsulas e ganho de peso. - Pacientes que ganharam peso tiveram escores superiores de qualidade de vida 	<ul style="list-style-type: none"> - Ensaio clínico - perdas por intolerância ao suplemento e por formação de edema, impedindo adequada pesagem.

Autor / País/ Ano/ Revista	Amostra/ perdas	Fatores estudados	Resultados	Observações
FEARON, K. et al UK 2003 Gut Journal	200 pacientes (95 exposição e 105 controle)	Efeito de suplemento hipercaleórico e hiperprotéico enriquecido com ômega 3 x suplemento isocalórico e isoprotéico sobre perda de peso e massa magra, ingestão dietética e qualidade de vida na caquexia oncológica.	<ul style="list-style-type: none"> - Após oito semanas de intervenção, em ambos os grupos os pacientes pararam de perder peso e massa magra. - O grupo intervenção mostrou efeito dose resposta quanto ao consumo de seu suplemento e o ganho de peso ($r=0.50$ $p<0,001$) e aumento de massa magra ($r=0.33$ $p=0,036$). Estas correlações não foram estatisticamente significantes no grupo controle. - A relação entre consumo de suplemento e mudança no índice de massa magra foi significativamente diferente entre os grupos intervenção e controle ($p=0,043$). - Ganho de peso foi associado a aumento de qualidade de vida ($p<0,01$) apenas no grupo intervenção. 	<ul style="list-style-type: none"> - Ensaio clínico multicêntrico, randomizado e duplo cego.
WIGMORE, S. et al UK 2000 Nutrition and Cancer	26 pacientes	<ul style="list-style-type: none"> - Aceitabilidade e efeitos de suplementação oral com EPA puro (cápsulas) em pacientes com perda de peso, com câncer de pâncreas avançado. - Dose inicial de 1g de EPA/dia aumentando até 6g/dia após quatro semanas, mantendo a dose até 12 semanas. - Pacientes avaliados antes de receber EPA e após 4, 8 e 12 semanas. 	<ul style="list-style-type: none"> - 5 pacientes apresentaram efeitos adversos possivelmente atribuídos ao EPA. Os demais tiveram boa tolerância. - No <i>baseline</i>, média de perda de peso de 2Kg/mês. Após 4 semanas, média de ganho de peso de 0,5Kg ($p=0,0009$), e esta estabilização persistiu após as 12 semanas. - Água corporal total, proteínas de fase aguda, ingestão nutricional e <i>performance status</i> permaneceram estáveis. 	<ul style="list-style-type: none"> - Ensaio clínico - Não descreve se houve perdas de seguimento.

Autor / País/ Ano/ Revista	Amostra/ perdas	Fatores estudados	Resultados	Observações
BARBER, M. et al UK 1999 Human Nutrition and Metabolism	42 (18 no grupo intervenção e 18 no grupo controle, sem EPA. Mais 6 controles adicionais saudáveis).	- Efeitos da suplementação nutricional com EPA na progressão da resposta de fase aguda em pacientes com câncer de pâncreas avançado, apresentando perda de peso. - Intervenção de 3 semanas.	<ul style="list-style-type: none"> - No grupo suplementado com EPA, a única alteração significativa nas proteínas de fase aguda foi aumento na transferrina. - No grupo sem EPA, houve significativa diminuição em albumina, transferrina e pré-albumina, e um significativo aumento nas taxas de proteína C reativa. - Conclusão: pacientes não tratados tem progressão da resposta inflamatória, enquanto pacientes que recebem EPA tendem a estabilizar o processo inflamatório. 	<ul style="list-style-type: none"> - Ensaio clínico - Não informa o poder estatístico do estudo, nem cálculo de tamanho de amostra.

Em síntese, pode-se depreender da literatura que a caquexia está presente na maioria dos pacientes oncológicos e é responsável por até um terço dos óbitos nestes indivíduos. A caquexia tem caráter multifatorial, com importante participação das citocinas pró-inflamatórias. Logo, para o tratamento desta condição, é necessário que haja modulação da resposta inflamatória induzida pelo tumor e, para tanto, o uso do EPA tem se mostrado uma das terapias mais promissoras.

A Proteína C Reativa é um marcador sérico de inflamação sistêmica (PCR \geq 10mg/L), estando aumentada na maioria dos pacientes com câncer. O estado inflamatório sistêmico tem sido associado a pior prognóstico, perda de qualidade de vida e de capacidade funcional. Indivíduos saudáveis com maiores níveis séricos de ácidos graxos poliinsaturados ômega 3 apresentam menos marcadores sangüíneos pró-inflamatórios e mais marcadores anti-inflamatórios, o que suporta a idéia que estes ácidos graxos ômega 3 podem beneficiar pacientes afetados por doenças caracterizadas por atividade inflamatória exacerbada, como o câncer.

Estudos longitudinais realizados, com intervenções durando entre três e doze semanas, mostram resultados promissores em termos de estabilização e até recuperação das perdas de peso e massa magra, bem como de melhora do perfil inflamatório quando em comparação com indivíduos que não receberam suplementação com EPA.

3. Objetivos

3.1. Geral

- Verificar o efeito de intervenção nutricional especializada com EPA na modulação da resposta inflamatória de pacientes portadores de neoplasias de trato gastrintestinal e de pulmão, submetidos pela primeira vez à quimioterapia.

3.2. Específicos

- Avaliar a variação da resposta inflamatória, medida pela proteína C reativa, após o uso de um suplemento nutricional enriquecido com EPA.
- Verificar se há diferença no estado inflamatório de acordo com o tipo de tumor e sua resposta à administração de EPA por quatro semanas.

4. Hipóteses

- O uso de um suplemento nutricional enriquecido com EPA durante quatro semanas promove modulação da resposta inflamatória, com diminuição dos níveis séricos de proteína C reativa.
- Pacientes com câncer de pulmão têm maiores taxas prévias de proteína C reativa e estas têm menor decréscimo com o uso de EPA.

5. Materiais e Métodos

5.1. Delineamento do estudo

Ensaio clínico randomizado, controlado e cego, realizado no Serviço de Quimioterapia no Hospital Escola UFPEL/FAU, cujo atendimento é feito integralmente através do Sistema Único de Saúde (SUS).

Este estudo faz parte de um ensaio clínico maior, que abordará outros desfechos, tais como avaliação do estado nutricional, qualidade de vida e variação do ângulo de fase da bioimpedância após uma intervenção nutricional.

5.2. Tamanho da amostra

Para o estudo principal, determinou-se que o acompanhamento de 140 pacientes (70 em cada grupo) possibilitará detectar uma redução de cerca de 20% na prevalência de desnutrição (de 60% para 40%) no grupo intervenção, com um nível de confiança de 95% e poder de 80%.

Para o presente estudo, não há dados disponíveis na literatura que possibilitem o cálculo de tamanho de amostra. Portanto, o cálculo do poder será feito retrospectivamente.

5.3. Fatores de inclusão e exclusão

Todos os pacientes maiores de 18 anos, portadores de neoplasia do trato gastrointestinal e de pulmão, iniciando o tratamento quimioterápico pela primeira vez, serão considerados elegíveis.

Serão excluídos pacientes portadores de insuficiência renal grave, hepatopatia descompensada (com ascite e encefalopatia) ou outra situação que contra-indique o uso de dieta hiperprotéica. Também serão excluídos os pacientes que, por critério de gravidade, tenham indicação de início imediato da

quimioterapia. Portadores de marca-passo também serão excluídos, pela impossibilidade de se realizar bioimpedância nos mesmos.

5.4. Grupos do estudo e procedimentos

Os pacientes oncológicos encaminhados para tratamento quimioterápico no Hospital da FAU que preencherem os critérios de inclusão serão convidados a participar do estudo durante a primeira consulta médica, caso preencham os demais critérios de elegibilidade avaliados pelo oncologista.

Após concordância quanto à participação e preenchimento do termo de consentimento informado, os pacientes serão encaminhados à consulta com uma nutricionista. Neste momento, será realizada a avaliação inicial do paciente, segundo questionários padronizados (em anexo), abordando aspectos demográficos e socioeconômicos. Também será realizada a Avaliação Nutricional Subjetiva Produzida Pelo Paciente, segundo Detzky(19), versão adaptada para pacientes oncológicos por Ottery(20) (em anexo).

Durante a consulta, os pacientes realizarão bioimpedância elétrica(21) e serão encaminhados para a realização dos exames laboratoriais: hemograma, albumina sérica e PCR.

Após a avaliação inicial, o paciente irá receber um entre dois tipos de suplementos nutricionais, distribuídos através de randomização, sem conhecimento por parte do nutricionista sobre qual paciente receberá qual tipo de suplemento. Os suplementos nutricionais são:

- Grupo controle: Fornecimento de suplemento nutricional padrão (hipercalórico hiperprotéico) durante quatro semanas. Uso de dois frascos por dia, fornecendo 600Kcal e 24g de proteína.

- Grupo intervenção: Fornecimento de suplemento nutricional especializado para paciente oncológico (hipercalórico hiperprotéico, enriquecida com EPA) durante quatro semanas. Uso de três frascos por dia, fornecendo 600Kcal, 33g de proteína e 2,2g de EPA.

Será entregue, neste primeiro momento, suplemento nutricional para três dias de tratamento. O paciente será orientado a tomar sua suplementação diariamente, fora do horário das refeições, nos três dias que antecederem à primeira aplicação de quimioterapia.

Durante a primeira sessão de quimioterapia o paciente receberá suplemento suficiente para completar seu tratamento, ou seja, para mais 25 dias.

Para verificar a adesão ao tratamento, a equipe da pesquisa fará contato telefônico com o paciente por duas vezes ao longo da intervenção, que terá duração total de 28 dias.

Após as quatro semanas de tratamento, o paciente terá sua avaliação final realizada através da repetição dos questionários, da Avaliação Subjetiva Global, antropometria, bioimpedância e exames bioquímicos.

5.5. Instrumentos

Na primeira consulta, serão coletadas informações demográficas e socioeconômicas, segundo questionário padronizado. Neste momento, também serão realizadas as seguintes avaliações:

- **Peso**: aferido em balança Filizola digital modelo PL 150, com capacidade de 150 kg e precisão de 100 g.

- Avaliação Subjetiva Global Produzida Pelo Paciente (ASG PPP): realizada utilizando questionário padronizado segundo Ottery(20).
- Bioimpedância elétrica, realizada com instrumento BIA Quantum (RJL Systems), com frequência de 50 kHz, segundo técnica padronizada(21). Serão obtidos 3 valores de resistência e de reactância, para cálculo de média que será utilizada para posterior estimativa de composição corporal (percentual de água, massa magra e gordura corporal), utilizando o programa Cyprus (RJL Systems).
- Exames bioquímicos: hemograma, albumina sérica e proteína C reativa.

