



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Viviane Dias Rodrigues

**Resposta inflamatória e imune do paciente com câncer gástrico submetido à
terapia nutricional enteral e imunomoduladora**

Rio de Janeiro

2015

Viviane Dias Rodrigues

**Resposta inflamatória e imune do paciente com câncer gástrico submetido à terapia
nutricional enteral e imunomoduladora**



Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientadora: Prof^ª Dra. Renata Brum Martucci

Rio de Janeiro

2015

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

R696 Rodrigues, Viviane Dias.

Resposta inflamatória e imune do paciente com câncer gástrico submetido à terapia nutricional enteral e imunomoduladora / Viviane Dias Rodrigues. – 2015.

86 f.

Orientadora: Renata Brum Martucci.

Dissertação (Mestrado) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Estômago - Câncer - Teses. 2. Neoplasias gástricas. 3. Terapia nutricional. 4. Alimentação enteral - Teses. 5. Câncer - Aspectos nutricionais - Teses. 6. Agentes antiinflamatórios - Teses. I. Martucci, Renata Brum. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

CDU 616.33-006.6

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Viviane Dias Rodrigues

**Resposta inflamatória e imune do paciente com câncer gástrico submetido à terapia
nutricional enteral e imunomoduladora**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 30 de abril de 2015.

Orientadora: Prof^ª Dra. Renata Brum Martucci
Instituto de Nutrição – UERJ

Banca Examinadora:

Prof^ª. Dra. Carla Maria Avesani
Instituto de Nutrição – UERJ

Prof. Dr. Mário Fritsch Toros Neves
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof^ª. Dra. Wilza Arantes Ferreira Peres
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2015

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais Adilson Rodrigues (*in memoriam*) e Arminda Maria Dias Rodrigues por todo amor e apoio incondicional. Sem vocês jamais conseguiria ter chegado até aqui. E a toda a minha família, meu porto seguro.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar a Deus sobre todas as coisas.

A Dr^a Renata Brum Martucci, orientadora amiga, cuja presença segura e estimulante favoreceu o desenvolvimento e a elaboração deste trabalho.

Ao Dr Nivaldo Barroso de Pinho chefe do Serviço de Nutrição e Dietética do Hospital do Câncer I- INCA, grande idealizador deste projeto, cujo apoio valioso e conhecimento, me deu condições para que essa pesquisa fosse realizada.

A Dr^a Eliana Abdelhay chefe do Laboratório do Centro de Transplante de Medula Óssea do INCA e sua equipe que muito gentilmente treinaram e permitiram que as análises de imunofenotipagem fossem realizadas em seu laboratório.

Ao Dr João Viola chefe do Laboratório de Biologia Celular do INCA e sua equipe que também muito gentilmente treinaram e permitiram que as análises de citocinas fossem realizadas em seu laboratório.

Ao Dr Ronaldo Bevilacqua chefe do Laboratório de Patologia Clínica do INCA e sua equipe que assim como os demais chefes de laboratório também permitiu que as análises de hemograma e bioquímica fossem realizadas em seu laboratório.

Aos colegas de trabalho, em especial as nutricionistas Ana Maria Moreira, Luciana Marques e Patrícia Feijó pelo apoio e ajuda. Muito mais que colegas vocês são amigas para uma vida toda.

As alunas de Nutrição de Iniciação Científica, Jocilene Leite, Monica Sousa, Mylena Santos e Vanessa Rodrigues por todo o suporte. Vocês foram imprescindíveis.

Aos amigos que me acolhem com carinho e amor me dando força e incentivo a este projeto.

Ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, pelo incentivo a ciência e pesquisa, instituição da qual me orgulho de fazer parte.

A Pós-Graduação em Ciências Médicas da UERJ pela excelência de suas atividades acadêmicas, o que muito contribuiu para o meu crescimento profissional.

E em especial a todos os pacientes com câncer por sua luta incassável. Vocês com toda certeza são uma lição de vida e a razão de nós profissionais buscarmos cada vez mais as melhores práticas para o atendimento oncológico.

Aqueles que passam por nós, não vão sós, não nos deixam sós. Deixam um pouco de si, levam um pouco de nós.

Antoine de Saint-Exupéry

RESUMO

RODRIGUES, Viviane Dias. *Resposta inflamatória e imune do paciente com câncer gástrico submetido à terapia nutricional enteral e imunomoduladora*. 2015. 86f. (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015.

A suplementação com dieta imunomoduladora é recomendada no pré-operatório de cirurgias oncológicas de grande porte visando à redução das complicações infecciosas e tempo de internação. O objetivo do presente trabalho foi avaliar o efeito da suplementação hiperproteica ou imunomoduladora na resposta nutricional, inflamatória e imune no pré-operatório e pós-operatório de pacientes com câncer gástrico. Trata-se de um estudo de coorte prospectiva, com intervenção, em pacientes do Instituto Nacional de Câncer (INCA). Após a admissão todos os pacientes receberam dieta polimérica hiperprotéica para correção da ingestão proteico-calórica, durante a mediana de 96 dias no período pré-operatório. Cinco a sete dias antes da cirurgia, a dieta hiperproteica foi interrompida e iniciada dieta imunomoduladora. Na admissão, após dieta hiperproteica, após dieta imunomoduladora e no pós-operatório foram coletados parâmetros nutricionais, como: avaliação subjetiva global produzida pelo paciente (ASG-PPP), peso corporal, altura, índice de massa corporal (IMC), circunferência do braço (CB), circunferência muscular do braço (CMB), prega cutânea tricípital (PCT), percentual de perda de peso (%PP), albumina, pré-albumina; como parâmetros inflamatórios foram coletados: proteína C reativa (PCR) interleucinas 1 e 6 (IL-1; IL-6), fator de necrose tumoral- α (TNF- α), relação PCR/albumina e *Glasgow Prognostic Score* (GPS); dos parâmetros imunes foram coletados: linfócitos CD4, CD8 e células *Natural Killer*. Além disso, foi observado o desfecho até 30 dias no pós-operatório, quanto às taxas de complicações e óbito. Foram incluídos 37 pacientes sendo 59,5% do sexo masculino, 56,8% idosos (≥ 60 anos), 43,2% eutróficos segundo ASG-PPP e 81,1% com estadiamento avançado do câncer, 48,6% realizaram gastrectomia total, 29,4% apresentaram complicações e 11,8% foram a óbito. As complicações ocorreram principalmente naqueles pacientes, com maiores níveis de IL-6, com menor relação CD4/CD8 e menor ingestão proteico-calórica no pré-operatório, segundo teste t. Os pacientes que tiveram níveis de IL-6 acima de 2,1pg/mL apresentaram um risco 11,0 vezes maior de apresentarem complicações e/ou óbito no pós-operatório, segundo regressão logística ajustada por tempo pré-operatório ($p=0,013$; IC 95%=1,7–72,8). A presença de óbito foi maior naqueles indivíduos com relação PCR/albumina $<0,2$ ($p=0,021$) e GPS 1 e 2 ($p=0,011$), segundo teste *Qui-quadrado*. Conclui-se que os pacientes que consumiram mais de 80% da dieta imunomoduladora apresentaram maior CD4 no pós-operatório, embora não foi encontrado diminuição das complicações e tempo de internação. A suplementação hiperprotéica e imunomoduladora foi capaz de manter o estado nutricional e imune dos pacientes com câncer gástrico no período pré e pós-operatório, porém em relação aos parâmetros inflamatórios não houve diminuição após a suplementação imunomoduladora.

Palavras-chave: Neoplasia gástrica. Terapia nutricional. Imunonutrição.

ABSTRACT

RODRIGUES, Viviane Dias. *Inflammatory and immune response of gastric cancer patient submitted to enteral nutrition and immunomodulatory therapy*. 2015. 86f. (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015.

Supplementation with immunomodulatory diet is recommended preoperatively for major cancer surgery in order to reduce infectious complications and length of stay. The aim of this study was to evaluate the effect of high-protein diet and immunomodulatory diet in nutritional status, inflammatory and immune response in gastric cancer patients in the preoperative and postoperative period. This is a prospective cohort study, with intervention in patients of the National Cancer Institute (INCA). After admission all patients received polymeric high-protein diet to correct protein-calorie intake during the median of 96 days at preoperative period. Five to seven days before surgery, high-protein diet was stopped and started immunomodulatory diet. On admission, after high-protein diet after immunomodulatory diet and postoperatively were collected nutritional parameters such as patient-generated subjective global assessment (PG-SGA), body weight, height, body mass index (BMI), midarm circumference (MC), midarm muscle circumference (MMC), triceps skinfold thickness (TSF), weight loss percentage (% PP), albumin, prealbumin; inflammatory parameters were listed as C-reactive protein (CRP) interleukins 1 and 6 (IL-1, IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), PCR/albumin ratio and Glasgow Prognostic Score (GPS); of immune parameters were collected: CD4, CD8, and Natural killer cells. In addition, the postoperative outcome within 30 days was observed, as the complications rates and death. Thirty-seven patients were included 59.5% male, 56.8% elderly (≥ 60 years), 43.2% eutrophic according PG-SGA and 81.1% with advanced cancer stage, 48.6% underwent total gastrectomy. Overall, 29.4% had complications and 11.8% died. Complications occurred particularly in those patients with higher IL-6 levels, with lower CD4/CD8 ratio and lower protein-calorie intake preoperatively, according t test. Patients who had IL-6 levels above 2,1pg / mL showed an 11.0 times greater risk of developing complications and/or death in the postoperative period, according to logistic regression adjusted for preoperative time ($p=0.013$; 95% CI = 1.7- 72.8). The presence of death was higher in individuals with CPR/albumin ratio <0.2 ($p=0.021$) and GPS 1 and 2 ($p=0.011$), according to chi-square test. We conclude that patients who consumed more than 80% of immunomodulatory diet had higher postoperative CD4, although it was not found reduced complications rate or length of stay. The high protein and immunomodulatory diet was able to maintain the nutritional and immune status of patients with gastric cancer in pre- and postoperative period, but in relation to inflammatory parameters there was no decrease after immunomodulatory diet.

Keywords: Gastric cancer. Nutritional therapy. Immunonutrition

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | | |
|------------|---|----|
| Figura 1 – | Anatomia do estômago..... | 17 |
| Quadro 1 - | Caracterização de artigos indexados na base de dados MEDLINE que abordam o uso de terapia nutricional imunomoduladora em pacientes cirúrgicos abdominais, publicados entre 1998 a 2013..... | 27 |
| Figura 2 – | Linha do tempo..... | 36 |
| Quadro 2 - | Percentual de perda de peso por período de tempo..... | 41 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|-------------|---|----|
| Tabela 1 – | Valores das médias e desvios-padrão das medidas cefalométricas iniciais dos pacientes dos grupos 1 e 2, com o valor de p para a comparação das medidas..... | 37 |
| Tabela 2 – | Comparação entre características nutricionais e bioquímicas entre os pacientes incluídos e os pacientes excluídos..... | 49 |
| Tabela 3 – | Parâmetros nutricionais e ingestão proteico-calórica (médias) dos pacientes incluídos e excluídos..... | 51 |
| Tabela 4 – | Comparação de parâmetros nutricionais e imunes na admissão entre os grupos bem nutrido (A) e risco nutricional ou desnutridos (B+C)..... | 53 |
| Tabela 5 – | Comparação dos parâmetros nutricionais, imunes e inflamatórios nas diferentes etapas..... | 54 |
| Tabela 6 – | Comparação de parâmetros bioquímicos na fase I entre pacientes adultos e idosos..... | 54 |
| Tabela 7 – | Correlações entre as variáveis antropométricas, bioquímicas e imunes da admissão..... | 55 |
| Tabela 8 - | Correlações entre as variáveis antropométricas, bioquímicas e imunes após suplementação hiperprotéica/hipercalórica..... | 55 |
| Tabela 9 - | Comparação entre etapa pré-operatório imediato e pós- operatório..... | 57 |
| Tabela 10 - | Tipos de complicações apresentadas em até 30 dias de pós-operatório..... | 58 |
| Tabela 11- | Comparação dos parâmetros pré-operatórios dos pacientes com complicação e sem complicação..... | 59 |
| Tabela 12 - | Correlação entre a relação PCR/albumina e GPS..... | 59 |
| Tabela 13 - | Comparação entre o estado inflamatório segundo a IL-6 e aceitação da dieta imunomoduladora..... | 60 |
| Tabela 14 - | Correlações entre as variáveis, bioquímicas e imunes após suplementação imunomoduladora e desfecho..... | 60 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|---------------|--|
| AIDS | <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida |
| APC | Célula apresentadora de antígeno |
| ASG | Avaliação Subjetiva Global |
| ASG-PPP | Avaliação Subjetiva Global Produzida pelo Próprio Paciente |
| ASPEN | <i>American Society of Parenteral and Enteral Nutrition</i> – Sociedade Americana de Nutrição Parenteral e Enteral |
| CB | Circunferência do Braço |
| CD | Grupamento de diferenciação |
| CEMO | Centro de transplante de medulla óssea |
| CHILD C | Classificação de Doença Hepática Crônica Classe C |
| CMB | Circunferência Muscular do Braço |
| CRH | hormônio liberador de corticotropina |
| DHA | ácido docosahexaenóico |
| EDTA | ácido Etilenodiaminotetraacético |
| EPA | ácido eicosapentaenóico |
| FACS | Fluorescence Activated Cell Sorting |
| GM – CSF | fator estimulante de colônias de granulócitos e macrófagos |
| g/dl | Grama por decilitro |
| g/L | Grama por litro |
| g | Grama |
| pg | Picograma |
| HAS | Hipertensão arterial sistêmica |
| IFN- γ | interferon gama |
| IgD | imunoglobulina D |
| IgM | imunoglobulina M |
| IL | Grupo de interleucina |
| IMC | Índice de Massa Corporal |
| INCA | Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva |
| MHC | complexo de histocompatibilidade |

| | |
|--------------|---|
| NK | <i>natural killer</i> |
| NK LIKE | <i>natural killer like</i> |
| NPY | Neuropeptídeo orexígeno Y |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| PBS/BSA | <i>Phosphatebuffered saline/bovine serum albumine</i> |
| PCR | Proteína –C-reativa |
| PCR-US | Proteína –C-reativa ultrassensível |
| PCT | prega cutânea tricriptal |
| PS | Performance Status |
| IIQ | Intervalo interquartil |
| TACO | Tabela Brasileira de Composição de Alimentos |
| TCR | receptores de célula T |
| TFG | taxa de filtração glomerular |
| TGF- β | Transforming growth factor-beta |
| Th1 | células T helper tipo 1 |
| Th2 | células T helper tipo 2 |
| TNF | fator de necrose tumoral |
| TNF β | fator de necrose tumoral beta |
| TNF α | fator de necrose tumoral alfa |
| TNM | classificação de tumores malignos |
| Treg | células T reguladoras |
| UICC | União Internacional Contra o Câncer |

LISTA DE SÍMBOLOS

% Porcentagem

> Maior que

α Alfa

β Beta

μg Micrograma

γ Gama

δ Delta

\geq Maior/igual que

< Menor que

= Igual

\pm Desvio padrão

ω_3 Omega-3

SUMÁRIO

| | | |
|----------|--|----|
| | INTRODUÇÃO | 15 |
| 1 | REVISÃO DA LITERATURA | 16 |
| 1.1 | Câncer gástrico | 16 |
| 1.2 | Impacto nutricional | 19 |
| 1.3 | Sistema imune e inflamatório | 21 |
| 1.4 | Terapia nutricional imunomoduladora | 25 |
| 2 | OBJETIVOS | 33 |
| 2.1 | Geral | 33 |
| 2.2 | Específicos | 33 |
| 3 | METODOLOGIA | 34 |
| 3.1 | Desenho de estudo | 34 |
| 3.1.1 | <u>Casuística</u> | 34 |
| 3.1.2 | <u>Métodos</u> | 38 |
| 3.1.2.1 | Avaliação clínica e do estado nutricional..... | 38 |
| 3.1.2.2 | Avaliação subjetiva global produzida pelo paciente..... | 39 |
| 3.1.2.3 | Peso corporal e altura..... | 39 |
| 3.1.2.4 | Índice de massa corporal..... | 40 |
| 3.1.2.5 | Circunferência do braço, prega cutânea tricipital e circunferência muscular..... | 40 |
| 3.1.2.6 | Percentual de perda de peso..... | 41 |
| 3.1.2.7 | Dosagens de proteínas plasmáticas..... | 42 |
| 3.1.2.8 | Avaliação da ingestão alimentar..... | 42 |
| 3.1.2.9 | Avaliação da resposta inflamatória..... | 43 |
| 3.1.2.10 | Avaliação da resposta imune..... | 44 |
| 3.2 | Questões éticas | 45 |
| 3.3 | Análise estatística | 45 |
| 4 | RESULTADOS | 47 |
| 4.1 | Triagem | 47 |
| 4.2 | Perfil geral dos pacientes | 48 |
| 4.3 | Perfil dos pacientes incluídos | 50 |

| | | |
|---|--|----|
| 5 | DISCUSSÃO..... | 62 |
| | CONCLUSÃO..... | 69 |
| | REFERÊNCIAS | 70 |
| | ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética..... | 78 |
| | ANEXO B - Ficha de avaliação nutricional..... | 79 |
| | ANEXO C - Ficha de avaliação subjetiva global..... | 80 |
| | ANEXO D - Ficha de recordatório de 24 horas..... | 82 |
| | ANEXO E - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido..... | 83 |

INTRODUÇÃO

O Câncer gástrico é uma das mais frequentes neoplasias malignas do aparelho digestivo (MURARO *et al.*, 2003). A cirurgia é a única modalidade de tratamento que oferece controle da doença e elevação da sobrevida (ANDREOLLO *et al.*, 2011).

A gastrectomia é considerada um procedimento de alto nível de complexidade, e deve ser realizada em hospitais de referência, pois apresenta índices de morbidade e mortalidade não desprezíveis. As complicações deste procedimento cirúrgico são mais elevadas, tanto locais como gerais, pois os pacientes na sua maioria estão em condições clínicas e nutricionais comprometidas pela doença (ANDREOLLO, *et al.*, 2011).

Estudos sustentam que existe benefícios no uso de dietas imunomoduladoras em pacientes oncológicos que venham a ser submetidos a cirurgias abdominais e do tratogastrointestinal (TGI). Os resultados mostraram redução da incidência de complicações infecciosas pós-operatórias, da intensidade da resposta inflamatória, do tempo de internação e do custo do tratamento; e melhora significativa na resposta imunológica e inflamatória (BRASIL, 2011).

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Câncer gástrico

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) estima-se que haja, no ano 2030, 27 milhões de casos incidentes de câncer, 17 milhões de mortes por câncer e 75 milhões de pessoas vivas, anualmente, com câncer. No Brasil, a estimativa para o ano de 2014, que será válida também para o ano de 2015, aponta para a ocorrência de aproximadamente 576 mil casos novos de câncer (BRASIL, 2011; BRASIL 2013).

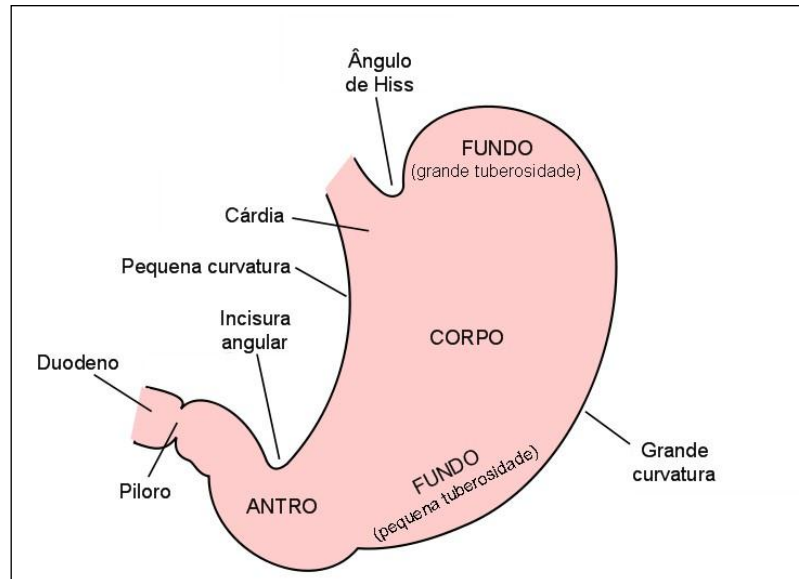
Dentre os diferentes tipos de câncer que acometem o trato gastrointestinal temos o câncer gástrico, também denominado câncer de estômago. De acordo com a última estimativa mundial foi identificado a ocorrência de aproximadamente um milhão de casos novos de câncer de estômago para o ano de 2012, configurando-se como a quarta causa mais comum de câncer em homens (631 mil casos novos) e quinta em mulheres (320 mil casos novos). Mais de 70% dos casos ocorrem em países em desenvolvimento, além disso, a taxa de incidência é cerca de duas vezes mais alta no sexo masculino do que no feminino (BRASIL, 2013).

Apesar de ser a segunda causa de morte por câncer no mundo em ambos os sexos, a tendência temporal de câncer gástrico mostra um declínio em vários países. As taxas de incidência também mostram uma diminuição substancial na maioria dos países. Esse declínio em parte deve-se a fatores relacionados ao aumento do uso de refrigeradores para uma melhor conservação alimentar, o que permitiu maior disponibilidade e consumo de alimentos frescos, como frutas e hortaliças (legumes e verduras), e reduziu a necessidade do uso de sal, principalmente de alimentos conservados no sal. Entretanto, a alta ingestão de sal, por meio de adição ou de alimentos nele conservados, é provável fator de risco desse tipo de câncer. Outro determinante para essa diminuição nas taxas é a redução na prevalência de infecção pela bactéria *Helicobacter pylori* (H pylori) (BRASIL, 2013).

No Brasil, estima-se 12.870 casos novos de câncer de estômago em homens e 7.520 em mulheres para o ano de 2014. Seu pico de incidência ocorre em sua maioria em homens em torno dos 70 anos de idade. No ano de 2011 o câncer de estômago ocasionou cerca de 13.328 mortes, 8.608 em homens e 4.720 mulheres (BRASIL, 2013).

Os tumores do estômago se apresentam, predominantemente, na forma de três tipos histológicos: adenocarcinoma (responsável por 95% dos tumores), linfoma, diagnosticado em cerca de 3% dos casos, e leiomiossarcoma, iniciado em tecidos que dão origem aos músculos e aos ossos (BRASIL, 2011). Além disto, o tumor pode estar localizado em qualquer região anatômica do órgão: Cárdia, antro, corpo, fundo e piloro (**Figura 1**).

Figura 1 – Anatomia do estômago



Fonte: RODRIGUES, 2013.

A etiologia do câncer gástrico é complexa, sendo que vários fatores exógenos e endógenos estão envolvidos no seu aparecimento. Entretanto dados divulgados pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA) apontam a infecção em longo prazo pela bactéria *Helicobacter pylori* como o maior fator de risco para o desenvolvimento do câncer de estômago. É uma das infecções mais comuns e pode ser responsável por cerca de 60% dos casos de câncer gástrico no mundo. Nos países em desenvolvimento, a prevalência dessa infecção chega a 90%, sendo, em geral, adquirida na infância, persistindo ao longo da vida (BRASIL, 2013).

Dietas baseadas em alimentos conservados em sal ou defumados também aumentariam a predisposição para o surgimento de tumores gástricos. Frutas e vegetais frescos seriam fatores protetores para o desenvolvimento do câncer de estômago. A influência do álcool na carcinogênese gástrica ainda não está definitivamente comprovada, apesar de que usuários de bebidas alcoólicas apresentem tendência aumentada para desenvolver essa neoplasia. Indivíduos tabagistas têm risco duas a três vezes maior de desenvolver o adenocarcinoma gástrico do que não-fumantes (TONETO, 2006).

Apesar do fator ambiental/ comportamental ser considerado o principal para o seu desenvolvimento, alguns estudos apontam que fatores genéticos poderiam influenciar no câncer gástrico. Um exemplo é a frequência de mutações em um gene que codifica a proteína E-caderina (CDH1) em câncer gástrico familiar (BRASIL, 2013).

A gastrite atrófica crônica e a metaplasia intestinal são consideradas lesões predisponentes para o câncer gástrico, pois podem progredir para displasia e subsequentemente para carcinoma. A prevalência dessas lesões é alta em locais onde o adenocarcinoma gástrico é mais frequente. Radiações, história familiar, anemia perniciosa, tipo sanguíneo A e doenças ocupacionais também estão relacionados ao surgimento do adenocarcinoma gástrico, entretanto são de pouca importância na prevenção primária da doença (CUTAIT *et al.*, 2001). Acredita-se que a patogênese do câncer gástrico é multifatorial, com vários componentes exercendo maior ou menor influência em populações diferentes (KOUNTOURAS *et al.*, 2005).

O sistema mais utilizado para se realizar o estadiamento do câncer gástrico é o TNM, proposto pela UICC (União Internacional Contra o Câncer), o qual se apoia em três componentes: T- a extensão do tumor primário na parede gástrica, N- ausência ou presença e extensão das metástases em linfonodos regionais e M- ausência ou presença de metástases a distância. A classificação histopatológica (pós-cirúrgica) é designada TNM. O estadiamento clínico pré-operatório é fundamental para a seleção do método terapêutico a ser empregado, enquanto o estadiamento histopatológico pós-operatório fornece dados mais precisos para estimar o prognóstico e avaliar os resultados finais do tratamento (TONETO, 2006).

Independentemente do tipo de sistema utilizado para a classificação anatômica do tumor, este deve ser classificado quanto ao grau de diferenciação histológica, que varia de Gx a G4 que pode ser realizado tanto no pré-operatório quanto no pós-operatório (BRASIL, 2011). Nakamura e colaboradores (1968) propuseram uma classificação baseada no grau histológico diferenciado e indiferenciado, na qual o tipo diferenciado apresenta formação de glândulas (adenocarcinoma tubular e papilar) e o indiferenciado pouca ou nenhuma formação glandular (células em anel de sinete). Desta maneira podem ser estratificados em bem diferenciados (G1) e indiferenciados (G4) com dois graus intermediários (G2 e G3) (NAKAMURA *et al.*, 1968). Os tumores indiferenciados estão associados com pior prognóstico quando comparados com outros tipos histológicos (HASS *et al.*, 2011).

O câncer gástrico frequentemente não apresenta sintomas enquanto é superficial e potencialmente curável. Desconforto gástrico, dor vaga, anemia, perda de peso e falta de apetite são os sintomas principais e, quando ocorrem, são indícios de doença avançada

(DICKEN *et al.*, 2005). O exame físico geralmente não revela sinais da doença a não ser nos tumores avançados, os quais podem se apresentar com massa palpável, caquexia e ascite.

Durante o desenvolvimento do câncer, assim como no câncer gástrico, as células transformadas possuem autossuficiência dos fatores de crescimento, insensibilidade aos fatores inibidores de crescimento e apoptose. Além disso, estimulam a ativação de células do sistema imune, desencadeando uma resposta inflamatória (TONETO, 2006).

Entre os principais mecanismos de ativação da resposta inflamatória, pode-se citar a produção de citocinas. Citocinas são proteínas de baixo peso molecular produzidas por diferentes tipos celulares do sistema imune. A sua produção é desencadeada quando as células são ativadas por diferentes estímulos, como o câncer. Elas atuam na comunicação entre as células, promovendo a indução ou regulação da resposta imune e inflamatória (BILATE, 2007).

Quando o câncer está associado à caquexia, ocorre uma incapacidade de modulação do sistema imune e uma imunossupressão, que aumenta o número de complicações, diminui a resposta ao tratamento, reduz qualidade de vida e piora o prognóstico, com aumento da mortalidade (CABRAL; CORRÊA, 2004).

1.2 Impacto nutricional

O grau e a prevalência da desnutrição dependem do tipo e do estágio do tumor, dos órgãos envolvidos, dos tipos de terapia antitumoral utilizadas, da resposta do paciente e da localização do tumor, que quando atinge o trato gastrointestinal, a desnutrição é bastante evidenciada. Uma perda contínua de massa muscular esquelética, que não pode ser totalmente revertida pela terapia nutricional e leva à deterioração progressiva funcional é considerada caquexia e aumenta a morbimortalidade (COPIINI, 2004; FEARON *et al.*, 2011).

A origem da desnutrição é multifatorial, advinda de anorexia decorrente de fatores produzido pelo tumor ou hospedeiro, dor ou obstrução do trato gastrointestinal, perda tecidual, atrofia da musculatura esquelética, miopatia e perda rápida de tecido gorduroso, atrofia de órgãos viscerais e alterações no gasto energético basal (WAITZBERG *et al.*, 2001). Os efeitos clínicos e as consequências da desnutrição se manifestam por dificuldade de cicatrização, maior risco de infecção e toxicidade do tratamento, maior demanda de cuidados e custos hospitalares, diminuição da resposta ao tratamento, da qualidade de vida e sobrevida,

quando comparados com pacientes com um adequado estado nutricional (SHANG *et al.*, 2006).

Segundo Fearon (2011), quando o processo de desnutrição está associado à balanço energético- proteico negativo, associado a uma redução da ingestão de alimentos e alteração no metabolismo; e o critério de diagnóstico foi a perda de peso > 5% ou qualquer perda de peso significativa (> 2%), promovendo uma redução no IMC é chamada de caquexia.

As citocinas estão envolvidas no desenvolvimento da caquexia, influenciando tanto na anorexia quanto na perda de peso. As citocinas interleucina 1(IL-1) e fator de necrose tumoral (TNF- α) tem sido relacionadas ao desenvolvimento da anorexia no câncer, provavelmente pelo aumento do hormônio liberador de corticotropina (CRH), um neurotransmissor do sistema nervoso central que suprime a ingestão alimentar. A IL-1 também bloqueia o Neuropeptídeo orexígeno Y (NPY), reduzindo a ingestão alimentar. Tanto IL-1 quanto TNF- α foram associadas com a perda de massa muscular na caquexia. Provavelmente, as citocinas têm um efeito sinérgico no desenvolvimento da anorexia, aumento da taxa metabólica basal e perda de massa muscular (ARGUILES, *et al.*, 2005).

O TNF- α pode induzir a perda de peso por inúmeros mecanismos, como: supressão do apetite, inibição da atividade da lipoproteína lípase, efeitos catabólicos nos depósitos de energia e proteólise. Os níveis séricos de TNF- α não são considerados parâmetros sensíveis, principalmente porque seu mecanismo de secreção pode ser parácrino, intermitente ou esporádico e pode rapidamente formar complexos com receptores solúveis. As maiores concentrações de TNF- α foram encontradas nos pacientes com maior perda de peso (BOSSOLA *et al.*, 2000).

O risco de desnutrição no paciente com câncer gastrointestinal está aumentado por diversos fatores: obstrução mecânica, limitação da ingestão de alimentos, má absorção e perda de sangue, deprimindo assim a imunidade celular e imunidade humoral (YAMIN *et al.*, 2007). A desnutrição protéico calórica ocorre em grande parte devido a uma anorexia sistêmica em conjunto com diferentes graus de anorexia local em resposta aos sintomas obstrutivos, sendo reconhecida como um importante fator de risco para a ocorrência de complicações pós-operatórias (BRAGA *et al.*, 2002). Sabe-se que as cirurgias de grande porte são seguidas por um período de imunossupressão com um aumento da suscetibilidade a infecções e desequilíbrios metabólicos ou imunológicos, onde a melhora da função imune durante este período pode levar a redução de complicações pós-operatórias (HELMINEN *et al.*, 2007).

Estudos demonstraram que pacientes que requerem cirurgia eletiva para neoplasias do aparelho digestivo superior, com frequência apresentam desnutrição grave no pré-operatório, que geralmente é associada a depressão da função imune, alterações na resposta inflamatória e falha do processo de cicatrização de feridas. A síndrome da resposta inflamatória sistêmica e a sepse são morbidades importantes que podemos encontrar durante o pós-operatório. Como resultado, pode-se observar nestes pacientes uma alta incidência de graves complicações, principalmente complicações infecciosas, durante o período pós-operatório imediato. Logo, a nutrição perioperatória com o objetivo de minimizar as complicações no pós-operatório e melhorar o resultado cirúrgico tem sido muito estudada nos últimos anos (WAITZBERG *et al.*, 2001; OKAMOTO *et al.*, 2009).

1.3 Sistema imune e inflamatório

O sistema imune tem três mecanismos importantes na prevenção da carcinogênese: (i) proteger o hospedeiro e suprimir câncer induzido por vírus; (ii) prevenir o estabelecimento de um estado inflamatório, eliminando patógenos; (iii) eliminar células tumorais em alguns tecidos que expressam ligantes que ativam a imunidade inata e são reconhecidos por receptores linfocitários. Alguns tipos de tumor escapam dos mecanismos de imunovigilância, através da perda de antígenos de superfície e/ou do complexo de histocompatibilidade (MHC), aumento da resistência aos efeitos das células citotóxicas e apoptose e produção de citocinas imunossupressoras (SCHREIBER *et al.*, 2011).

O câncer em estágio avançado é caracterizado por caquexia e imunossupressão, correlacionado com pior desfecho clínico. Além disso, a associação entre cirurgias de grande porte e diminuição do número de linfócitos totais, citotóxicos e *Natural Killer* (NK) é conhecida desde 1975 (GUNERHAN *et al.*, 2009). A presença dessas células no sítio tumoral está relacionada com melhor prognóstico (SCHREIBER *et al.*, 2011).

A queda dos linfócitos e suas subpopulações em sangue periférico em pacientes com câncer gástrico estão relacionadas com o estágio da doença (II, III e IV), sendo que as células T são as primeiras e as NK mais tardias (HONG *et al.*, 1995).

Os linfócitos têm origem na medula óssea através de uma célula tronco hematopoética comum. Os linfócitos são denominados de B e T. Os linfócitos B se diferenciam na medula óssea até o estágio de células *naive* com imonoglobulina M (IgM) e imunoglobulina D (IgD)

ancoradas na membrana. Essas células deixam a medula e se diferenciam terminalmente nos órgãos linfóides secundários dando origem aos plasmócitos que têm a função de secretar as imunoglobulinas (SCHREIBER *et al.*, 2011).

Os linfócitos T podem ser divididos em dois tipos T helper e T citotóxico e eles são identificados pelo anticorpo monoclonal CD4 e CD8 respectivamente. Resumidamente, células CD4 e CD8 se diferenciam no timo a partir de precursores duplamente positivos. Outras alterações fenotípicas se sucedem com o aparecimento de CD3 na superfície de membrana associado com receptores de antígenos, cuja sigla é TCR (*T cell receptor*). Nesta fase tanto as células T helper (auxiliares) como as T citotóxica são consideradas funcionalmente maduros com fenótipos $CD3^+CD4^+$ e $CD3^+CD8^+$ e são capazes de reconhecer o que é próprio do não próprio, apresentados pelas moléculas de MHC na superfície das células apresentadoras de antígeno (APCs). As células TCR $CD4^+\alpha\beta$ que representam em sua maioria os linfócitos CD4, reconhecem antígenos exógenos como peptídeos de microrganismos ligados a MHC de classe II. As células TCR $CD8^+\alpha\beta$ (aproximadamente 30% das células T $\alpha\beta$) reconhecem peptídeos gerados por processamento endógeno e ligados a moléculas de MHC de classe I. São os chamados linfócitos T citotóxicos e responsáveis pela destruição de células infectadas e células cancerosas. As células TCR $CD4\ \alpha\beta$ (auxiliares) têm um papel de modular a imunidade através da liberação das citoninas do tipo Th1 e Th2. Th1 caracteriza-se por produção de citocinas como IL-2, gama interferon (IFN-gama) e TNF-beta. Há ativação dos macrófagos e da fagocitose, e dos mecanismos citotóxicos (linfócitos T CD8). Já Th2 secreta IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10. Caracteriza-se pelo estímulo da produção de anticorpos pelos linfócitos B. É eficaz contra organismos que circulem no sangue, como bactérias extracelulares e parasitas (XIONG & BOSSELUT, 2011).