5.6. Variáveis de Interesse

As variáveis independentes a serem estudadas serão:

- Demográficas: gênero, idade em anos e cor da pele;
- Socioeconômicas: escolaridade, nível econômico segundo Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP), 2008;
- Antropométricas: peso e altura atual;
- Estado nutricional segundo avaliação nutricional subjetiva;
- Composição corporal (percentuais de massa magra e gordura);
- Consumo do suplemento especializado ou padrão;
- Tipo e estadiamento do tumor.

A variável dependente a ser estudada será:

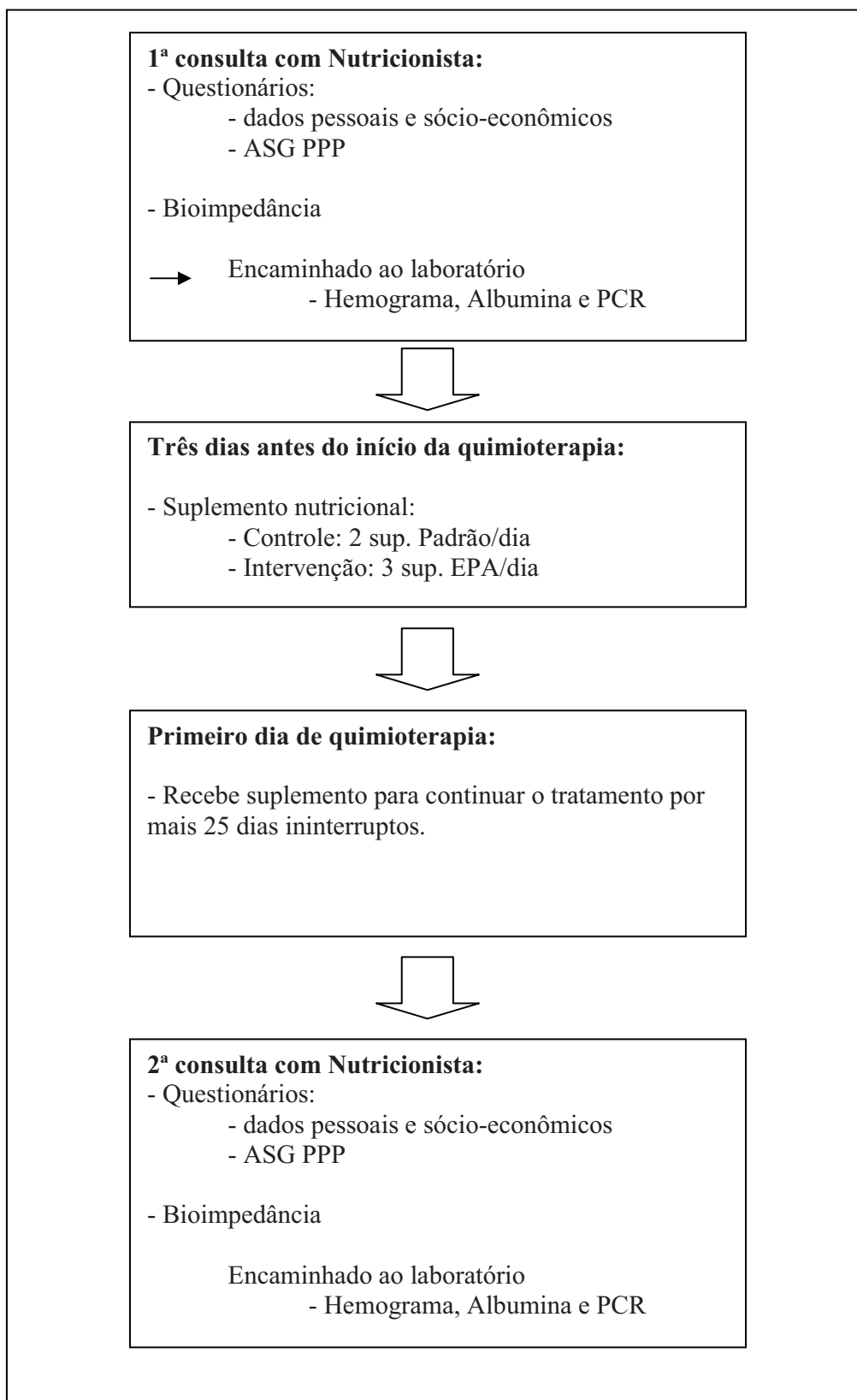
- Variação da taxa sérica de proteína C reativa

5.7. Recursos humanos

A captação dos pacientes no serviço de quimioterapia será realizada por quatro bolsistas de iniciação científica acadêmicos de Medicina da Universidade Católica de Pelotas. As avaliações serão realizadas por duas nutricionistas, com treinamento prévio para padronização da coleta das medidas e para a realização da avaliação subjetiva global.

5.8. Logística

A figura 1 representa de forma esquemática como o estudo será realizado.

Figura 1 – Logística do estudo

5.9. Estudo Piloto

Será realizado em condições semelhantes às do estudo, com 14 pacientes (10% da amostra). No estudo piloto, será utilizado apenas um tipo de suplementação (a padrão). Por este motivo, estes pacientes não serão incluídos no estudo.

5.10. Processamento e análise dos dados

Os dados serão processados com dupla digitação, e checagem de consistência das informações.

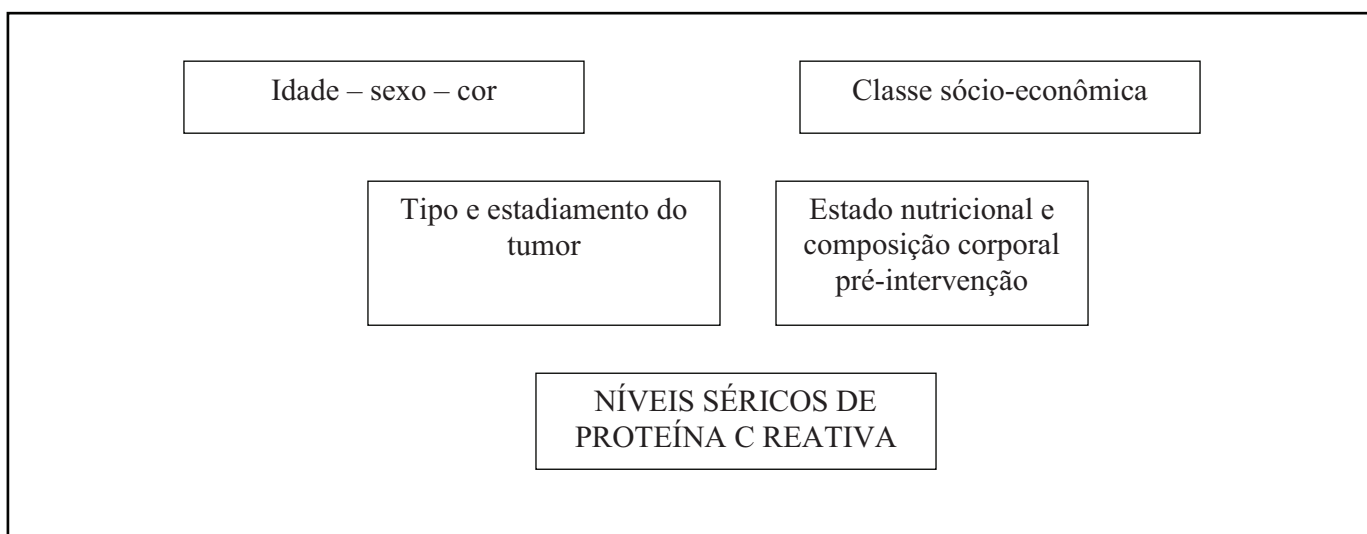
As análises serão realizadas através dos seguintes testes:

- Teste t para comparação de médias entre os pacientes dos grupos controle e intervenção, no início e final, para os valores de peso, IMC, escore da avaliação nutricional subjetiva segundo Ottery, variáveis de composição corporal e exames bioquímicos.
- Análise multivariada realizada através de regressão linear, sendo o efeito da intervenção ajustado para possíveis fatores de confusão.

Será utilizado o pacote estatístico STATA versão 9.2 para realização das análises.

5.11. Modelo de Análise

A figura 2 mostra a proposta inicial de modelo de análise, onde as variáveis de primeiro nível, demográficas e de classe sócio-econômica podem influenciar as variáveis de segundo nível, sendo estas o estado nutricional e o tipo e estadiamento do tumor, que por sua vez terão influência sobre a variável desfecho proteína C reativa.

Figura 2 – Modelo de análise

5.12. Controle de qualidade

Será obtido mediante os seguintes procedimentos:

- Treinamento e padronização de medidas antropométricas e bioimpedância com avaliação da variabilidade intra e inter-observador.
- Medidas bioquímicas realizadas no mesmo laboratório, segundo técnicas de referência.
- Supervisão da coleta de dados.
- Conferência da adesão ao tratamento através de contatos telefônicos.
- Dupla digitação dos dados com checagem de amplitude e consistência.

5.13. Aspectos éticos

A presente pesquisa não envolve a exposição do paciente a nenhum tipo de risco à saúde.

A confirmação do consentimento informado será obtida antes do paciente iniciar o estudo.

Este projeto foi submetido à apreciação e aprovado pelo Comitê de Ética da Santa Casa de Misericórdia de Pelotas e da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas, responsável pelo Hospital UFPEL/FAU, de acordo com a Resolução 196 de 10 de Outubro de 1996.

5.14. Divulgação dos resultados

Os resultados serão divulgados através da elaboração de artigos a serem submetidos a periódicos internacionais, além de apresentação de resultados parciais em Congressos Nacionais e Internacionais. Também será feita divulgação dos resultados junto à imprensa local, de maneira a dar retorno à população alvo do estudo.

O estudo receberá apoio do Laboratório Support, que fornecerá a suplementação para a realização do estudo piloto e toda a suplementação padrão utilizada no projeto. O grupo de pesquisa e o laboratório comprometem-se a garantir a publicação dos resultados desta pesquisa, mesmo que estes sejam negativos e/ou contra os interesses comerciais envolvidos. Esta garantia é ratificada em declaração do laboratório, que encontra-se em anexo.

6. Cronograma

O cronograma do estudo prevê início em Maio de 2008 e final em Novembro de 2009. O quadro 5 a seguir indica meses a partir do início.

Quadro 5 – Cronograma de execução do projeto

Ano	2008				2009				
Meses de Estudo	Mai	Ago	Out	Dez	Fev	Abr	Jun	Ago	Nov
Revisão Bibliográfica	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Treinamento e Piloto		■							
Trabalho de Campo		■	■	■	■	■	■	■	
Análise dos Dados							■	■	
Redação e Divulgação							■	■	■

7. Orçamento

Quadro 6 – Orçamento da pesquisa

Quantidade/descrição	Preço Unit. (R\$)	Total (R\$)
Material permanente		
1 computador <i>desktop</i> (de mesa)	3.000,00	3.000,00
1 aparelho de bioimpedância elétrica RJL Systems	10.000,00	10.000,00
Serviços de terceiros		
280 dosagens de proteína C reativa ultra-sensível	20,00	5.600,00
Material de consumo		
4.200 unidades de suplemento com EPA	20,00	84.000,00
2200 eletrodos para bioimpedância	1,50	3.300,00
Material de consumo para escritório e informática	1.650,00	1.650,00
TOTAL		R\$107.550,00

OBS: Projeto financiado pelo CNPq Processo nº 401247/05-8

OBS': Suplemento nutricional padrão doado pelo laboratório *Support*

8. Referências

1. Garófolo A, Petrilli AS. Balanço entre ácidos graxos ômega-3 e 6 na resposta inflamatória em pacientes com câncer e caquexia. *Rev. nutr* 2006;19:611-621.
2. Deans C, Wigmore SJ. Systemic inflammation, cachexia and prognosis in patients with cancer. *Current Opinion in Clinical Nutrition an Metabolic Care*, 2005:265.
3. Brown DJ, Milroy R, Preston T, McMillan DC. The relationship between an inflammation-based prognostic score (Glasgow Prognostic Score) and changes in serum biochemical variables in patients with advanced lung and gastrointestinal cancer. *J Clin Pathol* 2007;60:705-8.
4. Ferrucci L, Cherubini A, Bandinelli S, et al. Relationship of plasma polyunsaturated fatty acids to circulating inflammatory markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:439-46.
5. Brown DJ, McMillan DC, Milroy R. The correlation between fatigue, physical function, the systemic inflammatory response, and psychological distress in patients with advanced lung cancer. *Cancer* 2005;103:377-82.
6. Argilés JM, Busquets S, López-Soriano FJ, Figueras M. Fisiopatología de la caquexia neoplásica Pathophysiology of neoplastic cachexia. *Nutrición Hospitalaria*, 2006.
7. García-Luna PP, Campos JP, Cunill JLP. Causas e impacto clínico de la desnutrición y caquexia en el paciente oncológico Causes and impact of hyponutrition and cachexia in the oncologic patient. *Nutrición Hospitalaria*, 2006.
8. Barber MD. The Pathophysiology and Treatment of Cancer Cachexia. *ASPEN*, 2002:203-209.
9. Tisdale MJ. New cachexic factors. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 1998:253.
10. Ross JA, Moses AGW, Fearon KCH. The anti-catabolic effects of n-3 fatty acids. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 1999:219.

11. Barber MD, Preston T, McMillan DC, Slater C, Ross JA, Fearon KCH. Modulation of the liver export protein synthetic response to feeding by an n-3 fatty-acid-enriched nutritional supplement is associated with anabolism in cachectic cancer patients. Portland Press London, UK, 2004:359-364.
12. Burns CP, Halabi S, Clamon G, et al. Phase II study of high-dose fish oil capsules for patients with cancer-related cachexia. *Cancer* 2004;101:370-8.
13. Fearon KC, Von Meyenfeldt MF, Moses AG, et al. Effect of a protein and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. *Gut* 2003;52:1479-86.
14. Wigmore SJ, Barber MD, Ross JA, Tisdale MJ, Fearon KCH. Effect of Oral Eicosapentaenoic Acid on Weight Loss in Patients With Pancreatic Cancer. Lawrence Earlbaum, 2000:177-184.
15. Read JA, Beale PJ, Volker DH, Smith N, Childs A, Clarke SJ. Nutrition intervention using an eicosapentaenoic acid (EPA)-containing supplement in patients with advanced colorectal cancer. Effects on nutritional and inflammatory status: a phase II trial. *Springer*, 2007:301-307.
16. Planas M, Puiggrós C, Redecillas S. Contribución del soporte nutricional a combatir la caquexia cancerosa Contribution of nutritional support to fight cancer cachexia. *Nutrición Hospitalaria*, 2006.
17. Barber MD. Cancer cachexia and its treatment with fish-oil-enriched nutritional supplementation. *Elsevier*, 2001:751-755.
18. Barber MD, Ross JA, Preston T, Shenkin A, Fearon KCH. Fish Oil-Enriched Nutritional Supplement Attenuates Progression of the Acute-Phase Response in Weight-Losing Patients with Advanced Pancreatic Cancer 1 2. *Am Soc Nutrition*, 1999:1120-1125.
19. Detsky AS, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, Jeejeebhoy KN. What is subjective global assessment of nutritional status? : *ASPEN*, 1987:8-13.
20. Ottery FD. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. *Elsevier*, 1996:15-19.

21. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, et al. Bioelectrical impedance analysis—part II: utilization in clinical practice. *Elsevier*, 2004:1430-1453.
22. Barber MD, Ross JA, Fearon KC. The anti-cachectic effect of fatty acids. *Proceedings of the Nutrition Society*, 1998:571-6.
23. Colomer R, Moreno-Nogueira JM, García-Luna PP, et al. n-3 Fatty acids, cancer and cachexia: a systematic review of the literature. *Cambridge Univ Press*, 2007:823-831.
24. Fearon KC, Voss AC, Hustead DS. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1345-50.
25. Fearon KCH, Barber MD, Moses AG, et al. Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study of Eicosapentaenoic Acid Diester in Patients With Cancer Cachexia. *Am Soc Clin Oncol*, 2006:3401.
26. Fouladiun M, Korner U, Bosaeus I, Daneryd P, Hyltander A, Lundholm KG. Body composition and time course changes in regional distribution of fat and lean tissue in unselected cancer patients on palliative care--correlations with food intake, metabolism, exercise capacity, and hormones. *Cancer* 2005;103:2189-98.
27. Guimarães GC. Nutrição e câncer. *Acta oncol. bras* 2002;22:227-232.
28. Hutton JL, Martin L, Field CJ, et al. Dietary patterns in patients with advanced cancer: implications for anorexia-cachexia therapy. *Am J Clin Nutr* 2006;84:1163-70.
29. Leibach A, Muzes G, Feher J. Current perspectives of catabolic mediators of cancer cachexia. *Medical Science Monitor*, 2007:173.
30. Mantovani G, Macciò A, Massa E, Madeddu C. Managing Cancer-Related Anorexia/Cachexia. *Drugs*, 2001:499.
31. Wigmore SJ, Todorov PT, Barber MD, Ross JA, Tisdale MJ, Fearon KC. Characteristics of patients with pancreatic cancer expressing a novel cancer cachectic factor. *Br J Surg* 2000;87:53-8.
32. Winkler MF, Rd LDN. Body Compositional Changes in Cancer Cachexia: Are They Reversible? *Topics in Clinical Nutrition*, 2004:85.
33. Younes RN, Noguchi Y. Pathophysiology of cancer cachexia. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. Univ. Sao Paulo* 2000;55:181-93.

34. World Health Organization (WHO); 2008 – [acesso em 2008 Junho 23]. Disponível em URL: <http://www.who.int/mediacentre/news/2008>.
35. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2008/2009: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2008 - [acesso em 2008 Junho 23]. Disponível em URL: <http://www.inca.gov.br>

ARTIGO

**Seria suficiente o uso de Ácido Eicosapentaenóico por quatro
semanas para modular a resposta inflamatória em pacientes com
câncer?**

Artigo será submetido à revista *Journal of Clinical Oncology (JCO)*

Seria suficiente o uso de Ácido Eicosapentaenóico por quatro semanas para modular a resposta inflamatória em pacientes com câncer?

CARLA A. PASTORE¹

M. CRISTINA GONZALEZ¹

¹ Programa de Pós-graduação em Saúde e Comportamento, Universidade Católica de Pelotas, RS.

Agradecimento ao CNPq pela verba recebida para a realização deste estudo.

Autor para correspondência: Carla A. Pastore

R. Taquari, 617. Bairro Laranjal

CEP 96090-770 – Pelotas – RS – Brasil

Fone/fax: +55 53 3226 - 3768

E-mail: pastorecarla@yahoo.com.br

Título abreviado: Modulação inflamatória com Ácido Eicosapentaenóico em câncer

Resumo

Objetivo: Identificar se há diferença no nível de proteína C reativa (PCR) segundo a localização do tumor e avaliar o efeito de 28 dias de suplementação com EPA (ácido eicosapentaenóico) no estado inflamatório de pacientes oncológicos.

Pacientes e Métodos: Ensaio clínico randomizado em pacientes com câncer de trato gastrointestinal (TGI) e de pulmão. O estado inflamatório foi avaliado pela variação de PCR inicial e após intervenção de 28 dias de suplemento com EPA ou suplemento padrão. As análises foram realizadas por testes não paramétricos com software Stata 9.2[®].

Resultados: Sessenta e nove pacientes foram avaliados, sendo 59% de homens, com idade média de $65,5 \pm 11,8$ anos. A maioria dos pacientes (72,5%) apresentava câncer do TGI. O nível de PCR inicial foi significativamente maior no câncer pulmonar, seguido pelo câncer de cólon/reto, de estômago/esôfago e de pâncreas/vesícula biliar ($p= 0,009$). A variação da PCR foi avaliada em 57 pacientes, sem diferença significativa entre os grupos na análise por intenção de tratar e nem por protocolo (completados 28 dias de intervenção). Dezesesseis pacientes no grupo EPA e 8 no grupo controle interromperam precocemente o tratamento, sendo que a intolerância gastrointestinal foi o principal motivo, sem associação com o grupo de tratamento (62,5% no grupo intervenção e 50% no grupo controle, $p= 0,6$).

Conclusão: Tumores pulmonares se mostraram mais inflamatórios que os tumores de TGI. Não houve diferença significativa na variação da resposta inflamatória entre os grupos intervenção e controle nas análises por intenção de tratar ou por protocolo.

Abstract

Purpose: To identify if there is any difference in C-reactive protein (CRP) levels according to the tumor location and to evaluate the effect of a 28 days supplementation with Eicosapentaenoic acid (EPA) in inflammatory status of cancer patients.

Patients and Methods: Clinical trial enrolling in gastrointestinal (GI) and lung cancer patients. The inflammatory status was estimated by CRP variation from initial and after intervention with 28 days supplement with EPA or a standard supplement. The analyses were performed with non-parametrical tests by Stata 9.2®.