Existem certas particularidades entre as células TCD4 maduras e as TCD8, uma delas é que as células TCD4 expressam fortemente para as citocinas, principalmente as da via Th2, como interleucina 4 (IL-4), IL-5 e IL-13(XIONG & BOSSELUT, 2011).

Outro tipo de receptor dos linfócitos T é o gama/delta ($\gamma\delta$) e representam 1-10% dos linfócitos T periféricos maduros humanos, expressam a proteína CD3, mas não CD4 ou CD8. O TCR gama/delta, é composto pelas respectivas cadeias polipeptídicas $\gamma\delta$, também associadas a CD3, todas na superfície externa de linfócitos T. As células T $\gamma\delta$ $CD4^-$ $CD8^-$ reconhecem antígenos de maneira independente de MHC de classe I ou de classe II. Tais células estão envolvidas no reconhecimento de proteínas induzidas por estresse por choque térmico (oriundas de bactérias ou de células autólogas) e também antígenos de micobactérias.

A função dos linfócitos T $\gamma\delta$ é eliminar as células do corpo que estão sob estresse, por exemplo, as células infectadas ou aquelas que estão no processo de transformação tumoral (SCHREIBER *et al.*, 2011).

Existe outro tipo de células T, chamada célula T reguladora (Treg), que é considerada uma população imunossupressora e tem um papel importante na inibição da resposta do hospedeiro ao tumor. As células Treg são $CD4^+ CD25^+$ e inibem a função dos outros linfócitos T através da produção de citocinas imunossupressoras, como IL-10 e TGF- β (SCHREIBER *et al.*, 2011).

As células NK foram descritas inicialmente em 1975 como um subtipo de linfócito capaz de ter atividade citotóxica contra células leucêmicas *in vitro* sem sensibilização prévia (KIESSLING *et al.*, 1975). As células NK compreendem cerca de 10% dos linfócitos do sangue periférico.

Estudos *in vitro* e em modelos animais demonstraram o papel das células NK na imunovigilância do câncer, onde a presença de células NK foi considerada um marcador de prognóstico positivo em carcinomas diferenciados, sugerindo que o baixo número de células NK está associado com presença de metástase (LEVY *et al.*, 2011).

Nas duas últimas décadas ocorreram avanços significativos no entendimento da regulação de células NK. Um grande número de receptores ativadores e inibidores foram descobertos e se acredita que o equilíbrio de sinais gerados por estes receptores permitem as células NK a matar de forma eficaz células alvo enquanto mantém a tolerância ao próprio (CHEENT & KHAKOO, 2009).

As células NK são importantes componentes do sistema imune inato e têm a capacidade de lisar células alvo além de fornecer citocinas imunoregulatórias (COOPER *et al.*, 2001). Esta população de células reside principalmente no sangue periférico e macrófago (MO), embora possam ser encontradas em órgãos linfoides secundários (POGGI *et al.*, 2005). Elas têm papel crítico na defesa do organismo contra a transformação maligna e são potentes efetoras citotóxicas antileucêmicas, como também protege contra células infectadas por vírus. Os anticorpos monoclonais (CD16 e CD56) são marcadores dos linfócitos NK (ALMEIDA-OLIVEIRA & DIAMOND, 2008).

As principais citocinas produzidas por estas células são: IL-3, GM-CSF, TGF- β , IFN- γ e TNF- α , IL-2, IL-12, IL-18 e IL-21 (COOPER *et al.*, 2001; FARAG *et al.*, 2002). As citocinas podem ser classificadas como pró-inflamatórias (IL1, IL6, IL15, IL17, IL23 e TNF- α) ou antiinflamatórias (IL4, IL10, IL13, TGF β e IFN). Após a ligação com seus receptores

membranares, as citocinas ativam vias de transdução de sinais que levam a apoptose, proliferação celular, angiogênese e envelhecimento celular (SCHETTER *et al.*, 2010). Entre as consideradas inflamatórias, as mais estudadas e relacionadas com câncer são a IL-1, IL-6, TNF- α (AGGARWAL & GEHLOT, 2009).

Evidências sugerem que as citocinas pró-inflamatórias podem contribuir para carcinogênese e progressão do câncer gástrico (TSUJIMOTO *et al.*, 2010).

O TNF- α promove danos ao DNA e inibe o reparo do DNA por aumento da regulação do óxido (NO) (JAISWAL *et al.*, 2000). TNF- α pode induzir há um colapso da vascularização do tumor e também pode promover a angiogênese (LEIBOVICH *et al.*, 1987). Assim, o TNF- α pode contribuir para o desenvolvimento da estrutura tecidual necessária para o crescimento tumoral e metástase e pode induzir outras citocinas (TSUJIMOTO *et al.*, 2010).

IL-1 é uma importante citocina porque possui diversas propriedades biológicas, resultando no aumento da expressão de genes pró-inflamatórios. Vários pesquisadores demonstraram que a IL-1 α aumenta a angiogênese e proliferação de células endoteliais vasculares em linhagens celulares de câncer gástrico (MA *et al.*, 2008; FURUYA *et al.*, 2000).

De forma semelhante a IL-1 α , Beales (2002) demonstrou que a IL-1 β , estimulou a proliferação de linhagens celulares de câncer gástrico, através da ativação mediada pelo receptor de tirosina-quinase. Deans *et al* (2006) relataram que a expressão de IL-1 β foi associada com níveis de proteína C-reativa no soro de pacientes com câncer gástrico, associação esta, que resultou em redução na sobrevida.

IL-6 é uma citocina pleiotrópica produzidas por uma grande variedade de células e que desempenha um papel importante, tanto em estimular a diferenciação de células B para células formadoras de anticorpos no plasma e na regulação da resposta imune inata (TSUJIMOTO *et al.*, 2010).

Alguns autores têm demonstrado relação entre elevados níveis séricos de IL-6 e estágio do tumor, invasão linfática, invasão venosa, metástase linfática, metástase hepática, e desfecho desfavorável em pacientes com câncer gástrico (ASHIZAWAV *et al.*, 2005; IKEGUCHI *et al.*, 2009).

1.4 Terapia nutricional imunomoduladora

A imunonutrição pode ser definida como a modulação da atividade do sistema imunológico com intervenções específicas. Ela pode ser aplicada em qualquer situação onde o fornecimento de nutrientes está diminuído, sendo responsável por modificar a resposta inflamatória ou imune; e tem-se associado mais estreitamente com tentativas de melhorar o curso clínico de pacientes críticos e cirúrgicos, que muitas vezes exigem um fornecimento exógeno de nutrientes através da nutrição enteral ou parenteral (CALDER, 2003).

Estudo com pacientes com câncer de cabeça e pescoço demonstrou que indivíduos desnutridos têm menores valores de CD4 e CD4/CD8 no pré-operatório e que houve diminuição de linfócitos totais, CD4 e CD8 no pós-operatório de todos os pacientes. Porém, no pós-operatório, apenas os pacientes que receberam dieta imunomoduladora demonstraram um aumento significativo de CD4 e CD4/CD8. No grupo de pacientes desnutridos que recebeu dieta imunomoduladora houve uma redução de infecções e complicações relacionadas com a ferida e do tempo de internação, quando comparado com o grupo controle (RISO *et al.*, 2000).

Os efeitos benéficos da administração perioperatória com imunonutrientes como a arginina, glutamina, ácidos graxos ômega 3 e ácido ribonucléico em pacientes submetidos à cirurgia de grande porte, modulam a resposta imune e reduzem a magnitude da resposta inflamatória (GUNERHAN *et al.*, 2009; OKAMOTO *et al.*, 2009; GIGER *et al.*, 2007). A arginina protege contra a reperfusão de lesões, promove a maturação e ativação das células T e melhora o balanço de nitrogênio; a glutamina atua como uma importante fonte de energia para a mucosa intestinal; os ácidos graxos ômega 3 têm um papel importante na modulação e produção de eicosanóides e citocinas, redução da inflamação sistêmica, minimização da isquemia hepática e normalização vascular; e os nucleotídeos melhoraram a síntese protéica, facilitam a maturação das células intestinais, e tem um papel regulador na resposta mediada imune das células T (HELMINEN *et al.*, 2007).

A administração desses imunonutrientes normalmente ocorre no pré-operatório, uma vez que aumenta a imunidade celular e a capacidade fagocitária dos neutrófilos polimorfonucleares durante no período pós-operatório. Vários estudos prospectivos analisam o efeito da imunonutrição nas taxas de complicações pós-operatórias, taxas de infecções, duração de internação, cicatrização, ganho de peso, custo e mortalidade. No entanto, os mecanismos através dos quais os efeitos benéficos ocorrem não foram estudadas em detalhes.

A resposta imune do hospedeiro contra o tumor é mediada pela imunidade celular. São escassos os estudos que analisam as alterações na imunidade celular após a imunonutrição, especialmente aquelas que ocorrem antes do trauma cirúrgico (GUNERHAN *et al.*, 2009).

Hoje, embora a suplementação oral pré-operatória por cinco a sete dias com dieta imunomoduladora seja recomendada para pacientes submetidos a grandes cirurgias oncológicas abdominais, um número significativo de cirurgiões ainda não suplementam rotineiramente seus pacientes no pré-operatório. As principais razões para que esta rotina não seja instituída, deve-se sobretudo a falta de recursos, de infraestrutura, pessoal e financeiro para iniciar a suplementação pré-operatória oral ambulatorial em muitos hospitais públicos e a internação do paciente que na maioria das vezes ocorre um dia antes da cirurgia (GIGER *et al.*, 2007).

Segundo o mais recente *Guideline* da Associação Americana de Nutrição Enteral e Parenteral (ASPEN, 2009), a utilização de fórmulas enterais contendo imunomoduladores, como arginina, ácidos nucleicos e ácidos graxos essenciais, pode ser benéfico para pacientes desnutridos que serão submetidos a cirurgias de grande porte, com grau A de recomendação (AUGUST *et al.*, 2009). Ainda segundo a ASPEN (2009), estudos clínicos e nutricionais avaliaram a utilização de formulas imunomoduladoras no período perioperatório de pacientes com câncer e demonstraram melhora dos parâmetros imunes e desfecho clínico. Contudo, a diversidade das metodologias limita a determinação do momento ideal para o início da imunomodulação. Em geral, recomenda-se que indivíduos previamente desnutridos, que serão submetidos a cirurgias gastrointestinais e de cabeça e pescoço de grande porte, recebam a suplementação em um período de 5 a 7 dias no pré-operatório (AUGUST *et al.*, 2009).

O *Guideline* da Associação Europeia de Nutrição Enteral e Parenteral (ESPEN) em sua última publicação também recomenda o uso de dieta Imunomoduladora para pacientes que serão submetidos à cirurgia de grande porte do trato gastrointestinal superior com forte nível de evidência (Arends, 2014).

Segue abaixo um quadro com o resumo de estudos realizados com terapia nutricional imunomoduladora, no período de 1998 até agosto de 2014 (**Quadro 1**). Este intervalo de busca foi escolhido tendo em vista diversos trabalhos clássicos publicados neste período.

Quadro 1 - Caracterização de artigos indexados na base de dados MEDLINE que abordam o uso de terapia nutricional imunomoduladora em pacientes cirúrgicos abdominais, publicados entre 1998 a 2014

| Autor, ano. | Local do estudo | Grupo investigado | Métodos | Principais resultados |
|---------------------------------|-----------------|---|--|--|
| MARANO <i>et al.</i> , 2014 | Itália | 109 pacientes com câncer gástrico, divididos em 2 grupos. | Pacientes foram randomizados. Um grupo recebeu dieta enteral com fórmula suplementada com arginina, ácidos graxos w-3 e ácido ribonucléico e outro grupo dieta enteral isocalórica durante 17 dias no pós-operatório. Com volume de até 1920ml/dia em ambas formulações. | Taxa de complicações pós-operatórias e tempo de internação hospitalar foram significativamente menores no grupo que recebeu dieta enteral imunomoduladora. |
| GIGER-PBST <i>et al.</i> , 2013 | Alemanha | 108 pacientes bem nutridos com câncer gástrico. | Estudo randomizado, duplo-cego, controlado. Um grupo recebeu 750 ml de fórmula suplementada com arginina, ácidos graxos w-3 e ácido ribonucléico e outro grupo 750ml de fórmula isocalórica 3 dias antes da cirurgia. | Não houve diferenças significativas com relação à mortalidade, infecções e tempo de internação hospitalar entre os grupos. |
| FUJITANI <i>et al.</i> , 2012 | Japão | 244 pacientes bem nutridos com câncer gástrico. | Estudo randomizado, controlado. 127 pacientes receberam 1000 ml/dia de fórmula suplementada com arginina, ácidos graxos w-3 e ácido ribonucléico e 117 pacientes receberam 1000ml/dia de dieta padrão 5 dias antes da cirurgia. | Complicações infecciosas foram observadas em 30 pacientes do grupo da dieta imunomoduladora contra 27 pacientes do grupo controle. As taxas de morbidade foram 30% no grupo com dieta imunomoduladora e 26% no grupo controle. |

| | | | | |
|--|-------------------|--|---|--|
| <p>MARUYAMA <i>et al.</i>, 2011</p> | <p>Japão</p> | <p>10 pacientes com cancer de esôfago, 12 com câncer gástrico e 10 voluntários saudáveis.</p> | <p>Um grupo com pacientes e voluntários saudáveis receberam 750ml de fórmula suplementada com arginina, ácidos graxos w-3 e ácido ribonucleico em adição a dieta convencional por 5 dias; e outro grupo de pacientes somente a fórmula suplementada com arginina, ácidos graxos w-3 e ácido ribonucleico no pré operatório. Amostras de sangue foram coletadas 1 dia antes da imunonutrição e 1 dia após.</p> | <p>A imunonutrição foi capaz de modular as células NK e células T imunes mediadas por células.</p> |
| <p>SODERGREN <i>et al.</i>, 2010</p> | <p>Inglaterra</p> | <p>44 pacientes com câncer no pré-operatório de cirurgias gastrointestinais foram randomizados em 2 grupos</p> | <p>Foi realizado um estudo controlado, randomizado duplo cego onde comparou-se a utilização de 1306 ml em média de dieta imunomoduladora (glutamina, arginina, ácidos graxos, vitamina C, E, beta-caroteno, zinco, selênio e cromo) no pós-operatório (1 a 5 dias e até 15 dias) com dieta padrão isocalórica e isoprotéica.</p> | <p>Não houve diferença nos parâmetros nutricionais, imunes, inflamatórios ou desfecho clínico. Houve aumento dos níveis de vitamina C no grupo suplementado.</p> |
| <p>GUNERHAN <i>et al.</i>, 2009</p> | <p>Turquia</p> | <p>42 pacientes com tumores gastrointestinais foram randomizados em 3 grupos</p> | <p>16 pacientes do grupo imunonutrição receberam uma dieta com combinação de arginina, ácidos graxos w-3 e nucleotídeos, 13 receberam alimentação normal, e 13 nutrição enteral padrão, todos 7 dias antes da cirurgia.</p> | <p>Houve aumento significativo nos níveis de pré-albumina no grupo imunonutrição, enquanto que a contagem de linfócitos T, taxas de complicações pós operatórias e duração da internação não se alteraram.</p> |

| | | | | |
|-------------------------------|-----------|--|---|---|
| KLEK <i>et al.</i> , 2008 | Polônia | 205 pacientes submetidos a cirurgia do trato gastrointestinal superior foram divididos em 4 grupos | Receberam as seguintes dietas: nutrição enteral padrão, nutrição enteral imunomoduladora, nutrição parenteral padrão e nutrição enteral imunomoduladora. | O índice de mortalidade global foi de 33%. As complicações infecciosas foram menores no grupo que recebeu dieta imunomoduladora. |
| GIGER <i>et al.</i> , 2007 | Suíça | 46 pacientes candidatos à cirurgia eletiva do trato gastrointestinal superior foram randomizados em três grupos. | Administração de 1000ml de fórmula suplementada com arginina, ácidos graxos w-3 e ácido ribonucléico por 5 dias no pré operatório, administração de 1000ml de fórmula suplementada com arginina, ácidos graxos w-3, ácido ribonucleico e glicinapor 2 dias no pré operatório, e administração de 1000ml de fórmula suplementada com arginina, ácidos graxos w-3 e ácido ribonucléico por 7 dias no pós operatório | O tempo de internação hospitalar e as complicações infecciosas foram reduzidos no grupo de tratamento comparado ao grupo controle. |
| HELMINEN <i>et al.</i> , 2007 | Finlândia | 100 pacientes com cirurgia eletiva gastrointestinal foram divididos em 2 grupos. | Um grupo recebeu suplementação por 5 dias antes e 5 dias após a cirurgia de 900ml/dia de fórmula suplementada com arginina, ácidos graxos w-3 e ácido ribonucléico e dieta líquida a vontade, enquanto outro grupo recebeu solução intravenosa de 5% de glicose e eletrólitos em 1 ou 2 dias de pós operatório e em seguida dieta normal. | As taxas de complicações gerais foram de 28% no grupo imunonutrição e 24% no grupo convencional. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação às taxas de complicações, a mortalidade ou a duração da estadia hospitalar. |