Results: Sixty and nine patients were assessed, 59% males, aged 65.5 ± 11.8 years old. Most of the patients (72.5%) had GI cancer. Initial CRP was significantly higher in lung cancer, followed by colon/rectum, stomach/esophagus and pancreas/gallbladder ($p= 0.009$). CRP variation was assessed in 57 patients, and no significant difference was found between groups analyzed by intention to treat or protocol (28 days intervention completed). Sixteen patients in the EPA group and 8 patients in standard group had an early interruption of the treatment, being gastrointestinal intolerance the major reason for this (62.5% in EPA group and 50% in control group, $p= 0.6$).

Conclusions: Lung tumors showed to be more inflammatory than the gastrointestinal ones. There were no significant differences in CRP variation between the intervention and control groups in intention to treat or protocol analyzes.

Introdução

O emagrecimento, com perda principalmente de massa magra, é um fenômeno observado com frequência nos pacientes com câncer. Isto os predispõe a um maior risco de infecção, pior resposta aos tratamentos e, conseqüentemente, traz um pior prognóstico.¹ Encontramos, assim, a caquexia como causa direta ou indireta de morte de um terço destes pacientes.²

A caquexia é um importante problema clínico, afetando mais de dois terços dos pacientes com câncer. Esta condição resulta de anorexia e alterações metabólicas. Dentre estas alterações, a resposta inflamatória de fase aguda exacerbada é encontrada em metade dos pacientes já no momento do seu diagnóstico.³

A resposta inflamatória sistêmica está claramente implicada no progressivo declínio nutricional e funcional nos pacientes oncológicos, e no seu subsequente mau prognóstico. Dela resulta a principal característica da caquexia oncológica: a progressiva perda de peso, em particular de massa magra.⁴

O principal marcador da resposta inflamatória sistêmica em pacientes com câncer tem sido a elevada concentração plasmática de Proteína C Reativa (PCR). A elevação da PCR (valores acima de 10mg/dL) foi incluída como um dos critérios nas recentes definições de caquexia oncológica.⁴

Algumas terapias têm sido propostas na tentativa de reverter o catabolismo desses pacientes por meio da modulação da resposta inflamatória. Entre elas, a suplementação com ácidos graxos da família ômega-3, notadamente o ácido graxo Eicosapentaenóico (EPA), pode representar uma estratégia na redução da formação das citocinas pró-inflamatórias.⁵⁻⁸

A suplementação de pacientes oncológicos com fórmulas ricas em calorias e proteínas contendo EPA em dosagem igual ou superior a 2g/dia tem mostrado efeitos significativos na melhora do estado nutricional destes pacientes. Dentre estes efeitos, pode-se destacar promoção de ganho de peso e de massa magra, aumento da força física, melhora do nível de atividade física, melhora da qualidade de vida, melhora do apetite e melhora da ingestão calórica e protéica.⁹⁻¹⁴ Todos estes efeitos são atribuídos à modulação da inflamação, obtida a partir da competição do EPA com o ácido araquidônico na cascata inflamatória.^{1,5,6,9,15-17}

Ensaio clínico realizado com suplementação de EPA em pacientes oncológicos demonstram uma tendência à estabilização da inflamação.^{10,14,16,18} A maioria dos estudos, porém, realizou intervenção com cerca de oito semanas de duração. Sendo este um tratamento de custo elevado, seria interessante determinar qual o menor período de tratamento no qual se mantivessem os bons resultados.

Assim sendo, este trabalho visa avaliar a variação nas taxas séricas da PCR em pacientes oncológicos realizando quimioterapia, após suplementação diária por quatro semanas com fórmula oral hipercalórica e hiperprotéica com Ácido Eicosapentaenóico (2,2g/dia de EPA), bem como identificar quais tumores apresentam maior atividade inflamatória na fase inicial do tratamento.

Metodologia

Um ensaio clínico randomizado, controlado e cego, foi realizado no Serviço de Quimioterapia de um hospital universitário da cidade de Pelotas/RS, Brasil, cujo atendimento é feito exclusivamente através do sistema público de saúde.

Foram considerados elegíveis pacientes maiores de 18 anos, portadores de neoplasia do trato gastrointestinal (inclusive glândulas anexas – fígado, vesícula biliar e pâncreas) e de pulmão, iniciando tratamento quimioterápico pela primeira vez.

Foram excluídos pacientes portadores de insuficiência renal grave, hepatopatia descompensada (com ascite e encefalopatia) ou outra situação que contra-indicasse o uso de dieta hiperprotéica.

Após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, os pacientes realizaram consulta com nutricionista. Neste momento, foram coletados dados, utilizando questionários padronizados, abordando aspectos demográficos e sócio-econômicos. Também foi realizada a antropometria (peso e altura), Avaliação Subjetiva Global (ASG)^{19,20} e coleta de dados relacionados ao quadro clínico e à terapia a ser instituída ao paciente. Após a consulta, os pacientes foram encaminhados ao laboratório para coleta de sangue objetivando a dosagem de PCR ultra-sensível (PCR-us). A PCR-us foi dosada através de imunoturbidimetria (PCR Turbiquest®, do laboratório Labtest.)

Antes da realização da consulta inicial, uma pessoa especificamente envolvida no processo realizava a randomização por blocos estratificados pela localização do tumor (1. pulmão – 2. cólon/reto – 3. esôfago – 4. estômago – 5.

pâncreas – 6. outros/vesícula biliar/figado). Feita a randomização, o paciente foi alocado para receber um de dois tipos de suplemento:

- Grupo intervenção: terapia nutricional oral enriquecido com EPA durante quatro semanas, fornecendo 600Kcal, 33g de proteína e 2,2g de EPA por dia, em 3 frascos de 125ml.

- Grupo controle: terapia nutricional oral padrão durante quatro semanas, fornecendo 600Kcal e 24g de proteína por dia, em 2 frascos de 200ml.

Os pacientes foram orientados a iniciar a terapia três dias antes do início da quimioterapia e mantê-la ininterruptamente até completar as quatro semanas (28 dias) de suplementação.

Ao término deste período, os pacientes retornavam para a reavaliação através da repetição dos questionários, avaliação nutricional e dosagem de PCR.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do hospital envolvido no estudo.

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado *a posteriori*, uma vez que não se dispunha de dados para sua realização no início do estudo.

Os dados foram processados com dupla digitação e checagem de consistência através do software EpiInfo 6.04d[®]. As análises foram realizadas por intenção de tratar e por protocolo, através do pacote estatístico Stata 9.2[®]. Os resultados serão apresentados na forma de medianas e intervalos interquartis (IIQ), uma vez que os dados não apresentaram distribuição normal (teste de Skewness/Kurtosis para normalidade, $p= 0,02$). Foram utilizados testes não-paramétricos (teste de Kruskal-Wallis) para comparação da variação

da PCR entre os grupos. Foi considerado o valor de 5% de significância para todos os testes.

Resultados

Participaram do estudo 69 pacientes, sendo 59% do sexo masculino. A média de idade foi de $63,5 \pm 11,8$ anos. A maioria dos pacientes (61%) vive com companheiro e pertencem à classe sócio-econômica “C” (68%).

Na avaliação inicial, a maior parte dos pacientes (67%) apresentava, segundo ASG, desnutrição suspeita ou moderada. Apenas 13% dos pacientes apresentavam bom estado nutricional.

A grande maioria da amostra (72,5%) apresentava câncer no trato gastrointestinal: 23% apresentavam câncer em esôfago ou estômago, 45% em cólon ou reto, 4% em pâncreas ou vesícula biliar. Apenas 27,5% dos pacientes apresentavam câncer de pulmão. O tratamento cirúrgico foi realizado previamente à quimioterapia em 58% dos pacientes.

Quando analisado o grau de inflamação inicial dos pacientes de acordo com a localização do câncer (tabela 1), encontra-se o tumor de pulmão como aquele com maiores taxas de PCR inicial, sendo os tumores de pâncreas e vesícula biliar os menos inflamatórios nesta amostra. Este resultado apresentou significância estatística ($p= 0,009$), não havendo associação entre o estadiamento e localização do tumor ($p= 0,5$) que pudesse justificar tais resultados pela maior gravidade da doença em um dos grupos.

Os pacientes foram randomizados de forma que 35 receberam o suplemento com EPA (grupo intervenção) e 34 o suplemento padrão (grupo controle). A descrição detalhada da amostra segundo o grupo de intervenção é apresentada nas tabelas 2 (características iniciais dos pacientes) e 3 (características iniciais da doença e tratamento). Como se pode verificar, a

randomização foi adequada, sendo os dois grupos comparáveis em todas as características.

Do total de 69 pacientes, foi possível avaliar a variação de PCR antes e depois da intervenção de 57 indivíduos. Durante o acompanhamento, 8 pacientes (12%) evoluíram para óbito e em 4 pacientes não se pode realizar a dosagem final de PCR.

O tamanho da amostra e os resultados da variação de PCR (em média e desvios padrão) encontrados nos dois grupos possibilitaram um cálculo *a posteriori* de um poder de 0,10 para o estudo.

Na análise por intenção de tratar, o grupo intervenção (com EPA) apresentou variação dos valores PCR inicial e final de -0,5mg/dL (IIQ -52,7 ; 34), enquanto que no grupo controle, a variação encontrada foi de -0,7mg/dL (IIQ -92,4 ; 41,6), sem diferença estatística significativa ($p= 0,6$).

Nem todos os pacientes, porém, consumiram o suplemento pelos 28 dias previstos. No grupo intervenção, 16 pacientes (45,7%) interromperam a ingestão de suplemento, enquanto que no grupo controle, 8 indivíduos (23,5%) interromperam o tratamento ($p= 0,08$). Os motivos da interrupção são apresentados na tabela 4. Verifica-se que a maior causa de não adesão ao tratamento foi intolerância gastrointestinal (50% no grupo controle e 62,5% no grupo intervenção), sem associação significativa com o tipo de tratamento. Não se pode deixar de notar, porém, a tendência a maior intolerância no grupo recebendo EPA.

Quando a análise foi realizada apenas com os pacientes que tomaram o suplemento por 28 dias (análise por protocolo), foi encontrada uma variação de

-2,35mg/dL (IIQ -24,0 ; 12.9) no grupo intervenção e de -0,7mg/dL no grupo controle (IIQ -87,1 ; 31,6), também sem significância estatística ($p= 0,8$).

Também foi realizada a análise da variação da PCR de acordo com tipo de câncer, por intenção de tratar e por protocolo. Não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos de tratamento (tabela 5).