| | | | | |
|-----------------------------------|--------------------|--|--|--|
| TSUJINAKA <i>et al.</i> , 2007 | Japão | 40 pacientes programados para cirurgia oncológica abdominal | Todos os pacientes receberam 1000ml/dia de fórmula suplementada com arginina, ácidos graxos w-3 e ácido ribonucléico por 5 dias no pré-operatório, além de uma dieta regular. | Houve aumento do teor de arginina e ácidos graxos w-3 e a relação n-3/n-6 em fosfolipídios da membrana dos leucócitos dos pacientes que toleraram a dieta, após a suplementação. |
| XU <i>et al.</i> , 2006 | China | 60 pacientes com câncer gastrointestinal foram randomizados e divididos em 2 grupos | Um grupo recebeu suplementação por 7 dias no pré-operatório 25kca/Kg/dia de fórmula suplementada com arginina, ácidos graxos w-3 e ácido ribonucléico, o outro grupo recebeu dieta convencional isocalórica. Ambos receberam dieta convencional no pós-operatório. | No grupo da dieta Imunomoduladora houve menor incidência de complicações no pós-operatório, menos dias de permanência hospitalar e houve um aumento da relação CD4/CD8 no pós-operatório, quando comparado com o grupo convencional. |
| CHEN <i>et al.</i> , 2005 | China | 40 pacientes com câncer gástrico submetidos a grandes cirurgias foram randomizados em 2 grupos | Um grupo recebeu fórmula enteral padrão e outro fórmula enriquecida com glutamina, arginina e ácidos graxos w-3 330kcal/kg/dia do 2º ao 7º dia pós-operatório. | Os níveis séricos de albumina e de transferrina, imunoglobulina, contagens de células CD4, relação CD4/CD8 e IL-2 foi maior no grupo imunonutrição. |
| FARRERAS <i>et al.</i> , 2005 | Barcelona, Espanha | 66 pacientes com câncer gástrico randomizados em 2 grupos | Um grupo recebeu 1300ml de fórmula suplementada com arginina, ácidos graxos w-3 e ácido ribonucléico e o outro um controle isocalórico e isoprotéico, durante 7 dias no pós-operatório imediato. | A imunonutrição enteral precoce pós-operatória melhorou a cicatrização de feridas cirúrgicas, |

| | | | | |
|-------------------------------------|---------------|---|---|--|
| <p>GIANOTTI <i>et al.</i>, 2002</p> | <p>Itália</p> | <p>305 pacientes com câncer gástrico randomizados em 3 grupos Os pacientes com perda de peso >10% foram excluídos.</p> | <p>O grupo controle recebeu dieta padrão isocalórica no pós-operatório. Dois grupos receberam fórmula suplementada com arginina, ácidos graxos w-3 e ácido ribonucleico, sendo que o primeiro recebeu 1000 ml/ dia durante 5 dias no pré-operatório e o segundo no pré e no pós-operatório.</p> | <p>Houve diminuição significativa da taxa decomplicação infecciosa pós-operatória e tempo de internação entre os grupos que receberam dieta imunomoduladora, quando comparado com grupo controle.</p> |
| <p>BRAGA <i>et al.</i>, 2002</p> | <p>Itália</p> | <p>150 pacientes com câncer gástrico e com perda de peso >10% randomizados em 3 grupos.</p> | <p>O grupo controle recebeu dieta padrão isocalórica no pós-operatório. Dois grupos receberam fórmula suplementada com arginina, ácidos graxos w-3 e ácido ribonucleico, sendo que o primeiro recebeu 1000 ml/ dia durante 7 dias no pré-operatório e o segundo no pré e no pós-operatório.</p> | <p>Houve diminuição significativa da taxa decomplicação pós-operatória entre o grupo que recebeu dieta imunomoduladora no pré e pós-operatório, quando comparado com grupo controle. Tempo de internação foi menor nos 2 grupos que receberam dieta imunomoduladora.</p> |
| <p>BRAGA <i>et al.</i>,1999</p> | <p>Itália</p> | <p>206 pacientes com neoplasia de cólon, estômago ou pâncreas e que eram candidatos à cirurgia curativa eletiva foram randomizados em 2 grupos.</p> | <p>Um grupo recebeu dieta padrão e outro grupo fórmula suplementada com arginina, ácidos graxos w-3 e ácido ribonucleico 1000ml/dia por 7 dias no pré e pós-operatório.</p> | <p>A administração perioperatória de dieta imunomoduladora reduziu significativamente a taxa de infecções e tempo de permanência hospitalar.</p> |

| | | | | |
|---------------------------|--------|--|---|--|
| BRAGA <i>et al.</i> ,1998 | Itália | 30 pacientes com câncer gástrico foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos. | Um grupo recebeu fórmula suplementada com arginina, ácidos graxos w-3 e ácido ribonucléico 1000ml/dia 7 dias antes e 7 dias após a cirurgia; e o segundo grupo recebeu a mesma dieta, 7 dias após a cirurgia. | Houve uma diminuição de IL-6 e aumento de pré-albumina no pós-operatório no grupo que recebeu dieta imunomoduladora no perioperatório. |
|---------------------------|--------|--|---|--|

Como podemos observar o número de pacientes dos estudos, variam de 30 a 305 pacientes e o volume administrado também não foi homogêneo. Entretanto apesar dessas limitações a maioria dos estudos demonstrou que ocorreu diminuição das taxas de complicações infecciosas e não infecciosas, bem como tempo de internação hospitalar, naqueles pacientes que receberam dieta imunomoduladora no perioperatório.

Em 2014 uma metanálise com pacientes com tumores gastrointestinais concluiu que a administração perioperatória esteve associada com redução de descência de anastomose e que, a redução de complicações não infecciosas estava relacionada com a suplementação pós-operatória. No pré-operatório a imunonutrição não mostrou benefícios à suplementação padrão (OSLAND *et al*, 2014).

Contudo não há consenso sobre o impacto da imunonutrição pré-operatória nos parâmetros imunes e inflamatórios de pacientes desnutridos e bem nutridos de cirurgia eletiva para câncer gástrico.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- a) Avaliar o efeito da suplementação hiperproteica e imunomoduladora na resposta nutricional, inflamatória e imune no pré-operatório e pós-operatório de pacientes com câncer gástrico.

2.2 Objetivos específicos

- a) Relacionar o estado nutricional inicial com o perfil inflamatório e imune de pacientes no pré-operatório de câncer gástrico;
- b) Comparar o estado nutricional, o perfil inflamatório e imune de pacientes no pré-operatório de câncer gástrico, antes e após suplementação padrão e imunomoduladora;
- c) Relacionar o estado nutricional, perfil inflamatório e imune pré-operatório com o desfecho pós-operatório.

3 METODOLOGIA

3.1 Desenho do estudo

3.1.1 Casuística

Trata-se de um estudo clínico, longitudinal de coorte prospectiva, com intervenção, em pacientes provenientes do ambulatório de Nutrição do Hospital do Câncer I do Instituto Nacional do Câncer (INCA). Aprovado pelo Comitê de e Ética em Pesquisa do INCA (nº177/11) (**Anexo A**).

Os pacientes foram admitidos no estudo segundo os critérios de inclusão e exclusão abaixo:

- Critérios de inclusão:

- a) Pacientes com tumores gástricos tipo adenocarcinoma virgens de tratamento que serão submetidos a gastrectomia;
- b) Pacientes do gênero feminino ou masculino com idade entre ≥ 20 e 75 anos;
- c) Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .

- Critérios de exclusão:

- a) Pacientes com Doença Hepática com bilirrubina $> 2\text{mg/dL}$; portadores do vírus HIV; Insuficiência Cardíaca Congestiva classes C (sintomático com alteração estrutural) e D (sintomático grave com otimização de drogas); Doença Renal Crônica com taxa de filtração glomerular (TFG) $< 60\text{mL/min}/1.73^2$, segundo Levey *et al.* (2006).
- b) Pacientes com algum foco de infecção ou doença inflamatória;
- c) Pacientes em uso de medicação imunossupressora e/ou glicocorticóides;
- d) Pacientes que estavam participando de outro estudo clínico;
- e) Pacientes que se recusaram a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participação no estudo.

Os pacientes que cumpriram todos os critérios de inclusão e nenhum de exclusão passaram então, por uma anamnese para avaliação da história clínica, presença de tabagismo e nível de atividade física. Além disso, tiveram seu estado nutricional inicial (admissão)

avaliado pela avaliação subjetiva global produzida pelo paciente (ASG-PPP), peso corporal, altura e medidas antropométricas, como, circunferência do braço (CB), prega cutânea tricipital (PCT) e circunferência muscular do braço (CMB). Ainda na admissão, foi coletada uma amostra de sangue para avaliação do estado inflamatório, através dos níveis séricos de citocinas IL-1 β , IL-6 e TNF- α , e imune, pela quantificação de células T, CD4, CD8 e NK.

Após a caracterização do estado nutricional, inflamatório e imune, todos os pacientes receberam dieta enteral ou oral polimérica hiperprotéica (**Tabela 1**) para correção da ingestão calórica e protéica, fracionado em três etapas de 200mL por dia, somando um adicional de 600 kcal/dia, durante o período pré-operatório, no atendimento ambulatorial. A partir da data de agendamento da cirurgia, aproximadamente 5 a 7 dias antes da gastrectomia, os pacientes foram novamente avaliados segundo perfil nutricional, inflamatório e imune (após suplementação hiperprotéica). Os pacientes receberam a terapia nutricional imunomoduladora (dieta enteral ou oral polimérica hiperprotéica, enriquecida com arginina, ácidos graxos ômega-3 e nucleotídeos, totalizando 600mL/dia e 600kcal/dia, **Tabela 2**), durante 5 a 7 dias no pré-operatório e avaliados segundo perfil nutricional, inflamatório e imune no primeiro dia de internação (após suplementação imunomoduladora). No momento em que foi iniciada a suplementação imunomoduladora a suplementação hiperprotéica foi interrompida. No 2º dia de pós-operatório os pacientes foram novamente avaliados segundo perfil inflamatório e imune e uma última avaliação nutricional foi realizada até a alta. Os pacientes também foram monitorados até o momento da alta e até 30 dias após a cirurgia com relação às complicações como sepse, pneumonia, descência de anastomose, fístulas e óbito.

O fluxo do estudo pode ser observado na linha do tempo abaixo (**Figura 2**).

Figura 2 - Linha do tempo

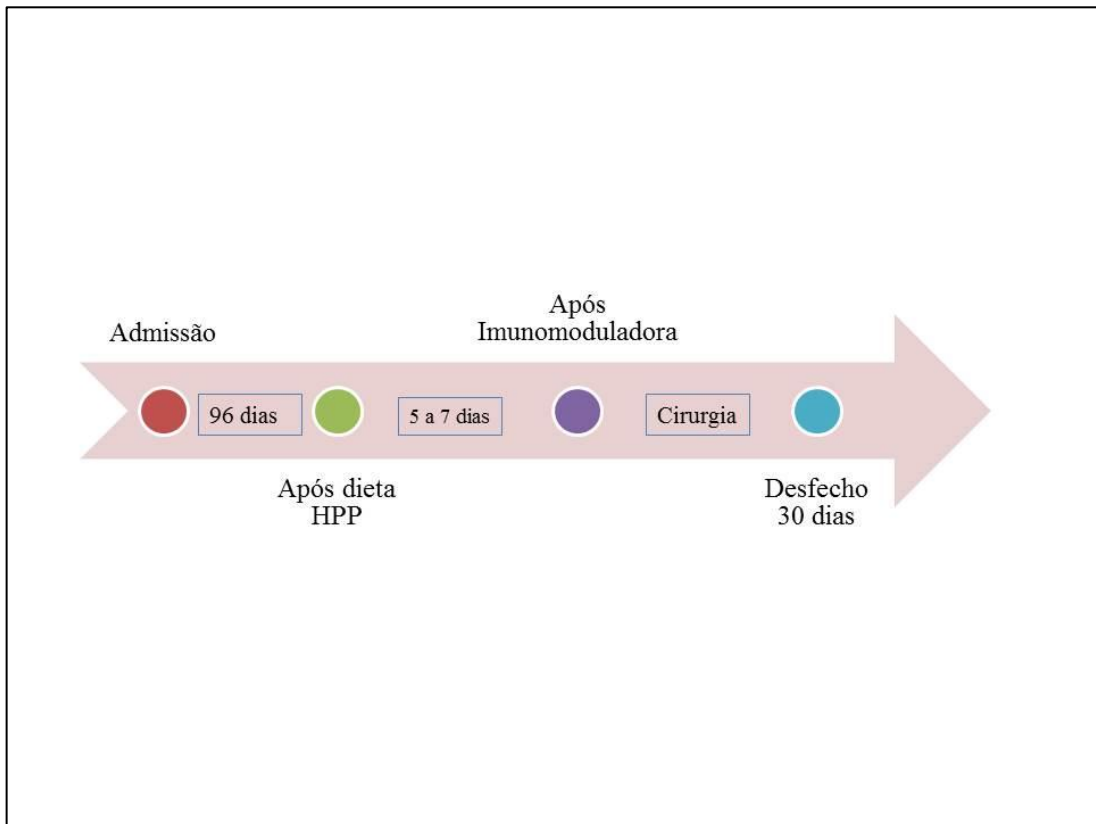


Tabela 1 - Composição nutricional das dietas polimérica hiperprotéica e polimérica hiperprotéica enriquecida com imunomoduladores

| Composição nutricional (100 mL) | Polimérica hiperprotéica | Polimérica hiperprotéica enriquecida com imunomoduladores |
|---------------------------------|--------------------------|---|
| Valor energético (Kcal) | 118,00 | 100,00 |
| Carboidratos (g) | 12,00 | 13,00 |
| Dos quais: Maltodextrina (g) | 12,00 | 0,00 |
| Amido (g) | 0,00 | 13,00 |
| Proteínas (g) | 5,70 | 5,60 |
| Gorduras totais (g) | 5,00 | 2,80 |
| Gordura saturada (g) | 0,63 | 2,50 |
| Gordura trans (g) | 0,00 | 0,00 |
| Gordura insaturada (g) | 4,40 | 0,30 |
| Colesterol (mg) | 0,00 | 0,00 |
| Fibra alimentar (g) | 0,00 | 0,00 |
| Cálcio (mg) | 79,00 | 61,00 |
| Ferro (mg) | 1,30 | 1,40 |
| Sódio (mg) | 44,00 | 160,00 |
| Potássio (mg) | 198,00 | 97,00 |
| Cloreto (mg) | 79,00 | 128,00 |
| Fósforo (mg) | 79,00 | 80,00 |
| Magnésio (mg) | 35,00 | 23,00 |
| Cobre (µg) | 270,00 | 180,00 |
| Manganês (mg) | | 0,20 |
| Zinco (mg) | 1,50 | 1,50 |
| Iodo (µg) | 15,00 | 15,00 |
| Cromo (µg) | 18,00 | 10,00 |
| Molibdênio (µg) | 23,00 | 18,00 |
| Selênio (µg) | 6,30 | 21,00 |
| Vitamina A (µg RE) | 266,00 | 195,00 |
| Vitamina D (µg) | 0,54 | 0,77 |
| Vitamina E (mg) | 0,95 | 3,00 |
| Vitamina K (µg) | 7,90 | 6,80 |
| Tiamina (B1) (mg) | 0,16 | 0,16 |
| Riboflavina (B2) (µg) | 0,16 | 0,17 |
| Vitamina B6 (mg) | 0,19 | 0,36 |
| Vitamina B12 (µg) | 0,11 | 1,10 |
| Vitamina C (mg) | 5,90 | 60,00 |
| Biotina (µg) | 14,00 | 6,80 |
| Ácido Fólico (µg) | 20,00 | 36,00 |
| Niacina (mg) | 1,90 | 2,20 |
| Ácido Pantotênico (mg) | 0,54 | 1,10 |
| Colina (mg) | 25,00 | 32,00 |
| L-arginina (g) | 0,00 | 1,25 |
| W3 (EPA+DHA) (g) | 0,00 | 0,70 |
| TCM (g) | 0,00 | 1,10 |
| Nucleotídeo (g) | 0,00 | 0,20 |

Fonte: RÓTULO DOS PRODUTOS, 2014

3.1.2 Métodos

3.1.2.1 Avaliação clínica e do estado nutricional

Na história clínica foram coletados dados de anamnese, como idade, gênero, tempo de doença, estadiamento, outras doenças associadas, uso de medicamentos, tabagismo, atividade física e história familiar de câncer em formulário próprio (**Anexo B**).

Em relação ao tabagismo, foram considerados pacientes tabagistas aqueles que relataram ser tabagistas atualmente e aqueles que relataram o cessamento do tabagismo em um período de dez anos. Foram considerados não tabagistas aqueles que relataram nunca ter fumado e aqueles que cessaram o tabagismo em um período maior que dez anos.

Os pacientes que relataram praticar atividade física por pelo menos três vezes na semana por pelo menos uma hora foram considerados praticantes de atividade física, enquanto aqueles pacientes que relataram não praticar nenhum tipo de atividade física ou a prática irregular da mesma foram considerados sedentários.

A capacidade funcional dos pacientes foi avaliada através da escala de *Performance Status* (PS) de Zubrod que tem a função de mensurar o resultado do tratamento oncológico, levando em conta a qualidade de vida do paciente a partir da evolução da capacidade do paciente na realização das atividades da vida diária. Esta escala é graduada de 0 a 4, onde 0 indica que o paciente mantém suas atividades normais; 1 apresenta sintomas da doença, mas deambula e consegue manter suas atividades diárias; 2 permanece fora do leito mais de 50% do tempo; 3 permanece no leito mais de 50% e necessita de cuidados mais intensivos e 4 onde o paciente fica restrito ao leito (BONASSA, 2005).

Além disso, foram consultados no prontuário eletrônico as dosagens de glicemia e creatinina na admissão e no pré-operatório, com objetivo de calcular a TFG.

A avaliação do estado nutricional é realizada utilizando a ASG-PPP, medidas antropométricas, percentual de perda de peso e dosagem de proteínas plasmáticas.