Discussão

O EPA tem sido utilizado em pacientes com câncer com o objetivo de melhora do peso ou outros desfechos clínicos, como incidência de infecções pós-operatórias, tempo de permanência hospitalar e sobrevivência, cujas melhoras se atribuem à modulação da resposta inflamatória.²¹ Os resultados foram apenas demonstrados em estudos com pelo menos 8 semanas de duração. Como o objetivo principal deste estudo era identificar variações na resposta inflamatória através da dosagem direta da PCR, foi testada uma intervenção por um período menor (4 semanas). Não foram encontrados estudos semelhantes na literatura (ensaio clínico randomizado, por período de 4 semanas, com desfecho primário de variação de PCR) que possibilitasse a comparação dos resultados. Fica, portanto, a dúvida se a falta de significância dos atuais resultados se deve ao curto período de intervenção, à falta de poder estatístico ou à ineficácia da suplementação com EPA.

Em revisão publicada em 2006, sobre a contribuição do suporte nutricional no combate à caquexia oncológica, Planas et al.¹⁵ salienta a variabilidade de resultados dos estudos conduzidos com suplementos nutricionais em grupos específicos de pacientes, não trazendo resultados funcionais. Estes estudos, geralmente, apresentam pouca diferença entre os grupos intervenção e controle. Em se tratando especificamente de suplementação oral com EPA, esta revisão trata os resultados como muito promissores, quando a dose recebida é de no mínimo 2g de EPA por dia. Nesta dosagem mínima, o ácido graxo contribui na reversão das anormalidades metabólicas associadas à caquexia oncológica.

Com relação ao grau de inflamação induzido por cada tipo de tumor, o presente estudo demonstrou maior indução de elevação da PCR nos pacientes com câncer de pulmão, sendo este achado estatisticamente significativo ($p=0,009$). Este achado não pode estar relacionado a uma maior gravidade dos pacientes com câncer pulmonar, uma vez que não houve associação entre o estadiamento e a localização dos tumores. Não foram encontrados na revisão de literatura outros estudos que façam aferição do grau inicial de elevação de PCR estratificada por localização do tumor. Neste sentido, este estudo torna-se pioneiro ao demonstrar que nem todos os tipos de tumores apresentam o mesmo padrão de resposta inflamatória. Isto pode sugerir que alguns tipos de cânceres com maiores níveis de PCR poderiam obter maior benefício de intervenções cujos objetivos sejam a modulação da resposta inflamatória. Isto pode não ter sido evidenciado no presente estudo pelo pequeno número de pacientes portadores de câncer pulmonar (19 pacientes).

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado *a posteriori* utilizando os dados obtidos, fornecendo uma estimativa de poder muito baixa. No entanto, os cálculos de tamanho amostral utilizam média e desvio padrão da variação da PCR no grupo EPA e controle. Como a variável não apresenta distribuição normal, a média e desvio padrão não representam sua medida central nem sua distribuição. Fica assim um questionamento da veracidade do poder estimado através desta equação.

Colomer et al.²¹, em sua revisão sistemática abrangendo trabalhos de 1996 ao ano de 2006, avalia ensaios clínicos e estudos longitudinais observacionais incluindo pacientes com câncer recebendo suplementação com ácidos graxos ômega 3. Dezesete estudos foram incluídos, sendo que oito

deles foram classificados pelos autores como sendo de alta qualidade. Dentre seus achados, está a recomendação de dose diária de 1,5 a 2g de EPA por dia, sendo que não há evidência de benefício em doses superiores, recomendação a qual os autores atribuem grau de evidência B.

A dosagem protocolar de suplemento do presente estudo atinge a quantidade de 2,2g de EPA por dia. Uma vez que importante parcela dos pacientes interrompeu o tratamento ou diminuiu a dose diária, os resultados podem ter sido prejudicados pela dosagem insuficiente de EPA efetivamente recebida pelos indivíduos. Apesar de realizar, por este motivo, uma análise por protocolo, também não foi possível encontrar diferenças significativas.

Em ensaio clínico de fase II, Burns et al.¹¹, administrando doses de EPA superiores às usuais (0,1 a 0,3g/Kg de peso) na forma de cápsulas gelatinosas, por um período com mediana de 1,2 mês (variando de 0,5 dia a 3,1 meses) encontrou os seguintes efeitos colaterais com suas respectivas freqüências: náusea 28%, gosto anormal na boca 26%, alteração do paladar dos alimentos 23%, eructações excessivas 23%, flatulências excessivas 23%, edema 20%, vômitos 20%, diarreia 18%, odor corporal anormal (sentido pelo próprio pacientes) 10% e dispepsia 5%. O estudo incluiu 43 pacientes, mas apenas 36 tomaram pelo menos 1 cápsula ao dia, evidenciando a má adesão.

Ainda em sua revisão, Colomer²¹ aponta uma baixa incidência de efeitos adversos na dose recomendada de EPA. Segundo o autor, melhor tolerância é obtida quando o EPA é administrado como parte de um suplemento nutricional com baixo teor total de gorduras do que em cápsulas concentradas (grau de recomendação B). Neste estudo, apesar de ter sido encontrada uma elevada proporção de intolerância gastrointestinal como motivo de interrupção do

tratamento (62,5% no grupo EPA e 50% no grupo controle), não houve associação da intolerância com o tipo de intervenção utilizada. O pequeno tamanho amostral, porém, pode ter mascarado a tendência à maior intolerância quando EPA é utilizado.

O presente trabalho não foi capaz de demonstrar alteração significativa na variação da PCR antes e após a intervenção nutricional neste grupo de pacientes. Um dos fatores contribuintes para a falta de resultados significativos pode ser o pequeno tamanho amostral, problema que é freqüente nos estudos de intervenção nutricional com EPA.

Em seu estudo com fosfolípidios marinhos (incluindo EPA) no tratamento da caquexia oncologia, Taylor et al.²² incluiu 31 pacientes com variados tipos de tumor e perda de peso, recebendo 1,5g destes lipídios na forma de cápsulas por 6 semanas. Apenas 17 pacientes puderam ser analisados devido a perdas de seguimento, e seu estudo somente apresentou resultados significativos estatisticamente com relação à alteração da concentração plasmática de EPA e ácido docosahexaenóico (DHA) no plasma dos indivíduos após a suplementação.

Em estudo de Barber et al.²³, 20 pacientes com adenocarcinoma pancreático irrissecável foram incluídos. O estudo teve achados significativos em ganho de peso após 3 e 7 semanas de intervenção, no aumento do consumo alimentar e na qualidade de vida, mas não teve poder estatístico para encontrar significância nas alterações de composição corporal.

Em um ensaio clínico com 9 semanas de duração, Read et al.¹⁴ avaliou os níveis de PCR de pacientes ao início do estudo, após 3 semanas de suplementação antes do início da quimioterapia e após mais 6 semanas de

suplementação, no percurso de 3 ciclos de quimioterapia. Vinte e três pacientes foram incluídos, 20 completaram 3 semanas e 15 completaram as 9 semanas do protocolo. O autor encontrou, em relação ao início do estudo, um aumento médio de 14,9mg/dL na PCR ao fim da terceira semana de seguimento ($p= 0,004$), mas que diminuiu aos níveis iniciais ao final do estudo.

Em outro estudo de Barber et. al¹⁷, avaliando um grupo de 18 pacientes com câncer de pâncreas recebendo suplemento com EPA (2g/dia) por 3 semanas, comparado com outro grupo de 18 pacientes recebendo apenas cuidados de suporte e ainda 6 controles saudáveis, não foi encontrada redução dos níveis de PCR no grupo tratado. No início do acompanhamento, todos os pacientes com câncer apresentavam, em relação aos controles saudáveis, aumento da PCR e diminuição de albumina, pré-albumina e transferrina. Após a intervenção, os únicos achados significativos foram aumento da transferrina no grupo tratado com EPA e a continuidade do aumento dos níveis de PCR no grupo não suplementado.

Estudos de intervenção com terapia nutricional oral em pacientes com câncer, com ou sem EPA, são difíceis de serem realizados, por terem alto custo e serem metodologicamente complexos. Estudos multicêntricos poderiam possibilitar resultados significativos, o que não pode ser obtido em estudos isolados, com pequeno número de participantes.

Futuros estudos em pacientes com tumores mais agressivos em termos de resposta inflamatória, como o câncer pulmonar, talvez possam demonstrar benefício do uso da suplementação oral e do EPA, tornando possível evidenciar efeitos significativos com menor tamanho amostral.

Neste estudo, o uso de EPA não mostrou resultados significativos quando comparado ao uso de suplemento padrão em análises por intenção de tratar e por protocolo. A ausência de achados significativos pode se dever ao pequeno tamanho amostral, ao pequeno período de intervenção ou ainda por não haver eficácia no uso do EPA em pacientes oncológicos em quimioterapia.

Referências Bibliográficas

1. Garófolo A, Petrilli AS: Balanço entre ácidos graxos ômega-3 e 6 na resposta inflamatória em pacientes com câncer e caquexia. Rev. nutr 19:611-621, 2006
2. García-Luna PP, Campos JP, Cunill JLP: Causas e impacto clínico de la desnutrición y caquexia en el paciente oncológico Causes and impact of hyponutrition and cachexia in the oncologic patient, Nutrición Hospitalaria, 2006
3. Stephens NA, Skipworth RJ, Fearon KC: Cachexia, survival and the acute phase response. Curr Opin Support Palliat Care 2:267-74, 2008
4. McMillan DC: Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care 12:223-226 10.1097/MCO.0b013e32832a7902, 2009
5. Deans C, Wigmore SJ: Systemic inflammation, cachexia and prognosis in patients with cancer, Current Opinion in Clinical Nutrition an Metabolic Care, 2005, pp 265
6. Ferrucci L, Cherubini A, Bandinelli S, et al: Relationship of plasma polyunsaturated fatty acids to circulating inflammatory markers. J Clin Endocrinol Metab 91:439-46, 2006
7. Barber MD: The Pathophysiology and Treatment of Cancer Cachexia*, ASPEN, 2002, pp 203-209
8. Tisdale MJ: New cachexic factors, Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care, 1998, pp 253
9. Ross JA, Moses AGW, Fearon KCH: The anti-catabolic effects of n-3 fatty acids, Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care, 1999, pp 219

10. Barber MD, Preston T, McMillan DC, et al: Modulation of the liver export protein synthetic response to feeding by an n-3 fatty-acid-enriched nutritional supplement is associated with anabolism in cachectic cancer patients, Portland Press London, UK, 2004, pp 359-364
11. Burns CP, Halabi S, Clamon G, et al: Phase II study of high-dose fish oil capsules for patients with cancer-related cachexia. *Cancer* 101:370-8, 2004
12. Fearon KC, Von Meyenfeldt MF, Moses AG, et al: Effect of a protein and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. *Gut* 52:1479-86, 2003
13. Wigmore SJ, Todorov PT, Barber MD, et al: Characteristics of patients with pancreatic cancer expressing a novel cancer cachectic factor. *Br J Surg* 87:53-8, 2000
14. Read JA, Beale PJ, Volker DH, et al: Nutrition intervention using an eicosapentaenoic acid (EPA)-containing supplement in patients with advanced colorectal cancer. Effects on nutritional and inflammatory status: a phase II trial, Springer, 2007, pp 301-307
15. Planas M, Puiggrós C, Redecillas S: Contribución del soporte nutricional a combatir la caquexia cancerosa Contribution of nutritional support to fight cancer cachexia, *Nutrición Hospitalaria*, 2006
16. Barber MD: Cancer cachexia and its treatment with fish-oil-enriched nutritional supplementation, Elsevier, 2001, pp 751-755
17. Barber MD, Ross JA, Preston T, et al: Fish Oil-Enriched Nutritional Supplement Attenuates Progression of the Acute-Phase Response in Weight-

Losing Patients with Advanced Pancreatic Cancer 1 2, Am Soc Nutrition, 1999, pp 1120-1125

18. Wigmore SJ, Barber MD, Ross JA, et al: Effect of Oral Eicosapentaenoic Acid on Weight Loss in Patients With Pancreatic Cancer, Lawrence Earlbaum, 2000, pp 177-184

19. Detsky AS, Baker JP, Johnston N, et al: What is subjective global assessment of nutritional status?, ASPEN, 1987, pp 8-13

20. Ottery FD: Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology, Elsevier, 1996, pp 15-19

21. Colomer R, Moreno-Nogueira JM, García-Luna PP, et al: n-3 Fatty acids, cancer and cachexia: a systematic review of the literature, Cambridge Univ Press, pp 823-831, 2007

22. Taylor LA, Pletschen L, Arends J, et al: Marine phospholipids--a promising new dietary approach to tumor-associated weight loss. Support Care Cancer 18:159-70, 2010

23. Barber MD, Ross JA, Voss AC, et al: The effect of an oral nutritional supplement enriched with fish oil on weight-loss in patients with pancreatic cancer. Br J Cancer 81:80-6, 1999

Tabelas**Tabela 1.** Valor de PCR (mg/dL) inicial pelo tipo de tumor

Localização do Tumor	Mediana PCR inicial^a	IIQ
Esôfago/estômago	9,1	22,2 ; 26,3
Cólon/reto	14,9	1,2 ; 44,7
Pâncreas/vesícula biliar	0,8	0,5 ; 7,7
Pulmão	58,0	6,7 ; 113,4

^a $p = 0,009$ teste de Kruskal-Wallis

Tabela 2. Descrição das características iniciais da amostra.

Característica	EPA ^a		Controle		P
	n	%	n	%	
Sexo					0,6
Masculino	22	62,9	19	55,9	
Feminino	13	37,1	15	44,1	
Idade					0,7
Até 57,4 anos	11	31,4	7	20,6	
57,5 a 64,2 anos	7	20,0	10	29,4	
64,3 a 70 anos	9	25,7	8	23,5	
Acima de 70 anos	8	22,9	9	26,5	
Cor da pele					0,5
Branca	31	88,6	28	82,4	
Não branca	4	11,4	6	17,6	
Nível Sócio-econômico^b					0,3
A/B	4	11,4	6	17,7	
C	27	77,2	20	58,8	
D	4	11,4	8	23,5	
Vive com companheiro					0,8
Sim	22	62,9	20	58,8	
Não	13	37,1	14	41,2	
Total	35	100,0	34	100,0	

^aÁcido Eicosapentaenóico. ^bNível sócio-econômico segundo ABEP 2010 (Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa).

Tabela 3. Descrição das características iniciais da doença e tratamento.

Característica	EPA^a		Controle		P
	n	%	n	%	
Local do tumor					1,0
Esôfago/estômago	8	22,9	8	23,6	
Cólon/reto	16	45,7	15	44,1	
Pâncreas/vesícula biliar	2	5,7	1	2,9	
Pulmão	9	25,7	10	29,4	
Estadiamento					0,9
Doença limitada	1	2,9	0	0,0	
II	10	28,6	8	23,5	
III	13	37,0	16	47,1	
IV	10	28,6	9	26,5	
Desconhecido	1	2,9	1	2,9	
Tipo de quimioterapia					0,9
Curativa	1	2,9	0	0,0	
Neo-adjuvante	11	31,4	10	29,4	
Adjuvante	4	11,4	7	20,6	
Paliativa	19	54,3	17	50,0	
Desnutrição^b					0,8
Ausente	5	14,3	4	11,8	
Suspeita ou moderada	25	71,4	23	67,6	
Grave	5	14,3	7	20,6	
Total	35	100,0	34	100,0	

^aÁcido Eicosapentaenóico. ^bSegundo a Avaliação Subjetiva Global.

Tabela 4. Motivos da interrupção do tratamento

Motivo	EPA^a		Controle		P
	n	%	n	%	
Intolerância gastrintestinal	10 ^b	62,5	4 ^b	50	0,6
Óbito	5	31,3	3	37,5	
Ordem médica	1	6,2	0	0,0	
Crença religiosa	0	0,0	1	12,5	
Total	16	100,0	8	100,0	

^aÁcido Eicosapentaenóico. ^b Um paciente de cada grupo não teve a segunda amostra de sangue viável para análise.

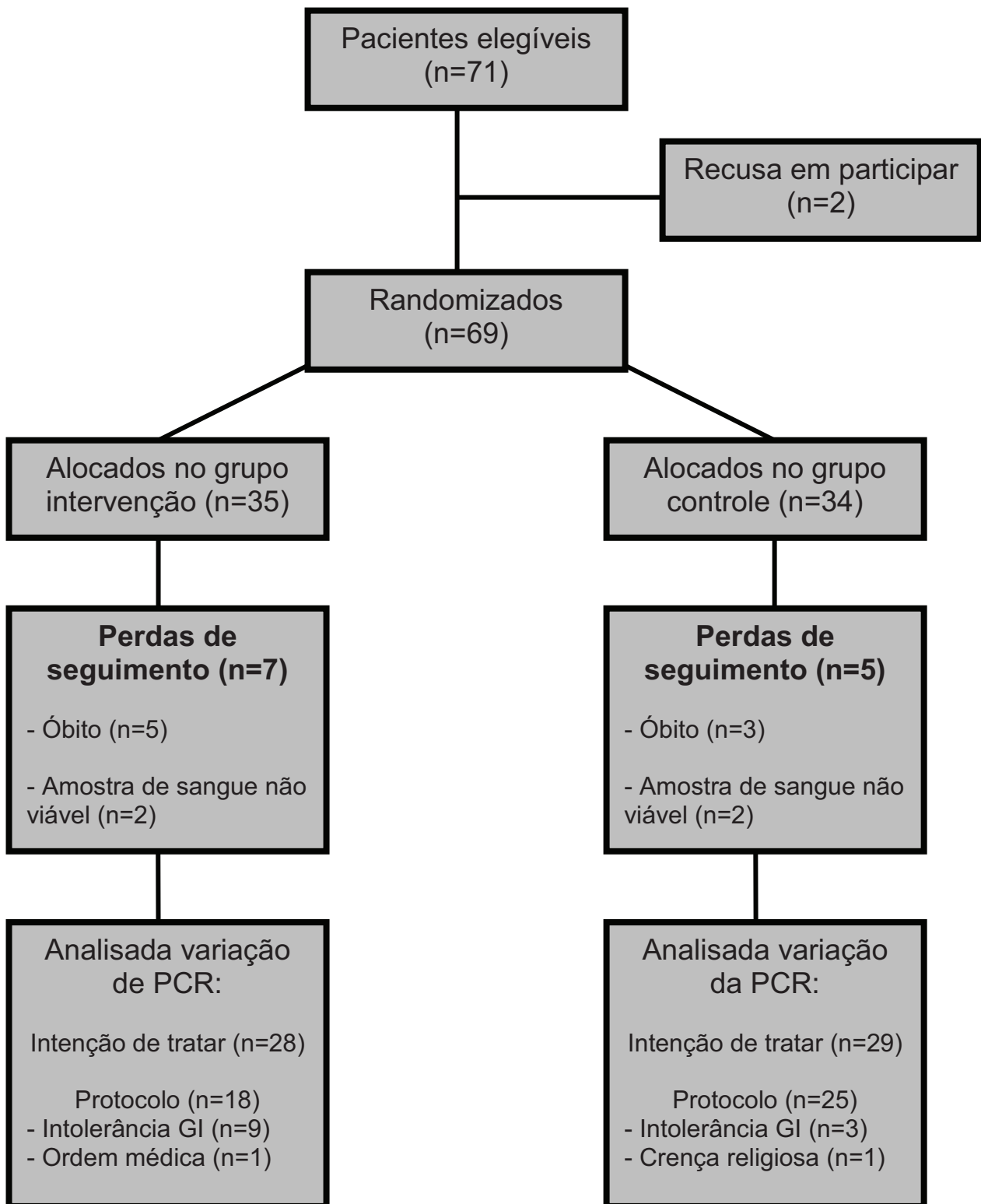
Tabela 5. Variação da PCR (mg/dL) de acordo com o tipo de tratamento e tipo de tumor

Análise	EPA ^a		Controle		P ^b
	mediana	IIQ	mediana	IIQ	
Intenção de tratar					
Trato gastrintestinal (n1 ^c = 20; n2 ^d = 21)	0,35	-9,7; 10,2	-0,30	-13,8; 10,9	0,9
Pulmão (n1 = 8; n2 = 8)	-3,95	-56,4; 20,6	-8,8	-89,8; 5,25	0,7
Protocolo					
Trato gastrintestinal (n1 = 11; n2 = 18)	0,30	-15,2; 10,9	-0,50	-18,2; 10,9	0,8
Pulmão (n1 = 7; n2 = 7)	-4,5	-106,6; 30,2	-2,2	-87,1; 10,3	0,8

^aÁcido Eicosapentaenóico; ^b Teste de Kruskal-Wallis; ^cn1 = número de pacientes EPA; ^dn2 = número de pacientes controle.

Figura

Figura 1. Diagrama de fluxo através das fases do ensaio clínico randomizado.



ANEXOS

Lista de anexos

- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
- Questionário de dados pessoais e sócio-econômicos (ABEP 2008)
- Avaliação Subjetiva Global Inicial
- Requisição de exames laboratoriais
- Avaliação Subjetiva Global Final
- Declaração de não conflito de interesse do Laboratório *Support*

Produtos Nutricionais.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Caro(a) Senhor(a)

Eu, M. Cristina Gonzalez, médica, CRM 14491, vou desenvolver uma pesquisa na área de nutrição em pacientes recebendo quimioterapia.