3.1.2.2 Avaliação subjetiva global produzida pelo paciente

Desenvolvida por Ottery (1994), a avaliação subjetiva global produzida pelo paciente (ASG-PPP) é uma adaptação da ASG criada por Detsky para pacientes oncológicos (COPPINI, 2004) e a mesma foi traduzida e validada transculturalmente por Gonzalez (2010). Essa avaliação utiliza escores com o objetivo de rastrear melhor o estado nutricional desta população, sendo o menor escore indicativo de ausência de sintomas e o maior escore, podendo chegar a 54 pontos, indicativo de presença de vários sintomas, comorbidades, diminuição da capacidade funcional, alterações metabólicas e depleção grave de músculo e gordura. Vale ressaltar que escore ≥ 9 indica uma necessidade crítica para controle dos sintomas e/ou opções de intervenção nutricional (MOTA *et al.*, 2009; GONZALEZ *et al.*, 2010). Trata-se de um questionário autoaplicativo, dividido em duas partes (**Anexo C**). No presente trabalho foi aplicado em forma de entrevista.

A primeira parte é relacionada à perda de peso, alteração da ingestão alimentar, sintomas gastrintestinais, além de alterações da capacidade funcional. Na segunda parte são avaliados fatores associados ao diagnóstico que elevam a demanda metabólica e o exame físico semelhante à ASG original. No final da avaliação, os pacientes são classificados em 3 níveis, sendo A considerado bem nutrido ou anabólico, B considerado desnutrição moderada ou suspeita de desnutrição e C considerado desnutrição severa.

A ASG-PPP é uma avaliação própria para o doente oncológico adulto e pode ser aplicada para qualquer tipo de câncer (COPPINI, 2004; MOTA, 2009). Este método é adotado hoje, como instrumento de triagem nutricional no paciente adulto oncológico, devendo ocorrer em todos os pacientes no momento da internação (BRASIL, 2009).

3.1.2.3 Peso corporal e altura

Para avaliação antropométrica foram aferidos: o peso corporal, com a utilização de balança digital de precisão (Filizola®), com capacidade máxima de 180 kg, com o paciente em pé, posicionado no centro da plataforma da balança, vestindo roupas leves e descalço; na mesma balança foi aferida a estatura do paciente, através do estadiômetro, com o paciente descalço, em posição ereta com os calcanhares juntos.

3.1.2.4 Índice de massa corporal

O estado nutricional foi determinado pelo IMC segundo a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS, 2000), onde são classificados como desnutridos graves os pacientes adultos com $IMC < 15,9 \text{ Kg/m}^2$, desnutridos moderados com IMC de 16 a $16,9 \text{ Kg/m}^2$, desnutridos leves com IMC de 17 a $18,5 \text{ Kg/m}^2$, eutróficos os com IMC de 18,5 a $24,9 \text{ Kg/m}^2$, sobrepeso os pacientes com IMC entre 25,0 e $29,9 \text{ Kg/m}^2$, obeso grau I com IMC entre 30,0 e $34,9 \text{ Kg/m}^2$, obeso grau II com IMC entre 35,0 e $39,9 \text{ Kg/m}^2$, obeso grau III com IMC acima de $40,0 \text{ Kg/m}^2$. Para fins de análise os pacientes adultos com IMC abaixo de $18,5 \text{ Kg/m}^2$ foram classificados como desnutridos.

Os pontos de corte do IMC para pacientes idosos (≥ 60 anos) são superiores ao adulto, devido à maior suscetibilidade de doenças que este grupo apresenta, necessitando assim de maior reserva de tecidos (BRASIL, 2007). São classificados com peso normal pacientes idosos com IMC entre 23 e 28 Kg/m^2 , baixo peso com $IMC < 23 \text{ Kg/m}^2$, sobrepeso $IMC > 28$ e $< 30 \text{ Kg/m}^2$ e obesos aqueles com $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$ (OPAS, 2001).

3.1.2.5 Circunferência do braço, prega cutânea tricipital e circunferência muscular do braço

A CB foi feita com uma fita métrica inextensível no ponto médio entre o acrômio da escápula e o olécrano da ulna. Para a obtenção desse ponto o participante permaneceu em pé, com o braço flexionado a 90° e, com a fita, foi medida a distância entre os dois pontos citados acima, sendo que o ponto equidistante foi marcado com uma caneta. Para a obtenção da CB o participante manteve o braço relaxado e a fita contornou o ponto marcado de forma ajustada, porém evitando a compressão da pele. A leitura foi feita no centímetro mais próximo (BRASIL, 2007).

A PCT é medida utilizando-se o adipômetro do tipo Lange Skinfold Caliper (Cambridge Scientific Industries Inc.), que mantém pressão constante de 10 g/mm^2 . As medidas são feitas seguindo a padronização de Durnin & Rahaman (1967) no braço não dominante.

A CMB é obtida por meio da equação proposta por Frisancho (1981):

$$CMB \text{ (cm)} = CB - \pi \text{ PCT.}$$

A adequação da PCT e CMB foram calculadas usando a distribuição por percentis utilizada por Frisancho (1981;1990). A classificação do estado nutricional baseou-se nas medidas da PCT, considerando-se como eutrofia pacientes com valores de PCT entre os percentis 15 e 85, desnutrição percentil < 5, risco de desnutrição aqueles com percentil entre 5 e 15 e obesos pacientes com percentis > 85. Para os valores de CMB foram considerados eutróficos pacientes com percentis entre 10 e 90, depleção moderada percentis entre 5 e 10 e depleção grave percentis < 5 (FRISANCHO, 1981; FRISANCHO, 1990).

3.1.2.6 Percentual de perda de peso

A perda de peso involuntária constitui uma importante informação para avaliar a gravidade da doença, haja vista sua elevada correlação com complicações e pior resposta ao tratamento antineoplásico. Este dado permite identificar o risco de desenvolver desnutrição de um determinado paciente a partir da perda de peso em relação ao peso atual. O resultado da fórmula abaixo deve ser interpretado conforme **Quadro 2** (BLACKBURN, *et al.*, 1977).

$$\% \text{ Perda de peso (\%PP)} = \frac{(\text{Peso usual} - \text{peso atual})}{\text{Peso usual}} \times 100$$

Peso usual

Quadro 2 - Percentual de perda de peso por período de tempo

| Tempo | Perda de peso significativa (%) | Perda de peso grave (%) |
|----------|---------------------------------|-------------------------|
| 1 semana | 1 – 2 | > 2 |
| 1 mês | 5 | > 5 |
| 3 meses | 7,5 | > 7,5 |
| 6 meses | 10 | > 10 |

Fonte: BLACKBURN, *et al.*, 1977.

3.1.2.7 Dosagens de proteínas plasmáticas

As dosagens de proteínas plasmáticas foram realizadas no Laboratório de Patologia Clínica do INCA e foram dosadas as proteínas plasmáticas albumina, pré-albumina e proteína-C-reativa ultra-sensível (PCR-US).

Pacientes com valores de albumina acima de 3,5 g/dl encontraram-se dentro da normalidade, já valores de albumina entre 3,0 e 3,5 g/dl apontaram depleção leve, de 2,1 a 2,9 depleção moderada e valores abaixo de 2,1 g/dl depleção severa. Com relação à pré-albumina e PCR-US, valores entre 0,20 e 0,40g/L e menor que 0,5 mg/dl, respectivamente foram considerados normais (DUARTE & CASTELLANI, 2002).

Os valores de albumina e PCR também foram utilizados para determinar a relação PCR/albumina sendo considerados pacientes sem risco aqueles com uma relação menor que 0,4; baixo risco aqueles com resultados entre 0,4 e 1,2; médio risco entre 1,2 e 2,0 e alto risco pacientes cuja relação era maior que 2,0 (CORRÊA et al., 2002).

O *Glasgow Prognostic Score* (GPS) foi determinado da seguinte maneira: os pacientes com albumina menor que 3,5g/dL e PCR maior que 1,0 mg/dL receberam um escore de 2 (alto risco); pacientes com apenas uma alteração (albumina ou PCR) receberam o escore de 1 (médio risco) e pacientes com albumina e PCR normais receberam escore zero (baixo risco) (PROCTOR *et al*, 2011).

Os pacientes estavam em jejum de 8 horas para que o sangue fosse coletado após punção de veia periférica em tubo sem aditivo, processado e separado o soro. No soro a albumina foi quantificada pelo método de verde de bromocressol, a pré-albumina e PCR-US por método turbidimétrico, usando kits específicos e segundo a rotina do laboratório.

3.1.2.8 Avaliação da ingestão alimentar

Para avaliação do padrão de ingestão alimentar foram utilizados três recordatórios de 24 horas (três consultas no pré-operatório, em três dias não consecutivos) (**Anexo D**). A ingestão alimentar foi analisada através da determinação da ingestão média das calorias totais e proteínas. A análise quantitativa dos dados dietéticos foi realizada utilizando a Tabela Brasileira de Composição de Alimentos – TACO versão 2 (NEPA/UNICAMP, 2006). Além

disso, os recordatórios foram utilizados para avaliar a adesão ao uso do suplemento após suplementação hiperproteica e imunomoduladora.

3.1.2.9 Avaliação da resposta inflamatória

A avaliação da resposta inflamatória foi realizada através da avaliação de alguns mediadores inflamatórios como as citocinas humanas TNF- α , IL-1 β e IL-6, utilizando kits de Elisa *Ready Seat-Go* da eBioscience®, realizadas no Laboratório de Biologia Molecular do INCA.

Os pacientes estavam em jejum de 8 horas para que o sangue fosse coletado após punção de veia periférica em tubo soro-gel. O sangue total foi encaminhado ao Laboratório do setor de Patologia Clínica do INCA, onde foi aliquoteado, centrifugado e separado o soro em tubos plásticos com capacidade de 1mL e identificados. O soro foi armazenado em freezer – 80°C durante no máximo 6 meses.

No momento da análise, os tubos congelados foram acondicionados em geladeiras portáteis com gelo e encaminhadas ao Laboratório de Biologia Molecular do INCA. As dosagens de TNF- α , IL-1 β e IL-6 foram realizadas utilizando a técnica de Elisa no Leitor de Elisa Spectra Max 190 (Molecular Devices Brasil) e a leitura em espectrofotômetro marca Softmax pro 4.3 LS (Life Sciences Edition) Molecular Devices 2002, com comprimento de onda de 450nm. Para quantificação, aquelas análises que as leituras ficaram abaixo do branco foram consideradas como não detectáveis (0 pg/ml). Para as análises que ficaram entre o branco e o limite mínimo foi considerado o limite mínimo, sendo que para IL-1 e TNF- α o mínimo foi 4 pg/ml e IL-6 o mínimo foi 2,0 pg/ml. Para aquelas amostras acima do mínimo foram usados os cálculos a partir da curva padrão (TURNOCK *et al*, 2013).

Até o momento não existem na literatura pontos de corte para a IL-1 β , IL-6 e TNF- α , por este motivo os resultados obtidos nas diferentes fases foram comparados entre si.

3.1.2.10 Avaliação da resposta imune

A avaliação da resposta imune ocorreu através do hemograma, contagem linfocitária total, quantificação de células T, CD4, CD8. Foram ainda quantificadas células NK (CD16/CD56).

Entre os marcadores citados, pode-se resumir:

1. CD3+/CD56+= NK like células T;
2. CD3-/CD56+= células NK;
3. CD3+/CD4+= linfócitos T CD4+;
4. CD3+/CD8+= linfócitos T CD8+.

Os valores de adequação das células T foram representados em percentuais sendo considerados dentro da normalidade valores de CD3 entre 62 a 82%, CD4 entre 35 e 55%, CD8 entre 19 e 37%, relação CD4/CD8 entre 1,3 e 2,6, células NK até 10% e NK Like 0,1%. Os leucócitos e linfócitos totais foram expressos em microlitros. Valores de leucócitos totais entre 4.000 a 10.000/ μ l e linfócitos totais entre 800 a 4500/ μ l foram considerados normais (RISO et al., 2000).

Todas as quantificações foram realizadas no Laboratório de Imunologia do Centro de Transplante de Medula Óssea (CEMO) do INCA utilizando a técnica de Imunofenotipagem por Citometria de Fluxo (citômetro de 3 cores, BD modelo Facscam), através do software CellQuest e analisados com o software Infinicity. Os anticorpos CD4-fitc, CD8-Pe, CD3 PerCP, CD3-fitc, CD16-Pe foram adquiridos da BD Biosciences e o CD56- PerCP da Beckman coulter.

Os pacientes estavam em jejum de 8 horas para que o sangue fosse coletado após punção de veia periférica em tubo contendo EDTA. As amostras de sangue periférico foram processadas a fresco na concentração de 1×10^6 células/mL e incubadas a 4°C no escuro com anticorpos monoclonais. Em seguida foram hemolisadas com solução comercial (FACS lysing – Beckman & Dickson - BD), incubadas à temperatura ambiente e no escuro, centrifugadas (5 minutos, 500g) e o sobrenadante desprezado. As amostras foram ressuspensas em PBS/BSA e submetidas à nova centrifugação e adição de solução salina fosfatada tamponada/paraformaldeído a 1%.

3.2 - Questões éticas

O presente trabalho faz parte do projeto **Resposta Inflamatória e Imune do Paciente com Câncer Gástrico submetido à Terapia Nutricional Enteral e Imunomoduladora**, aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa do INCA (nº177/11).

Os voluntários foram esclarecidos dos procedimentos experimentais e a inexistência de riscos associados ao estudo, conforme determinações institucionais e a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Antes de qualquer procedimento, os pacientes leram, tiraram dúvidas e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (**Anexo E**). Os exames complementares para realização completa da metodologia do estudo foram considerados não invasivos, sem potencial para complicações.

Nesse estudo optou-se por não haver grupo controle, uma vez que a utilização de imunomoduladores no pré-operatório já está estabelecida como benéfico e faz parte da rotina hospitalar.

3.3 - Análise estatística

Foi realizado teste de normalidade *Kolmogorov-Smirnov*, considerando variáveis normais ou paramétricas quando valores de $p > 0,05$.

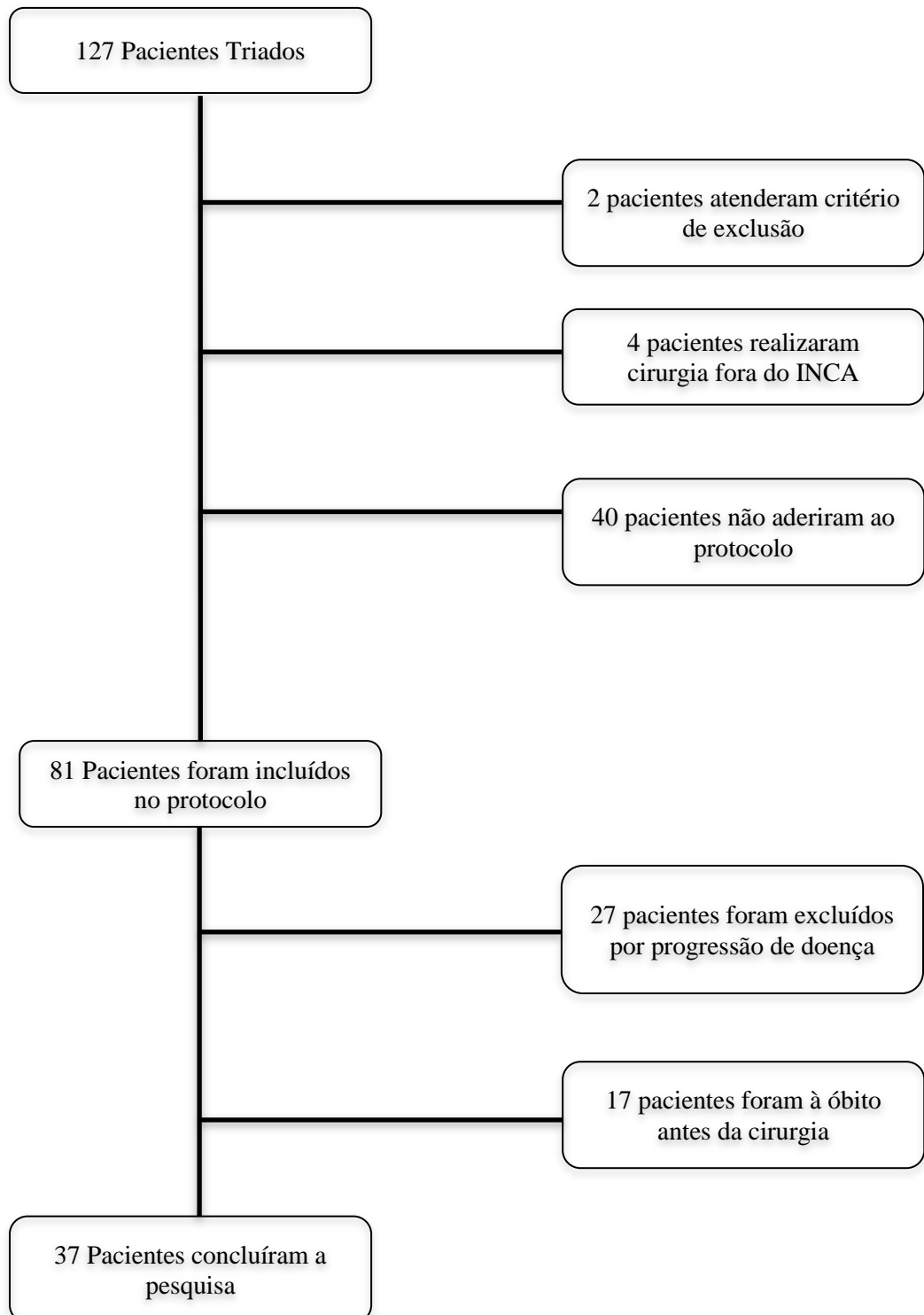
As variáveis categóricas foram apresentadas como frequência e percentual e realizado teste *Qui-quadrado* ou teste exato de *Fischer*, quando necessário. Os resultados de variáveis contínuas paramétricas foram expressos em média \pm desvio-padrão e as não paramétricas em mediana e intervalo interquartil (IIQ). As variáveis paramétricas foram comparadas entre os grupos e durante o estudo por teste *t* de *Student* não pareado e ANOVA, com um intervalo de confiança de 95%, sendo estatisticamente significativo quando $p < 0,05$. No caso das variáveis não paramétricas, os testes de *Mann Whitney* e *Wilcoxon* foram utilizados para comparação entre os grupos, com um intervalo de confiança de 95%, sendo estatisticamente significativo quando $p < 0,05$.

O coeficiente de *Pearson* foi obtido no teste de correlação entre as variáveis contínuas paramétricas e *Spearman* para não paramétricas. Após a análise dos coeficientes os mesmos

foram classificados em: de 0 a 0,30 fraca correlação, de 0,30 a 0,7 indica correlação moderada e acima de 0,70 indica uma forte correlação. Foram consideradas apenas as correlações acima de 0,3. As variáveis que foram estatisticamente significativas na análise univariada, foram avaliadas por análise múltipla através do modelo de regressão logística. O programa SPSS, versão 17, foi utilizado na análise estatística.

4 RESULTADOS

4.1 Triagem



4.2 Perfil geral dos pacientes

Após o teste de normalidade *Kolmogorov-Smirnov* foram considerados variáveis paramétricas, idade, escore da ASG-PPP, peso corporal, altura, IMC, PCT, CMB, albumina, leucócitos, linfócitos, CD4, relação CD4/CD8, Kcal/24h e grama de Ptn/Kg/p.

Dentre os 81 pacientes incluídos, 44 foram excluídos por perda de seguimento. De acordo com a classificação da ASG-PPP, os pacientes excluídos apresentaram maior percentual de risco nutricional ou desnutrição quando comparados com os incluídos, com conseqüente maior perda de peso. Os pacientes excluídos também apresentaram menor percentual de atividade física (**Tabela 2**).

Como a maior parte dos pacientes excluídos não foram submetidos ao procedimento cirúrgico, não foi possível obter o estadiamento da doença.

Tabela 2 - Comparação entre características nutricionais e bioquímicas entre os pacientes incluídos e os pacientes excluídos

| Variáveis | Pacientes incluídos (n= 37) % | Pacientes excluídos (n= 90) % | Valor de <i>p</i> |
|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------|
| Sexo | | | 0,440 |
| Masculino | 59,5 | 66,7 | |
| Feminino | 40,5 | 33,3 | |
| Idade | | | 0,420 |
| Adulto | 43,2 | 51,1 | |
| Idoso | 56,8 | 48,9 | |
| ASG -PPP | | | 0,019 |
| A | 43,2 | 23,9 | |
| B | 54,1 | 58,0 | |
| C | 2,7 | 18,1 | |
| PCT | | | 0,010 |
| Eutrofia | 83,8 | 62,9 | |
| Risco desnutrição | 2,7 | 1,1 | |
| Desnutrição | 0,0 | 24,7 | |
| Obesidade | 13,5 | 11,2 | |
| CMB | | | 0,029 |
| Eutrofia | 81,1 | 58,4 | |
| Depleção | 13,5 | 18,0 | |
| Moderada | | | |
| Depleção grave | 5,4 | 23,6 | |
| Estadiamento | | | 0,000 |
| Inicial (I/II) | 13,5 | 2,2 | |
| Avançado (III/IV) | 81,1 | 20,0 | |
| Sem estadiamento | 5,4 | 77,8 | |
| PP | | | 0,021 |
| Sem PP | 48,6 | 26,4 | |
| PP não significativa | 35,1 | 30,0 | |
| PP significativa | 10,8 | 22,2 | |
| PP grave | 5,4 | 21,1 | |
| Atividade Física | | | 0,003 |
| Sim | 18,9 | 2,2 | |
| Não | 81,1 | 97,8 | |
| Etilismo | | | 0,274 |
| Sim | 45,9 | 35,6 | |
| Não | 54,1 | 64,4 | |
| Tabagismo | | | 0,152 |
| Sim | 43,2 | 30,0 | |
| Não | 56,8 | 70,0 | |
| História Familiar de Câncer | | | 0,916 |
| Sim | 56,8 | 57,8 | |
| Não | 43,2 | 42,2 | |
| Diabetes | | | 0,778 |
| Sim | 10,8 | 13,3 | |
| Não | 89,2 | 86,7 | |
| HAS | | | 0,821 |
| Sim | 37,8 | 40,0 | |
| Não | 62,2 | 60,0 | |

ASG-PPP: Avaliação Subjetiva Global Produzida Pelo Paciente; PCT: Prega cutânea tricipital; CMB: Circunferência muscular do braço; PP: Perda de peso; HAS: Hipertensão arterial sistêmica.

Significância estatística segundo Teste Qui-quadrado, quando comparado pacientes incluídos com pacientes excluídos.

4.3 - Perfil dos pacientes

Dentre os pacientes estudados, 59,5% eram do sexo masculino. Os idosos correspondiam a 56,8% dos pacientes. De acordo com a classificação da ASG-PPP 43,2% foram classificados como bem nutridos (ASG-PPP=A), 54,1% classificados com suspeita de desnutrição ou moderadamente desnutridos (ASG-PPP=B) e 2,7% como desnutridos graves (ASG-PPP=C), assim a maior parte dos pacientes apresentavam algum grau de desnutrição (56,8%). Com relação ao estadiamento da doença 81,1% (n=30) dos pacientes encontrava-se em estágio avançado (estadiamento III/IV), desses pacientes em estágio avançado, 13 eram bem nutridos (ASG-PPP=A) e 17 eram desnutridos (ASG-PPP=B e C). Dos 37 pacientes, 48,6% não apresentavam perda de peso e 81,1% não praticavam atividade física. Eram tabagistas 43,2% dos pacientes e 45,9% eram etilistas. História familiar de câncer foi encontrada em 56,8% do total da amostra. Hipertensão arterial sistêmica e diabetes corresponderam a 37,8% e 10,8% respectivamente (**Tabela 2**). Dos pacientes incluídos, 91,9% não fizeram quimioterapia (QT) adjuvante.

Todos os pacientes na admissão receberam suplementação nutricional com a dieta polimérica hiperprotéica, via oral, totalizando 655,5 kcal e 31,8g de proteína, durante em média por $105,4 \pm 68,5$ (31 a 376) dias no pré-operatório. Em relação a aceitação da dieta polimérica, 56,8% aceitaram >80%, 16,2% aceitaram entre 80 e 50%, 27% aceitaram <50%. Após a suplementação hiperproteica, todos os pacientes receberam 600 kcal e 33,6g de proteína da dieta imunomoduladora durante $6,8 \pm 1,2$ (5 a 10) dias no pré-operatório. Em relação à aceitação da dieta imunomoduladora, 64,9% aceitaram >80%, 35,1% aceitaram <80%. Nessa etapa, 88% receberam dieta via oral e 12% via enteral.

Com relação a glicemia de admissão a média encontrada foi de $98,54 \text{ mg/dL} \pm 16,32 \text{ mg/dL}$ e a glicemia pré-operatória foi de $101,19 \text{ mg/dL} \pm 17,11 \text{ mg/dL}$ com $p=0,55$. Já a creatinina de admissão foi de $0,89 \text{ g/mL} \pm 0,21 \text{ g/mL}$ e pré-operatório de $0,88 \text{ g/mL} \pm 0,28 \text{ g/mL}$ ($p=0,88$). A TFG na admissão foi de $91,49 \text{ mL/min/1.73}^2 \pm 23,93 \text{ mL/min/1.73}^2$ e no pré-operatório de $94,90 \text{ mL/min/1.73}^2 \pm 29,64 \text{ mL/min/1.73}^2$ ($p=0,62$). Vale ressaltar que no pré-operatório apenas 2 pacientes tiveram TFG < 60 mL/min/1.73^2 .

Para fins de apresentação de resultados os pacientes foram divididos em dois grupos, bem nutridos (ASG-PPP=A) e risco nutricional ou desnutridos (ASG-PPP=B e C), como **Tabela 3**.

Quanto ao período pré-operatório total, este variou de 31-376 dias, com média e desvio-padrão de $105,4 \pm 68,5$ dias e mediana de 96 dias.

Tabela 3 - Comparação de parâmetros nutricionais e imunes na admissão entre os grupos bem nutrido (A) e risco nutricional ou desnutridos (B+C)

| | A (n=16) Mediana (IIQ) | B+C (n=21) Mediana (IIQ) | Valor de <i>p</i> |
|----------------------------------|---------------------------|-----------------------------|-------------------|
| Sexo masculino (%) | 75 | 48 | 0,093* |
| Idade (anos) | 61,5 (53,50-68,8) | 62 (55,5-69,0) | 0,988 |
| PS | 1,0 (0,0-1,0) | 1,0(1,0-1,0) | 0,168 |
| Escore ASG-PPP | 2,0 (1,0-2,0) | 12 (7,0-15,5) | 0,000 |
| Peso corporal (Kg) | 69,7 (61,6-85,1) | 64,1 (59,9-69,1) | 0,172 |
| Altura (cm) | 164,0 (161,0-166,7) | 161,0 (155,5-168,5) | 0,471 |
| IMC (kg/m ²) | 25,3 (23,8-29,9) | 25,4 (25,5-27,3) | 0,434 |
| PCT (mm) | 15,5 (12,25-23,75) | 17,0 (9,0-21,5) | 0,373 |
| CMB (cm) | 24,7 (22,8-27,5) | 23,2 (21,6-25,2) | 0,125 |
| Albumina (g/dl) | 4,5 (4,2-4,7) | 4,2 (3,9-4,5) | 0,097 |
| Pré-albumina g/L | 0,26 (0,23-0,29) | 0,23 (0,18-0,28) | 0,202 |
| Proteína C reativa (mg/dL) | 0,19 (0,12-0,54) | 0,29 (0,08-0,72) | 0,690 |
| Relação PCR/Albumina | 0,40 (0,02-0,13) | 0,75 (0,02-0,19) | 0,433 |
| Leucócitos (µl) | 6740 (5020-9575) | 7480 (6029-8852) | 0,582 |
| Linfócitos (µl) | 1849 (1469-2450) | 1847 (1552-2458) | 0,668 |
| NK Like (% de linfócitos totais) | 0,1 (0,0-0,2) | 0,2 (0,1-0,3) | 0,254 |
| NK (% de linfócitos totais) | 13,1 (10,4-19,7) | 13,4 (11,7-22,3) | 0,408 |
| CD4 (% de adequação) | 42,1 (37,5-44,3) | 37,8 (32,5-42,8) | 0,101 |
| CD8 (% de adequação) | 21,52 (14,6-27,7) | 18,5 (14,0-21,5) | 0,327 |
| CD4/CD8 | 2,1 (1,3-2,9) | 2,1 (1,6-2,6) | 0,927 |
| IL-1(pg/mL) | 0,0 (0,0-4,0) | 0,0 (0,0-5,3) | 0,453 |
| IL-6 (pg/mL) | 2,0 (0,0-3,7) | 2,0 (2,0-7,3) | 0,293 |
| TNFα (pg/mL) | 0,0 (0,0-4,0) | 0,0 (0,0-4,0) | 0,738 |
| Kcal/24h | 1629 (1312-2160) | 1205 (962-1621) | 0,015 |
| Ptn/24h | 90 (67-110) | 52 (30-72) | 0,004 |
| Ptn g/Kg/p | 1,26 (0,95-1,47) | 0,81 (0,45-1,06) | 0,007 |

Teste de Mann Whitney; *Teste *Qui-quadrado*

IMC: Índice de massa corpórea; PCT: Prega cutânea triptipal; CD4: Linfócitos T helper; CD8: Linfócitos T citotóxicos. ASG-PPP: Avaliação subjetiva global produzida pelo próprio paciente; CMB: Circunferência muscular do braço; IL-1: Interleucina-1; IL-6: Interleucina-6; TNFα: Fator de necrose tumoral.

Em relação ao percentual de perda de peso, não houve diferença nos parâmetros inflamatórios e imunes, entre o grupo que não perdeu peso e os grupos que perderam peso. Porém com relação aos parâmetros nutricionais foi observado que os pacientes que apresentaram perda de peso possuíam um escore da ASG-PPP maior do que aqueles que não apresentaram perda de peso significativa (12,0 vs 2,0; $p=0,000$), os mesmos apresentaram menor ingestão calórica em 24 horas (1205 kcal vs 16629 kcal $p=0,015$) e menor ingestão de proteína em g/Kg/dia (0,81 vs 1,26 $p=0,007$).

Na dosagem das citocinas na admissão (n=34) foi identificado uma grande variabilidade com relação as quantidades encontradas. A IL-1 variou de 0 até 73,48 pg/mL ($4,89\pm 12,98$ pg/mL), a IL-6 variou de 0 até 64,12 pg/mL ($7,29\pm 13,35$ pg/mL) e o TNF α variou de 0 até 143,65 pg/mL ($5,96\pm 24,60$ pg/mL). A citocina que obteve melhor detecção foi a IL-6, assim foram considerados pacientes inflamados aqueles com IL-6 acima da mediana, isto é acima de 2,1 pg/mL. Na admissão, 35,3% dos pacientes (n=12) encontravam-se inflamados. Já no pré-operatório o percentual de pacientes inflamados aumentou para 48,6% (n= 16). Além disso, neste período houve concomitante aumento da PCR e manutenção dos parâmetros nutricionais e imunes com exceção do CD8 e da relação CD4/ CD8, como demonstrado na **Tabela 4**.

Tabela 4 - Comparação dos parâmetros nutricionais, imunes e inflamatórios nas diferentes etapas (n=37)

| | Admissão | Após suplementação hiperprotéica | Após suplementação imunomoduladora |
|-----------------------------------|---------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| Escore da ASG PPP | 7,35±5,32 ^{a,b} | 7,89±5,71 ^a | 5,86±5,40 ^b |
| Peso (Kg) | 68,11±12,07 ^a | 68,07±11,43 ^a | 68,14±11,65 ^a |
| IMC (kg/m ²) | 25,69±3,74 ^a | 25,65±3,52 ^a | 25,56±3,60 ^a |
| PCT (mm) | 17,42±7,64 | 17,56±6,84 | 16,10±6,47 |
| CMB (cm) | 24,28±2,81 | 24,39±2,60 | 24,40±2,86 |
| Albumina (g/dl) | 4,30±0,40 ^a | 4,22±0,45 ^b | 3,93±0,58 ^c |
| Pré-albumina (g/L)* | 0,26±0,14 | 0,23±0,06 | 0,23±0,07 |
| Proteína C reativa (mg/dl)* | 0,55±0,81 ^a | 1,20±3,13 ^b | 2,69±9,06 ^b |
| Relação PCR/Albumina* | 0,14±0,2 ^a | 0,32±0,86 ^b | 0,91±3,34 ^b |
| IL-1 (pg/mL)* | 5,25±12,96 | 5,7±14,15 | 4,40±10,30 |
| IL-6 (pg/mL)* | 7,14±13,18 ^a | 13,46±31,14 ^{a,b} | 14,90±28,65 ^b |
| TNF α (pg/mL)* | 5,90±24,23 | 5,60±24,45 | 6,12±24,84 |
| Leucócitos (μ l) | 7453±2324 | 7692±2231 | 7560±1728 |
| Linfócitos (μ l) | 1975±603 ^{a,b} | 2031±629 ^a | 1894±640 ^b |
| NK Like (% de linfócitos totais)* | 0,50±1,87 | 0,68±2,40 | 0,50±1,42 |
| NK (% de linfócitos totais)* | 15,75±7,16 | 16,70±9,42 | 15,83±10,42 |
| CD 4 (% de linfócitos totais) | 39,18±6,30 | 39,48±6,89 | 37,92±8,86 |
| CD 8 (% de linfócitos totais)* | 20,45±7,93 ^a | 22,38±9,16 ^b | 20,90±8,00 ^{a,b} |
| CD4/CD8 | 2,17±0,84 ^a | 2,02±0,74 ^{a,b} | 2,00±0,66 ^b |
| Kcal_24h | 1497,5±584,6 ^a | 1708,7±765,5 ^b | 1772,5±690,6 ^b |
| Ptn_24h | 71,43±35,00 ^a | 90,66±45,70 ^b | 93,12±36,72 ^b |
| Ptn_g_kg | 1,04±0,54 ^a | 1,34±0,73 ^b | 1,39±0,67 ^b |

*Diferença estatística segundo teste não paramétrico de Mann Whitney

a \neq b \neq c com p < 0,005, quando comparado entre as diferentes etapas do tratamento.

ASG-PPP: Avaliação subjetiva global produzida pelo próprio paciente; IMC: Índice de massa corpórea; PCT: Prega cutânea tricóptica; CMB: Circunferência muscular do braço; IL1: Inteleucina 1; IL6: Interleucina 6; TNF α : Fator necrose tumoral α ; NK: Natural Killer; CD4: Linfócitos T helper; CD8: Linfócitos T citotóxicos; Kcal: Quilocalorias; Ptn: Proteína.

Embora nas médias absolutas não fossem encontradas diferenças estatísticas durante o período pré-operatório nos valores de IMC, PCT e CMB, houve uma mudança na classificação nutricional segundo IMC e PCT, como na **Tabela 5**.

Tabela 5 - Comparação entre os compartimentos nutricionais nas etapas de admissão, após suplementação hiperprotéica e suplementação imunomoduladora

| | Admissão % (n) | Após suplementação hiperprotéica % (n) | Após suplementação Imunomoduladora % (n) | Valor de <i>p</i> |
|------------------------------|-------------------|---|--|-------------------|
| IMC | | | | <0,001 |
| Desnutrição ou baixo peso | 13,5 (5) | 16,2 (6) | 8,1 (3) | |
| Eutrófico | 54,1 (20) | 43,2 (16) | 54,1 (20) | |
| Sobrepeso | 16,2 (6) | 27,0 (10) | 27,0 (10) | |
| Obesidade | 16,2 (6) | 13,5 (5) | 10,8 (4) | |
| PCT | | | | <0,001 |
| Desnutrição | 0 (0) | 2,7 (1) | 2,7 (1) | |
| Risco nutricional | 2,7 (1) | 2,7 (1) | 5,4 (2) | |
| Eutrofia | 83,8 (31) | 81,1 (30) | 83,8 (31) | |
| Obesidade | 13,5 (5) | 13,5 (5) | 8,1 (3) | |
| CMB | | | | 0,157 |
| Depleção grave | 5,4 (2) | 16,2 (6) | 13,5 (5) | |
| Depleção moderada | 13,5 (5) | 10,8 (4) | 13,5 (5) | |
| Eutrofia | 81,1 (30) | 73 (27) | 73 (27) | |

IMC: Índice de Massa Corporal; PCT: Prega cutânea tricipital; CMB: Circunferência muscular do braço.