Durante este tratamento (quimioterapia) é comum que ocorra perda de apetite e perda de peso. Para evitar estes efeitos negativos, no presente estudo, usaremos dois tipos de suplementos nutricionais. Este suplemento nutricional que será fornecido gratuitamente durante quatro semanas (uma semana antes e três semanas após o primeiro ciclo da quimioterapia), é uma bebida, de sabor agradável, semelhante a algumas bebidas a base de leite disponíveis no mercado. Porém, diferentemente destas, são muito mais completas, principalmente em proteínas e vitaminas. Isto funcionará como um reforço na sua alimentação, e, portanto deverá ser tomado duas vezes ao dia, no horário que achar melhor. Parte dos suplementos será entregue no final da quimioterapia e o restante em sua casa. O Sr (Sra) será sorteado para receber um ou outro tipo de suplemento.

No início e no final do tratamento, uma nutricionista avaliará seu peso, fará algumas perguntas sobre seu apetite e outros aspectos relacionadas à sua alimentação. Nesta oportunidade, também será realizado um exame que não vai lhe causar dor ou risco (bioimpedância elétrica) para verificar a quantidade de gordura e músculo no seu corpo. Será aproveitado o exame de sangue rotineiro realizado antes da quimioterapia também para avaliar a resposta a este tipo de tratamento nutricional.

Sua participação trará benefício direto no sentido de que poderá suportar melhor o tratamento. Após o estudo, será identificado se um dos suplementos promove melhor resposta no seu estado nutricional. A presença de alguns sintomas como enjôo e diminuição do apetite, pode ocorrer, mas eles podem acontecer em pacientes com este tratamento (quimioterapia), mesmo que não estejam usando estes produtos.

Informo que o Sr(a). tem a garantia de acesso, em qualquer etapa do estudo, sobre qualquer esclarecimento de eventuais dúvidas. Também é garantida a liberdade da retirada de

consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo.

Garanto que as informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum dos participantes.

O Sr(a). tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas e caso seja solicitado, darei todas as informações que solicitar.

Não existirá despesas ou compensações pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Eu me comprometo a utilizar os dados coletados somente para pesquisa e os resultados serão veiculados através de artigos científicos em revistas especializadas e/ou em encontros científicos e congressos, sem nunca tornar possível sua identificação.

Qualquer dúvida poderá ser esclarecida diretamente com as pesquisadoras responsáveis, abaixo assinadas.

Caso não tenha ficado qualquer dúvida, solicito sua assinatura abaixo no consentimento.

Assinatura do entrevistado

Nome:

Endereço:

RG.

Fone: ()

Data ____/____/____



Assinatura do(a) pesquisador(a)

Dra. M. Cristina Gonzalez CRM 14.491

Fone: (53) 9982 - 1328

Data ____/____/____

Questionário de dados pessoais e sócio-econômicos

PARTE A - DADOS PESSOAIS

As primeiras 12 questões deverão ser preenchidas com os dados colhidos da ficha de internação(prontuário) e confirmadas com paciente e/ou familiares.

1) Paciente nº _ _ _ _	[PCTE] _ _ _ _
2) Protocolo _ _ _ _ _ _ _ _	[PROTOC] _ _ _ _ _ _ _ _
3) Nome completo: _____	
4) Telefone para contato (_ _ _ _ _ _) _ _ _ - _ _ _ _ _ _	
5) Sexo: 1() Masculino 2() Feminino	[SEX] _ _
6) Cor: 1() Branca 2() Não branca	[COR] _ _
7) Estado civil: 1() solteiro 2() com companheiro/casado 3() viúvo 4() separado/ divorciado/ desquitado	[ESTCIV] _ _
8) Data de nascimento: _ _ _ / _ _ _ / _ _ _	[DNASC] _ _ _ / _ _ _ / _ _ _ _ _
9) Diagnóstico: _____	[CIDINT] _ _ _ _ _ _ _ _
10) Tipo de quimioterapia: (1) Curativa (2) Previa/neoadjuvante (3) Adjuvante (4) Paliativa	[TIPOQT] _ _ [CIRPREV] _ _
11) Fez cirurgia previa: (1) Sim (2) Não Qual: _____	
12) Outras doenças crônicas: Diabetes: 0 () não 1 () sim Hipertensão arterial: 0 () não 1 () sim Insuficiência cardíaca: 0 () não 1 () sim Insuficiência renal crônica: 0 () não 1 () sim Enfisema ou DBPOC: 0 () não 1 () sim	[DIAB] _ _ [HIPERT] _ _ [ICC] _ _ [IRC] _ _ [DBPOC] _ _
13) Médico assistente: _____	[MEDCIR] _ _
(Silvia = 1 / Luciane = 2 / Alessandra = 3 / Cristiane = 4)	

PERFIL SOCIOECÔNÔMICO	
<p>1) O Sr.(Sra.) tem rádio em casa? 0 () não Se sim: Um ou mais de um? <input type="checkbox"/> rádios (1= 1, 2= 2, 3= 3, ≥4 = 4)</p>	[RAD] <input type="checkbox"/>
<p>2) Tem televisão colorida em casa? 0 () não Se sim: Uma ou mais de uma? <input type="checkbox"/> televisões (1= 1, 2= 2, 3= 3, ≥4 = 4)</p>	[TVCOL] <input type="checkbox"/>
<p>3) O Sr. ou sua família tem carro? 0 () não Se sim: Um ou mais de um? <input type="checkbox"/> carros (1= 4, 2= 7, 3= 9, ≥4 = 9)</p>	[AUTO] <input type="checkbox"/>
<p>4) Quais destas utilidades domésticas o Sr.(Sra.) tem em casa?</p> <p>Máquina de lavar roupa 0 () não 2 () sim Videocassete ou DVD 0 () não 2 () sim</p>	[MAQLAV] <input type="checkbox"/> [VIDEO] <input type="checkbox"/>
<p>5) Tem geladeira ? 0 () não 4 () sim</p>	[GEL] <input type="checkbox"/>
<p>6) Tem freezer separado ou geladeira duplex? 0 () não 2 () sim</p>	[FREZ] <input type="checkbox"/>
<p>7) Quantos banheiros tem em casa? 0 () nenhum Se sim: Um ou mais de um? <input type="checkbox"/> banheiros (1= 4, 2= 5, 3 = 6, ≥4 = 7)</p>	[BANH] <input type="checkbox"/>
<p>8) O Sr.(Sra.) tem empregada mensalista em casa? 0 () nenhuma Se sim: Uma ou mais de uma? <input type="checkbox"/> empregadas (1= 3, ≥2 = 4)</p>	DOMEST] <input type="checkbox"/>
<p>9) Qual o último ano de estudo do chefe da família ? 0 () nenhum ou primário incompleto 1 () até a 4ª série (antigo primário) ou ginásial (primeiro grau) incompleto 2 () Ginásial (primeiro grau) completo ou colegial (segundo grau) incompleto 4 () Colegial (segundo grau) completo ou superior incompleto 8 () superior completo</p>	[ESCOLA] <input type="checkbox"/>

PCTE _____

Avaliação subjetiva global produzida pelo paciente - INICIAL

1 – Peso	
Resumo do meu peso habitual e atual:	
Eu atualmente peso __ _ _ Quilos e __ gramas (999-9) não sei	[PATUI] _ _ _ , __ kg
Minha altura é de 1 metro e __ _ cm (999) não sei	[ALTI] _ _ _ cm
Há <u>um mês</u> atrás meu peso era de __ _ _ Quilos __ gramas (99-9) não sei	[P1MESI] _ _ _ kg __ g
Há <u>seis meses</u> atrás meu peso era de __ _ _ Quilos __ gramas (99-9) não sei	[P6MESI] _ _ _ kg __ g
Durante as 2 últimas semanas meu peso:	[PP15DI]
1() diminuiu 2() aumentou 3() ficou igual	__
9() não sei	1 = 1 2 e 3 = 0

2 – Ingestão alimentar	
Em comparação a minha alimentação normal, eu poderia considerar minha ingestão alimentar <u>durante o último mês</u> como:	[ALTINGI]
1() sem mudanças 2() mais que o normal 3() menos que normal	__ 1 e 2 = 0 3 = 1
<u>Atualmente</u>, eu estou comendo:	TIPDIETI]
1() comida normal (alimentos sólidos), mas em menor quantidade	__
2() comida normal (alimentos sólidos), mas pouca quantidade	1 = 1
3() apenas líquidos	2 = 2
4() apenas suplementos nutricionais	3 e 4 = 3
5() muito pouco de qualquer comida	5 = 4
6() apenas alimentos pela sonda ou pela veia	6 = 0

8() o mesmo que sempre comia	
9() não sei	

3 – Sintomas			
Durante as <u>últimas 2 semanas</u>, eu tenho tido os seguintes problemas que me impedem de comer o suficiente (marque todos os que estiver sentindo):			
- Sem problemas para se alimentar	0() não 1() sim	[SPROBI]	<input type="checkbox"/> 1 = 0
- Sem vontade de comer	0() não 1() sim	[SVONTI]	<input type="checkbox"/> 1 = 3
- Náusea (enjôo)	0() não 1() sim	[NAUSI]	<input type="checkbox"/> 1 = 1
- Vômito	0() não 1() sim	[VOMITII]	<input type="checkbox"/> 1 = 3
- Constipação (prisão de ventre)	0() não 1() sim	[CONSTI]	<input type="checkbox"/> 1 = 1
- Diarréia	0() não 1() sim	[DIARRI]	<input type="checkbox"/> 1 = 3
- Feridas na boca	0() não 1() sim	[FERIDI]	<input type="checkbox"/> 1 = 2
- Boca seca	0() não 1() sim	[BOCASI]	<input type="checkbox"/> 1 = 1
- Os alimentos têm gosto estranho ou não têm gosto	0() não 1() sim	[GOSTOI]	<input type="checkbox"/> 1 = 1
- Os cheiros me enjoam	0() não 1() sim	[CHEIRI]	<input type="checkbox"/> 1 = 1
- Problemas para engolir	0() não 1() sim	[ENGOLI]	<input type="checkbox"/> 1 = 2
- Rapidamente me sinto satisfeito	0() não 1() sim	[SATISI]	<input type="checkbox"/> 1 = 1
- Dor	0() não 1() sim	[DORI]	<input type="checkbox"/> 1 = 3
Onde? _____			
- Outros _____	0() não 1() sim	[OUTRI]	<input type="checkbox"/> 1 = 1
Exemplos: depressão, problemas de dinheiro ou dentários			

4 – Atividades e função	
No <u>último mês</u>, eu consideraria minha atividade como:	
1(<input type="checkbox"/>) Normal, sem nenhuma limitação	[ATIVI]
2(<input type="checkbox"/>) Não totalmente normal, mas capaz de manter quase todas as atividades normais	_ 1 = 0
3(<input type="checkbox"/>) Não me sentindo bem para a maioria das coisas, mas ficando na cama ou na cadeira menos da metade do dia	2 = 1 3 = 2
4(<input type="checkbox"/>) Capaz de fazer pouca atividade, e passando a maior parte do tempo na cadeira ou na cama	4 = 3 5 = 3
5(<input type="checkbox"/>) Bastante tempo acamado, raramente fora da cama	

O restante do questionário será preenchido pelo médico ou nutricionista. Obrigado pela sua colaboração.