Valor de *p*: Diferença estatística entre admissão e após suplementação imunomoduladora, segundo qui-quadrado

As **Tabelas 6, 7 e 8** apresentam as correlações de Pearson entre as variáveis antropométricas, bioquímicas e imunes durante o período pré-operatório foram considerados apenas aquelas correlações com coeficiente de correlação (r^2) maior que 0,3.

Tabela 6 - Correlações entre as variáveis antropométricas, bioquímicas e imunes da admissão

| Variáveis | Correlação de Pearson (r^2) | Valor de <i>p</i> |
|---------------------------------------|---------------------------------|-------------------|
| Escore ASG-PPP x Kcal/24h | - 0,470 | 0,003 |
| Escore ASG-PPP x Ptn/24h | - 0,566 | 0,000 |
| Escore ASG-PPP x Ptn/Kg/p | - 0,500 | 0,002 |
| Peso x CMB (cm) | 0,609 | 0,000 |
| IMC x PCT (mm) | 0,438 | 0,007 |
| IMC x CMB (cm) | 0,527 | 0,001 |
| CMB (cm) x CD8 | 0,429 | 0,008 |
| Leucócitos totais x linfócitos totais | 0,631 | 0,000 |
| NK x CD8 | - 0,438 | 0,007* |
| IL-1 x IL-6 | 0,760 | 0,000* |
| IL-1 x TNF- α | 0,942 | 0,000* |

ASG-PPP: Avaliação subjetiva global produzida pelo próprio paciente; PCR: Proteína C reativa; NK: Natural killer; CD4: Linfócitos T helper; CD8: Linfócitos T citotóxicos

* Correlação *Sperman*

Tabela 7 - Correlações entre as variáveis antropométricas, bioquímicas e imunes após suplementação hiperprotéica/hipercalórica

| Variáveis | Correlação de Pearson (r^2) | Valor de p |
|---------------------------------------|---------------------------------|--------------|
| Escore ASG-PPP x albumina | - 0,554 | 0,000 |
| Peso x CMB (cm) | 0,611 | 0,000 |
| IMC x PCT (mm) | 0,430 | 0,008 |
| IMC x CMB (cm) | 0,598 | 0,000 |
| Albumina x Pré-albumina | 0,602 | 0,000 |
| Pré-albumina x PCR | - 0,425 | 0,009 |
| Pré-albumina x Ptn/24h | 0,516 | 0,001 |
| Pré-albumina x Ptn/Kg/p | 0,416 | 0,01 |
| PCR x Kcal/24h | - 0,407 | 0,012 |
| Leucócitos totais x linfócitos totais | 0,595 | 0,000 |
| NK x CD4 | - 0,400 | 0,016* |
| IL-1 x IL-6 | 0,431 | 0,011* |
| IL-1 x TNF- α | 0,934 | 0,000* |

ASG-PPP: Avaliação subjetiva global produzida pelo próprio paciente; PCR: Proteína C reativa; NK: Natural Killer; CD4: Linfócitos T helper; CD8: Linfócitos T citotóxicos.

*Correlação de *Sperman*.

Tabela 8 - Correlações entre as variáveis antropométricas, bioquímicas e imunes após suplementação imunomoduladora

| Variáveis | Correlação de Pearson (r^2) | Valor de p |
|--|---------------------------------|--------------|
| Escore ASG-PPP x IMC | - 0,426 | 0,009 |
| Escore ASG-PPP x PCT | - 0,428 | 0,009 |
| Escore ASG-PPP x albumina | - 0,456 | 0,005 |
| Escore ASG-PPP x Ptn/24h | - 0,486 | 0,002 |
| Peso x CMB (cm) | 0,525 | 0,001 |
| Peso x Ptn/Kg/p | - 0,402 | 0,014 |
| IMC x CMB (cm) | 0,510 | 0,001 |
| CMB (cm) x Ptn/Kg/p | - 0,407 | 0,014 |
| Albumina x pré-albumina | 0,736 | 0,000 |
| Albumina x PCR | - 0,471 | 0,003 |
| Albumina x linfócitos | 0,536 | 0,001 |
| Albumina x IL-6 | - 0,443 | 0,009 |
| Pré-albumina x PCR | - 0,495 | 0,02 |
| PCR x linfócitos | - 0,427 | 0,008 |
| PCR x IL-6 | 0,834 | 0,000* |
| Relação PCR/albumina x linfócitos totais | - 0,423 | 0,009 |
| Relação PCR/albumina x IL-6 | 0,834 | 0,000* |
| Leucócitos x linfócitos | 0,499 | 0,002 |
| Linfócitos x IL-6 | - 0,564 | 0,001 |
| NK x CD4 | - 0,427 | 0,008* |
| IL-1 x TNF- α | 0,863 | 0,000* |

ASG-PPP: Avaliação subjetiva global produzida pelo próprio paciente; PCR: Proteína C reativa; NK: Natural killer; CD4: Linfócitos T helper; CD8: Linfócitos T citotóxicos.

*Correlação de *Sperman*.

No período pós-operatório observamos que dos 37 pacientes que foram elegíveis para cirurgia, 8,1% (n=3) não operaram (foram excluídos) e 2,7% (n=1) foi submetido à cirurgia paliativa. Com relação à realização das cirurgias de gastrectomia, 40,5 % (n= 15) e 48,6% (n=18) realizaram gastrectomia subtotal e total respectivamente. O tempo de internação médio foi de $7,88 \pm 4,79$ dias (3-23), com mediana de 6,0 dias.

Com relação as variáveis nutricionais, bioquímicas , inflamatórias e imunes, quando comparamos o período pré-operatório imediato com o período pós-operatório, podemos observar uma manutenção nos parâmetros nutricionais. Entretanto foi observado uma queda nos níveis de albumina ($3,95 \pm 0,61$ vs $3,15 \pm 0,58$; $p=0,000$) e pré-albumina ($0,23 \pm 0,07$ vs $0,16 \pm 0,15$; $p=0,001$). Nos parâmetros inflamatórios e imunes os resultados mostraram um aumento da IL-6 ($15,31 \pm 30,43$ vs $66,00 \pm 128,37$; $p= 0,002$) e da PCR ($2,81 \pm 9,71$ vs $25,81 \pm 38,59$; $p=0,001$) quando comparados os dois momentos, assim como um aumento na relação CD4/CD8 ($1,96 \pm 0,60$ vs $2,26 \pm 0,99$; $p=0,045$) e uma queda nos níveis de CD8 ($20,78 \pm 8,44$ vs $18,11 \pm 9,20$; $p= 0,011$) conforme demonstrado na **Tabela 9**.

Tabela 9 - Comparação dos parâmetros nutricionais, imunes e inflamatórios entre pré-operatório imediato e pós-operatório

| | n | Pré-operatório imediato média±desvio padrão mediana (IIQ) | Pós-operatório média±desvio padrão mediana (IIQ) | Valor de <i>p</i> |
|--|----|---|--|-------------------|
| Peso (Kg) | 30 | 68,1±11,2 66 (60,7-73,5) | 67,3±11,3 65,8 (58,6-75,3) | 0,163 |
| IMC (kg/m ²) | 30 | 25,8±3,6 25,8 (23,8-27,3) | 25,6±3,2 25,8 (23,6-27,6) | 0,706 |
| PCT (mm) | 29 | 16,3±6,8 15 (10-21) | 16,3±6,1 15,5 (10-19,3) | 0,906 |
| CMB (cm) | 29 | 24,1±3,1 24,4 (23,2-26,7) | 24,8±2,3 24,3 (23,5-26,4) | 0,364 |
| Albumina (g/dl) | 32 | 3,95±0,61 4,1 (3,5-4,4) | 3,15±0,58 3,3 (2,7-3,6) | 0,000 |
| Pré-albumina (g/L) | 30 | 0,23±0,07 0,2 (0,2-0,3) | 0,16±0,15 0,1 (0,1-0,2) | <0,001* |
| PCR (mg/dl) | 32 | 2,81±9,71 0,3 (0,1-1,5) | 25,81±38,59 17,2 (9,9-27,9) | <0,001* |
| IL-1 (pg/mL) | 31 | 4,18±10,35 0 (0-4) | 3,13±3,94 0 (0-4) | 0,850* |
| IL-6 (pg/mL) | 30 | 15,31±30,43 2,9 (2,0-14,2) | 66,00±128,37 14,1 (4,3-45,2) | 0,002* |
| TNF-α (pg/mL) | 31 | 6,71±25,97 0 (0-4) | 4,31±14,58 0 (0-4) | 0,465* |
| Leucócitos (μl) | 31 | 7371±1563 7416 (6258-8990) | 11981±3633 11560 (8840-14800) | <0,001 |
| Linfócitos (μl) | 31 | 1866±635 1822 (1475-2167) | 1163±628 996 (725-1559) | <0,001 |
| NK Like (% de linfócitos totais) | 29 | 0,57±1,60 0,12 (0,05-0,48) | 0,33±0,52 0,12 (0,02-0,31) | 0,557* |
| NK (% de linfócitos totais) | 29 | 16,08±11,29 14,5 (7,8-21,7) | 16,45±13,90 11,9 (8,2-21,8) | 0,596* |
| CD4 (% de linfócitos totais) | 29 | 36,95±9,22 37,3 (31,7-44,8) | 34,54±10,14 35,1 (26,3-40,5) | 0,217 |
| CD8 (% de linfócitos totais) | 29 | 20,78±8,44 19,6 (15,1-25,5) | 18,11±9,20 16,9 (12,1-23,7) | 0,011* |
| Relação CD4/CD8 | 29 | 1,96±0,60 1,9 (1,6-2,4) | 2,26±0,99 2,0 (1,5-3,0) | 0,045 |

IMC: índice de massa corpórea; PCT: Prega cutânea triçiptal; CMB: Circunferência muscular do braço; PCR: Proteína C-reativa; IL-1: Interleucina 1; IL-6: Interleucina 6; TNF-α: Fator de necrose tumoral α; NK Like: Natural killer ; CD4: Linfócitos T-helper; CD8: Linfócitos T-citotóxicos.

*Diferença estatística segundo Teste não paramétrico pareado de Wilcoxon.

Foi observado também que houve uma correlação positiva (r^2 0,474) entre o tempo de internação e nível de IL-6 com valor de p estatisticamente significativo de 0,005.

Analisando o desfecho em até 30 dias de pós-operatório com relação às taxas de complicações, 58,8% (n=20) dos pacientes não apresentaram complicações, 29,4% (n=10) complicaram e 11,8% (n=4) foram a óbito.

Quando comparamos as taxas de complicações com o tipo de cirurgia, observamos que, dos pacientes que foram submetidos à gastrectomia subtotal (n=15), 20% (n=3) complicaram e 6,7% (n=1) foram a óbito. Já aqueles pacientes submetidos à gastrectomia total (n= 18), 44,4% (n=8) complicaram e 16,7% (n= 3) foram a óbito. Não houve associação entre taxa de complicação com o tipo de cirurgia.

Das complicações apresentadas as mais frequentes foram: deiscência de anastomose e óbito, como demonstrado na **Tabela 10**. Os pacientes que apresentaram complicações infecciosas (sepse) foram aqueles que tiveram maior período entre a admissão e a cirurgia ($97,29 \pm 54,05$ dias *vs* 193 ± 163 dias; $p=0,023$). Vale ressaltar que alguns pacientes apresentaram mais de uma complicação.

Tabela 10 - Tipos de complicações apresentadas em até 30 dias de pós-operatório (n=34)

| | % |
|--------------------------|------|
| Deiscência de anastomose | 14,7 |
| Óbito | 11,8 |
| Fístula | 8,8 |
| Sepse | 8,8 |
| Pneumonia | 0,0 |
| Infecção de ferida | 0,0 |

Com relação à taxa de inflamação segundo nível de IL-6 pré-operatório, os pacientes mais inflamados tiveram maior taxa de complicação ($p=0,003$). Além disso, esses pacientes apresentaram menor relação CD4/CD8 e menor ingestão calórico protéica, como demonstrado na **Tabela 11**.

Tabela 11 - Comparação dos parâmetros pré-operatórios dos pacientes com complicação e sem complicação

| Parâmetros | Sem complicação | Com complicação | Valor de <i>p</i> |
|--------------|-----------------|-----------------|-------------------|
| IL-6 (pg/mL) | 5,71±14,32 | 28,06±40,67 | 0,044 |
| CD4/CD8 | 2,23±0,72 | 1,67±0,52 | 0,018 |
| Kcal/24h | 2020±642 | 1552±584 | 0,040 |
| Ptn/Kg/peso | 1,67±0,70 | 1,22±0,47 | 0,048 |

IL-6: Interleucina 6; CD4: Linfócitos T-helper; CD8: Linfócitos T-citotóxicos; Kcal: Quilocalorias; Ptn/Kg/peso: Proteína por quilo de peso.

Outros parâmetros que avaliam inflamação são: a relação PCR/albumina e o Escore de Prognóstico de Glasgow (GPS), que apresentaram uma correlação positiva (**Tabela 12**). Dos 37 pacientes, 73% (n=27) foram classificados como sem risco no pré-operatório imediato, segundo relação PCR/Albumina. Quando correlacionado o desfecho pós-operatório com a relação PCR/albumina, a maioria dos pacientes classificados como sem risco, não complicaram (=19), enquanto todos os pacientes classificados como alto risco, complicaram ou foram a óbito (n=2). Aqueles pacientes classificados como sem risco na relação PCR/albumina não foram a óbito (Teste Qui-quadrado valor de $p=0,046$). Todos os pacientes classificados como baixo, médio e alto risco pela relação PCR/Albumina, foram também considerados inflamados segundo níveis de IL-6. Entre os pacientes sem risco, apenas 29,6% (n=8) possuíam altos níveis de IL-6.

Tabela 12 - Correlação entre a relação PCR/albumina e GPS

| GPS | Classificação PCR/ albumina | | | | Total |
|------------------------|-----------------------------|-------------|-------------|------------|-------|
| | Sem risco | Baixo risco | Médio risco | Alto risco | |
| Baixo risco (escore 0) | 23 | 0 | 0 | 0 | 23 |
| Médio risco (escore 1) | 4 | 2 | 1 | 0 | 7 |
| Alto risco (escore 2) | 0 | 4 | 1 | 2 | 7 |
| Total | 27 | 6 | 2 | 2 | 37 |

Correlação de *Pearson* $p=0.01/r=0.786$.

Existe uma correlação positiva entre os níveis de IL-6 na admissão e no pré-operatório imediato ($r^2=0,656$; $p=0,000$), isto é, aqueles pacientes que inicialmente possuíam maiores níveis de IL-6 permaneceram com IL-6 elevada após suplementação imunomoduladora. Segundo regressão logística ajustada por tempo pré-operatório, os pacientes considerados inflamados no pré-operatório tem um risco 11,036 vezes maior de apresentarem complicações e/ou óbito no pós-operatório ($p=0,013$; IC 95% = 1,673 – 72,80). Contudo naquele grupo que

ingeriu mais que 80% do suplemento imunomodulador existe uma tendência à manutenção de níveis menores ($<2,1$ pg/mL) de IL-6 no pré-operatório (**Tabela 13**). Além disso, o grupo que consumiu mais de 80% do suplemento apresentaram maiores níveis de albumina no pré-operatório imediato ($4,08\pm0,51$ vs $3,65\pm0,64$; $p=0,033$) e maiores níveis de CD4 no pós-operatório ($37,71\pm8,77$ vs $28,51\pm10,23$; $p=0,017$). Entretanto não houve diferença na presença de complicações entre o grupo que ingeriu mais ou menos do suplemento.

Tabela 13 - Comparação entre o estado inflamatório segundo a IL-6 e aceitação da dieta imunomoduladora

| Tipo de paciente | >80% % (n) | <80% |
|------------------|---------------|----------|
| Não inflamados | 81,3 (13) | 18,8 (3) |
| Inflamados | 50 (9) | 50 (9) |

segundo teste *Qui-quadrado* de $p=0,057$

Não existiu correlação entre os parâmetros nutricionais, imunes, inflamatórios e estadiamento da doença na admissão com desfecho pós-operatório. No pré-operatório imediato (após suplementação imunomoduladora), PCR/albumina e GPS estavam mais associados com óbito do que nível de inflamação segundo IL-6 (**Tabela 14**).

Tabela 14 – Associação entre variáveis inflamatórias após suplementação imunomoduladora e óbito

| Variáveis | Valor de p |
|----------------------------------|--------------|
| IL-6 x óbito | 0,101 |
| PCR/albumina (com risco) x óbito | 0,021 |
| GPS (escore 1 e 2) x óbito | 0,011 |

PCR: Proteína C reativa; GPS: Escore de Prognóstico de Glasgow.

Diferença estatística segundo teste *Qui-quadrado*

No pós-operatório não foi observado o impacto do tipo de cirurgia com o nível de IL-6, ou seja, quando comparados os pacientes não inflamados com os inflamados não houve diferença estatística. Cabe ressaltar que devido ao aumento dos níveis de IL-6 no pós-operatório, foi utilizado a mediana de 13,2 pg/mL para dividir o grupo em inflamados e não inflamados.

Em resumo, os resultados mostraram que durante o pré-operatório houve uma manutenção dos parâmetros nutricionais e imunes, já no pós-operatório foi encontrado um

aumento da relação CD4/CD8 e da inflamação. Em relação às complicações, as mais importantes foram: deiscência de anastomose e sepse, sendo que 8,1% dos pacientes foram a óbito em até 30 dias pós-operatório. As complicações ocorreram principalmente naqueles pacientes, mais inflamados, com menores níveis da relação CD4/CD8 e menor ingestão calórico-protéico. A presença de óbito foi associada aos indivíduos mais inflamados e com baixas concentrações de albumina e pré-albumina.