Avaliação subjetiva global produzida pelo paciente Parte 2

5 – Doença e sua relação com requerimentos nutricionais		
Todos diagnósticos relevantes:		
- Câncer	0() não 1() sim	[CANCI] _ 1 = 1
- AIDS	0() não 1() sim	[AIDSI] _ 1 = 1
- Presença de escara, ferida aberta ou fístula	0() não 1() sim	[ESCARI] _ 1 = 1
- Caquexia pulmonar ou cardíaca	0() não 1() sim	[CAQCARI] _ 1 = 1
- Presença de trauma	0() não 1() sim	[TRAUMI] _ 1 = 1
- Idade maior que 65 anos	0() não 1() sim	[MA65I] _ 1 = 1
Estadiamento da doença primária		[ESTADI]
1() I 2() II 3() III 4() IV 9() desconhecido		_
6 – Demanda metabólica		
Febre 0() s/ febre 1() >37,2° e < 38,3° 2() ≥ 38,3° e < 38,9° 3() ≥ 38,9°		[FEBRI] _
Duração da febre 0() s/ febre 1() < 72h 2() 72h 3() > 72h		[DFEBI] _
Corticosteróides 0() s/ corticosteróides 1() baixa dose 2() dose moderada 3() dose alta		[CORTI] _
7 – Exame físico		
Avaliação global da perda de gordura 0() s/ perda 1() perda leve 2() perda moderada 3() perda grave		[PGORDI] _
Avaliação global da condição muscular 0() s/ perda 1() perda leve 2() perda moderada 3() perda grave		[PMUSCI] _
Avaliação global da condição dos fluidos 0() s/ edema/ascite 1() edema/ascite leve 2() edema moderado 3() edema grave		[EDEMI] _

Escore PG-SGA exame físico 0() s/ perda 1() perda leve 2() perda moderada 3() perda grave	[ESGA7I] <input type="checkbox"/>
Avaliação Subjetiva Global 1() A 2() B 3() C	[ASGI] <input type="checkbox"/>
Questionário foi preenchido pelo paciente/acompanhante? 0() não 1() sim	[AUTOQUEI] <input type="checkbox"/>

**REQUISIÇÃO DE EXAMES**

PESQUISA

Paciente: _____ **Data nasc.:** _____
(completo por extenso e sem abreviatura)

Dados Clínicos:

ONCOLOGIA

Exames Solicitados:PC-reativa ultra sensível
Albumina

Hemograma

Data: ___/___/___

Carimbo e Assinatura do Médico

PCTE _ _ _ _

Avaliação subjetiva global produzida pelo paciente - FINAL

1 – Peso	
Resumo do meu peso habitual e atual:	
Eu atualmente peso _ _ _ Quilos e _ gramas (999-9) não sei	[PATUF] _ _ _ , _ kg
Minha altura é de 1 metro e _ _ cm (999) não sei	[ALTF] _ _ _ cm
Há <u>um mês atrás</u> meu peso era de _ _ _ Quilos _ gramas (99-9) não sei	[P1MESF] _ _ _ kg _ g
Há <u>seis meses atrás</u> meu peso era de _ _ Quilos _ gramas (99-9) não sei	[P6MESF] _ _ _ kg _ g
Durante as 2 últimas semanas meu peso:	[PP15DF]
1() diminuiu 2() aumentou 3() ficou igual	_
9() não sei	1 = 1 2 e 3 = 0

2 – Ingestão alimentar	
Em comparação a minha alimentação normal, eu poderia considerar minha ingestão alimentar <u>durante o último mês</u> como:	[ALTINGF]
1() sem mudanças 2() mais que o normal 3() menos que normal	_ 1 e 2 = 0 3 = 1
<u>Atualmente</u>, eu estou comendo:	TIPDIETF]
1() comida normal (alimentos sólidos), mas em menor quantidade	_
2() comida normal (alimentos sólidos), mas pouca quantidade	1 = 1
3() apenas líquidos	2 = 2
4() apenas suplementos nutricionais	3 e 4 = 3
5() muito pouco de qualquer comida	5 = 4
6() apenas alimentos pela sonda ou pela veia	6 = 0
8() o mesmo que sempre comia	
9() não sei	

3 – Sintomas			
Durante as últimas 2 semanas, eu tenho tido os seguintes problemas que me impedem de comer o suficiente (marque todos os que estiver sentindo):			
- Sem problemas para se alimentar	0() não 1() sim	[SPROBF]	<input type="checkbox"/> 1 = 0
- Sem vontade de comer	0() não 1() sim	[SVONTF]	<input type="checkbox"/> 1 = 3
- Náusea (enjôo)	0() não 1() sim	[NAUSF]	<input type="checkbox"/> 1 = 1
- Vômito	0() não 1() sim	[VOMITF]	<input type="checkbox"/> 1 = 3
- Constipação (prisão de ventre)	0() não 1() sim	[CONSTF]	<input type="checkbox"/> 1 = 1
- Diarréia	0() não 1() sim	[DIARRF]	<input type="checkbox"/> 1 = 3
- Feridas na boca	0() não 1() sim	[FERIDF]	<input type="checkbox"/> 1 = 2
- Boca seca	0() não 1() sim	[BOCASF]	<input type="checkbox"/> 1 = 1
- Os alimentos têm gosto estranho ou não têm gosto	0() não 1() sim	[GOSTOF]	<input type="checkbox"/> 1 = 1
- Os cheiros me enjoam	0() não 1() sim	[CHEIRF]	<input type="checkbox"/> 1 = 1
- Problemas para engolir	0() não 1() sim	[ENGOLF]	<input type="checkbox"/> 1 = 2
- Rapidamente me sinto satisfeito	0() não 1() sim	[SATISF]	<input type="checkbox"/> 1 = 1
- Dor Onde? _____	0() não 1() sim	[DORF]	<input type="checkbox"/> 1 = 3
- Outros _____ Exemplos: depressão, problemas de dinheiro ou dentários	0() não 1() sim	[OUTRF]	<input type="checkbox"/> 1 = 1

4 – Atividades e função	
No <u>último mês</u>, eu consideraria minha atividade como:	
1(<input type="checkbox"/>) Normal, sem nenhuma limitação	[ATIVF]
2(<input type="checkbox"/>) Não totalmente normal, mas capaz de manter quase todas as atividades normais	_ 1 = 0
3(<input type="checkbox"/>) Não me sentindo bem para a maioria das coisas, mas ficando na cama ou na cadeira menos da metade do dia	2 = 1 3 = 2
4(<input type="checkbox"/>) Capaz de fazer pouca atividade, e passando a maior parte do tempo na cadeira ou na cama	4 = 3 5 = 3
5(<input type="checkbox"/>) Bastante tempo acamado, raramente fora da cama	

O restante do questionário será preenchido pelo médico ou nutricionista. Obrigado pela sua colaboração.

Avaliação subjetiva global produzida pelo paciente Parte 2

5 – Doença e sua relação com requerimentos nutricionais		
Todos diagnósticos relevantes:		
- Câncer	0() não 1() sim	[CANC F] <input type="checkbox"/> 1 = 1
- AIDS	0() não 1() sim	[AIDS F] <input type="checkbox"/> 1 = 1
- Presença de escara, ferida aberta ou fístula	0() não 1() sim	[ESCAR F] <input type="checkbox"/> 1 = 1
- Caquexia pulmonar ou cardíaca	0() não 1() sim	[CAQCAR F] <input type="checkbox"/> 1 = 1
- Presença de trauma	0() não 1() sim	[TRAUM F] <input type="checkbox"/> 1 = 1
- Idade maior que 65 anos	0() não 1() sim	[MA65 F] <input type="checkbox"/> 1 = 1
Estadiamento da doença primária		[ESTADF]
1() I 2() II 3() III 4() IV 9() desconhecido		<input type="checkbox"/>
6 – Demanda metabólica		
Febre 0() s/ febre 1() >37,2° e < 38,3° 2() ≥ 38,3° e < 38,9° 3() ≥ 38,9°		[FEBRF] <input type="checkbox"/>
Duração da febre 0() s/ febre 1() < 72h 2() 72h 3() > 72h		[DFEBF] <input type="checkbox"/>
Corticosteróides 0() s/ corticosteróides 1() baixa dose (< 10mg) 2() dose moderada 3() dose alta (≥ 30 mg prednisona)		[CORTF] <input type="checkbox"/>
7 – Exame físico		
Avaliação global da perda de gordura 0() s/ perda 1() perda leve 2() perda moderada 3() perda grave		[PGORDF] <input type="checkbox"/>
Avaliação global da condição muscular 0() s/ perda 1() perda leve 2() perda moderada 3() perda grave		[PMUSCF] <input type="checkbox"/>
Avaliação global da condição dos fluidos 0() s/ edema/ascite 1() edema/ascite leve 2() edema moderado 3() edema grave		[EDEM F] <input type="checkbox"/>
Score PG-SGA exame físico 0() s/ perda 1() perda leve		[ESGA7F]

2() perda moderada 3() perda grave	<input type="checkbox"/>
Avaliação Subjetiva Global 1() A 2() B 3() C	[ASGF] <input type="checkbox"/>
Questionário foi preenchido pelo paciente/acompanhante? 0() não 1() sim	[AUTOQUEF] <input type="checkbox"/>

Declaração de não conflito de interesse do Laboratório Support



São Paulo, 03 de dezembro de 2008

Ref: Declaração de Conflitos de Interesse

Declaro para os devidos fins a não existência de conflitos de interesse entre a empresa Support Produtos Nutricionais Ltda e a mestranda Carla Pastore orientada pela Dra. Maria Cristina Gonzalez. A empresa citada não possui quaisquer interesses de caráter pessoal, comercial, acadêmico, político ou financeiro nas atividades realizadas pela mestranda. Vale ressaltar que não haverá nenhum tipo de impedimento da parte da Support Produtos Nutricionais Ltda na divulgação dos resultados obtidos em seu estudo, sejam eles quais forem.

Atenciosamente,



Claudio Sturion

Diretor Médico

Support Produtos Nutricionais Ltda