5 DISCUSSÃO

A ressecção cirúrgica é o único tratamento que possibilita a cura do câncer gástrico. No entanto, a propensão dessa neoplasia para disseminação local, ganglionar e hematogênica dificulta a possibilidade do diagnóstico precoce e impossibilita o procedimento cirúrgico curativo em cerca de metade dos pacientes, o que frequentemente torna paliativo seu tratamento (SIEWERT *et al.*, 1997; TONETO, 2006., SOUZA *et al.*, 2011). Os pacientes excluídos no presente estudo foram aqueles que apresentaram aumento do escore da ASG-PPP, maior perda de peso e aumento da PCR, que evidencia nesta população estudada progressão da doença, tornando-os inelegíveis para o procedimento cirúrgico.

O perfil epidemiológico dos pacientes foi de indivíduos do sexo masculino acima dos 60 anos predominantemente, conforme encontrado em outros centros de referência no Ocidente (KARPEH *et al.*, 1998; MACDONALD *et al.*, 2001; DICKEN *et al.*, 2005; BRASIL, 2013).

De acordo com o estadiamento da doença, cerca de 81,1% (n=30) dos pacientes encontravam-se em estágio avançado, entretanto 13 pacientes foram classificados com ASG-PPP=A, este fato pode ser justificado pela localização da neoplasia no órgão. Segundo estudos de Muraro (2003) e Campelo & Lima (2012) em pacientes com neoplasia gástrica, o local mais frequente de localização desta neoplasia foi o antro gástrico e que, embora a queixa mais predominante, nestes estudos, tenha sido a epigastralgia, a maioria dos casos de pacientes com câncer gástrico nas fases iniciais é assintomática ou oligoassintomática, o que contribui para a ineficácia do diagnóstico precoce da moléstia.

Ainda de acordo com a ASG-PPP na admissão não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de pacientes classificados como A e B pela ASG-PPP, exceto o aumento do escore e diminuição da ingestão calórico-protéica no grupo desnutrido. No presente grupo incluindo bem nutridos e desnutridos, 51,4% dos pacientes apresentaram IMC maior que 25kg/m². Embora tradicionalmente pacientes com câncer apresentem déficit do estado nutricional, evidências recentes demonstram mudança neste perfil, com pacientes apresentando sobrepeso e em alguns casos obesidade (CHAVES *et al.*, 2010). Shim *et al.* (2013) avaliaram por ASG-PPP 279 pacientes com câncer gástrico no pré-operatório e encontraram 86,4% de pacientes bem nutridos (ASG-PPP=A) e apenas 2,2% de pacientes desnutridos graves (ASG-PPP=C), sendo um percentual próximo ao encontrado no presente estudo.

Outro estudo quando comparou pacientes bem nutridos e desnutridos, segundo a ASG-PPP também não encontrou diferenças no peso corporal e albumina sérica, embora tenha encontrado diferença significativa no IMC e PCT (RYU & KIM, 2010). O trabalho citado foi realizado com uma amostra de 80 pacientes, o que pode ter sido um diferencial para as diferenças encontradas.

Foi observado no presente estudo que não houve mudanças nos parâmetros antropométricos e no peso corporal durante todo o período pré-operatório, demonstrando a eficácia da intervenção nutricional. O mesmo foi observado com o perfil inflamatório desses pacientes, com relação aos níveis de IL-1 e TNF- α , onde não foram evidenciadas diferenças estatísticas, exceto com os níveis de IL-6, PCR e relação PCR/ albumina que aumentaram quando comparados à admissão e após suplementação imunomoduladora.

Estudo como o de Kim *et al*, 2009 analisando 115 pacientes com câncer gástrico dividido por estágio identificou um aumento da IL-6 conforme progressão da doença, com IL-6 variando de $7,36 \pm 5,52$ pg/mL naqueles pacientes em estágio I, $7,66 \pm 2,24$ pg/mL em estágio II, $11,87 \pm 14,90$ pg/mL em estágio III e $13,92 \pm 10,76$ pg/mL naqueles pacientes classificados no estágio IV da doença. Esse mesmo estudo também encontrou aumento da PCR conforme progressão da doença, com PCR variando de $0,06 \pm 0,29$ mg/dl naqueles pacientes com estágio I, $0,07 \pm 0,15$ mg/dl estágio II, $0,12 \pm 0,30$ mg/dl estágio III e $0,39 \pm 0,50$ mg/dl naqueles que foram classificados com estágio IV da doença. Ikeguchi *et al* (2009), estudando 90 pacientes com câncer gástrico, sendo 47,7% em estágio I, encontrou níveis de IL-6 de 5,8 pg/mL; variando de , 0–277,5 pg/mL. No presente estudo, na admissão 5 pacientes foram classificados no estágio inicial (I e II) e com IL-6 de $5,02 \pm 6,20$ pg/mL, 28 pacientes foram classificados no estágio avançado (III e IV) apresentando IL-6 $7,87 \pm 14,50$ pg/mL sendo valores semelhantes aos encontrados na literatura como os estudos citados acima, embora sem diferença estatística.

Conforme relatado acima, a progressão da doença marcada pelo aumento da PCR e da IL-6 e da relação PCR/albumina, além do tempo de espera para cirurgia que variou de 31 a 376 dias, podem ter contribuído como fatores preponderantes para eficácia ou não da terapia nutricional imunomoduladora, bem como o número de pacientes que finalizaram o estudo. Cabe ressaltar que o aumento da PCR não foi associado com aumento da glicemia ou TFG.

Sodergen *et al*, 2010, realizaram estudo semelhante onde 23 pacientes receberam dieta imunomoduladora e 21 receberam dieta isocalórica e isoprotéica. O objetivo deste estudo era o de avaliar os efeitos da imunonutrição na resposta inflamatória, marcadores nutricionais e tempo de internação. A conclusão deste estudo é de que não houveram diferenças entre os

grupos e segundo os autores o resultado pode ser atribuído ao baixo número de pacientes recrutados.

Em 2007, Helminen *et al*, em um estudo com terapia imunomoduladora, também faz uma crítica com relação ao número de pacientes envolvidos. Neste estudo 100 pacientes foram divididos em 2 grupos onde um grupo recebeu dieta imunomoduladora durante 5 dias antes e 5 dias após cirurgia eletiva do trato gastrointestinal e o outro grupo recebeu solução intravenosa de 5% de glicose e eletrólitos no pós-operatório seguida de dieta convencional. Não houve diferença entre os grupos em relação as taxas de complicações.

Foi observado também que na admissão os percentuais encontrados de CD4 e CD8 foram menores do que citado na literatura para indivíduos saudáveis (CD4 42-44% e CD8 24-32%) (TORRES *et al*, 2013; ROVATI, *et al*, 2013). Entretanto os níveis foram semelhantes quando comparados com outros trabalhos com paciente com câncer, como o de Zhang *et al* (2010), que analisando o perfil imune de 82 pacientes com câncer gástrico em diferentes estágios da doença identificou que os pacientes com câncer gástrico tinham níveis menores de CD4 e CD8 (CD4 30,7% vs 51,2% e CD8 15,4% vs 31,9%), quando comparado com doadores saudáveis.

Além disto, outro achado encontrado foi uma manutenção dos leucócitos totais, linfócitos, NK like, NK, CD4 e CD8. Já a relação CD4/CD8 teve uma redução significativa durante o uso da suplementação hiperprotéica, porém após a suplementação imunomoduladora houve uma manutenção nestes níveis, embora o intervalo entre uma dosagem e outra possa ter comprometido estes resultados. De todos os pacientes 51,4% tiveram uma redução da relação CD4/CD8, e este fato não teve nenhum impacto no nível de IL-6 no pré e pós-operatório, tempo de internação ou no desfecho.

Outro fato relevante é que houve um aumento da ingestão proteico-calórica destes pacientes após a correção da ingestão e introdução da terapia nutricional que foi mantida até a data da cirurgia, o que provavelmente contribuiu para manutenção do peso e do IMC. Contudo houve uma redistribuição dos compartimentos de gordura e muscular entre os pacientes.

Em relação às correlações encontradas, pode-se observar uma correlação negativa entre o escore da ASG-PPP e vários parâmetros nutricionais e correlação positiva entre as citocinas inflamatórias no período pré-operatório, como já era esperado.

Na admissão, foi encontrada uma correlação positiva entre CMB e CD8. Este achado já foi encontrado em pacientes que perderam peso após cirurgia bariátrica restritiva,

correlacionando a redução de CD8 com a baixa ingestão calórica e perda de peso que ocorre também no paciente com câncer (FATHY & MORSHED, 2014).

Neste estudo, foi encontrado pela primeira vez uma correlação positiva entre PCR e IL-6 e da relação PCR/albumina e IL-6 no pré-operatório imediato. Esta correlação está relacionada com o aumento da inflamação concomitante a progressão da doença e tempo de espera para cirurgia. Além disto, estudos mostram uma correlação positiva entre o aumento de IL-6 e PCR no desenvolvimento da caquexia em pacientes com diversos tipos de câncer. Sendo que as concentrações de PCR e PCR/albumina tenham despertado mais interesse por serem mais fáceis de dosar na prática clínica (SZCZEPANIK *et al*, 2011; KEMIK *et al*, 2010).

Em relação aos parâmetros antropométricos não houve diferenças estatisticamente significativas, quando comparado as medidas do pré-operatório imediato (após o uso da dieta imunomoduladora) e pós-operatório (até a alta). Apesar de tratar-se de uma cirurgia de grande porte toda a conduta nutricional foi direcionada para minimizar as perdas nutricionais. De todos os artigos levantados nenhum realizou avaliação nutricional antropométrica no pós-operatório, justamente devido a dificuldade de mobilização destes pacientes nesta fase do tratamento.

Conforme já esperado após um procedimento cirúrgico, houve queda dos níveis de albumina, pré-albumina, aumento de leucócitos e diminuição de linfócitos totais. Os mesmos achados foram encontrados até o 4º dia de pós-operatório no estudo de Farreras *et al*, 2005. Além disso, houve um aumento da PCR e da IL-6 também relacionados com o estresse cirúrgico embora seja difícil a comparação dos níveis encontrados neste trabalho com os resultados da literatura, já que os trabalhos utilizam diferentes técnicas de análise e forma de apresentação dos resultados. Em relação aos percentuais linfocitários ocorreu diminuição de CD8 e manutenção de CD4 com concomitante aumento significativo da relação CD4/CD8.

Xu, *et al*, 2006 com protocolo semelhante (30 pacientes recebendo dieta imunomoduladora durante 7 dias no pré-operatório somente), porém com grupo controle, quando comparou o período pré-operatório com o pós-operatório encontrou uma manutenção de CD4 com um aumento significativo da relação CD4/CD8 apenas no grupo que recebeu dieta imunomoduladora. Os valores encontrados pelos autores no pós-operatório do grupo suplementado ($2,10 \pm 0,51$) foram em escala semelhante aos valores encontrados no presente trabalho ($2,26 \pm 0,99$), onde todos os pacientes receberam dieta imunomoduladora. Segundo a literatura esse aumento da relação CD4/CD8 é benéfica no período pós-operatório,

umentando a imunidade celular e humoral. Vale ressaltar que os pacientes que consumiram mais de 80% do suplemento, apresentaram maior CD4 no pós-operatório.

Das complicações apresentadas as mais frequentes foram: fístulas, deiscência de anastomose, sepse e óbito. Cabe ressaltar a baixa incidência de complicações infecciosas no grupo estudado. Diferentes do que encontrado em nosso estudo, Pinto *et al*, 2001, analisaram 130 pacientes submetidos a ressecção gástrica (81 gastrectomias subtotais e 49 gastrectomias totais), verificaram que 49% das complicações estavam relacionadas a gastrectomia total e 18,5% a gastrectomia subtotal. Sendo a ocorrência de fístula a principal complicação apresentada seguida de infecção da ferida operatória. Esse estudo justifica essas complicações devido à extensão da ressecção gástrica.

Para Andreollo *et al*, 2011 cujo trabalho analisou 300 pacientes submetidos a gastrectomia total divididos em dois períodos (1972- 1992 com 108 pacientes e 1993- 2007 com 192 pacientes) as principais complicações apresentadas foram: fístula, deiscência de anastomose e óbito. De acordo com a análise desse estudo o aprimoramento da técnica cirúrgica associada à experiência do cirurgião e sua equipe, além de cuidado no controle das infecções minimizariam as complicações pós-operatórias.

Wu *et al*, 1995 atribuiu o sexo, a ressecção associada de múltiplos órgãos, a extensão da linfadenectomia, as doenças do sistema respiratório e a localização do tumor gástrico como os principais fatores de maior relevância na morbidade operatória.

Outro fato relevante em nosso estudo foi com relação à taxa de inflamação segundo nível de IL-6 no pré-operatório ($> 2,1$ pg/mL), onde os pacientes com maiores níveis de IL-6, portanto mais inflamados, tiveram maior taxa de complicação e óbito. Observa-se que além de maior IL-6, os pacientes que complicaram tinham menor ingestão calórica e protéica e menor relação CD4/CD8. O mesmo foi encontrado quando correlacionado o desfecho pós-operatório com a relação PCR/albumina. A maioria dos pacientes classificados como sem risco não complicaram, e aqueles classificados como risco complicaram ou foram a óbito. Todos os pacientes considerados de alto risco pela relação PCR/albumina, também foram considerados inflamados segundo nível de IL-6.

Há evidências de que níveis elevados no pré ou pós-operatório de citocinas, especialmente IL-6, e baixos níveis de albumina podem ser um fator de prognóstico para morbidade (KIMURA *et al*, 2006; BOZZETTI *et al*, 2007; MARELLI *et al*, 2007; MUSLEH *et al*, 2009). Um aumento nas concentrações de PCR também corresponde com risco de complicações pós-operatórias (MONTAGNNA *et al*, 2009).

Estudo de Szczepanik *et al*, 2011, com 99 pacientes submetidos a gastrectomia

subtotal e total, teve como objetivo investigar se o nível de IL-6 perioperatório seria um preditor de complicações pós-operatórias. Complicações foram reportadas em 28 pacientes correspondendo a 28% da amostra estudada. Nesse estudo, os autores consideraram como inflamados aqueles pacientes com IL-6 maior que o percentil 90 (>288,7 pg/ml). A conclusão que esse estudo chegou é de que há uma correlação entre os níveis séricos de IL-6 e complicações pós-operatórias em pacientes com câncer gástrico.

Em relação a suplementação imunomoduladora um dos fatores que contribuem para a sua eficácia é o tempo e a quantidade administrada no pré-operatório. Os trabalhos que encontram resultados positivos são bastante heterogêneos, com tempo variando de 5 a 7 dias no pré-operatório e volume variando de 750 ml a 1900 ml e pouquíssimos trabalhos discutem a aceitação de grandes volumes via oral. Nossos resultados possuem limitações por não apresentarem grupo controle e um número pequeno de pacientes, porém utilizamos os dados de aceitação do suplemento para dividir nossa amostra em dois grupos, onde o grupo que aceitou mais de 80% foi aquele que atingiu as recomendações e apresentou tendência a menores níveis de IL-6 ($p=0,057$) no pré-operatório quando comparado com o grupo que aceitou menos de 80%. Embora não haja correlação entre aceitação e taxa de complicação, a manutenção de menores níveis de IL-6 tem impactos benéficos (SZCZEPANIK *et al.*, 2011).

Foi encontrado ainda neste estudo correlações entre a albumina, PCR e relação PCR/albumina e GPS (pré e pós-operatório) com óbito isto é, quanto maior a relação PCR/albumina maior o desfecho óbito. Achados semelhantes já foram encontrados em diferentes cenários clínicos, incluindo pacientes com câncer. Blakley *et al*, 2014, estudando 50 pacientes com câncer em procedimentos eletivos paliativos, identificou que níveis aumentados de PCR (> 0,8mg/dL) estavam associados com complicação pós-operatória e menor sobrevida em 30 dias. Mesmo em procedimentos considerados de baixo risco como a gastrectomia percutânea endoscópica (PEG), pacientes com combinação de baixos níveis de albumina (< 3,0g/dL) e altos níveis de PCR (>1,0mg/dL) tiveram índice de mortalidade de 20,5% comparado com 2,6% entre aqueles pacientes com valores normais, aumentando em sete vezes o risco de mortalidade ($HR=7,45;IC\ 95\%= 2,62-21,19$). Neste trabalho (Blomberg, *et al* , 2014), foram incluídos 484 pacientes, sendo que 42% tinham indicação de PEG por câncer.

A interpretação dos níveis de PCR isoladamente deve ser realizada com bastante cautela, uma vez que os seus níveis podem ser influenciados por diferentes fatores no paciente em pré-operatório. Nesse contexto a relação PCR/albumina pode ser uma alternativa minimizando as desvantagens da interpretação isolada da PCR. Um estudo retrospectivo

brasileiro com pacientes críticos encontrou uma correlação bastante significativa ($r=0,96$) entre Índice de Prognóstico Nutricional (IPN) e a relação PCR/albumina, sugerindo que níveis maiores do que 2 estariam associados com alto risco de mortalidade (CORRÊA *et al.*, 2002). Recentemente foi proposto Glasgow Prognostic Score (GPS) aonde os pacientes com albumina menor que 3,5g/dL e PCR maior que 1,0 mg/dL recebem um escore de 2; pacientes com apenas uma alteração (albumina ou PCR) recebem o escore de 1 e pacientes com albumina e PCR normais recebem escore zero. Em uma coorte prospectiva de 2000 a 2008 com 223.303 pacientes com câncer aqueles que tinham escore 2 e 1 tiveram maior mortalidade e menor sobrevida (PROCTOR *et al.*, 2011). O presente estudo, foi encontrado uma correlação na determinação do risco entre a relação PCR/albumina e o GPS.

De todas as variáveis avaliadas, tais como estadiamento, parâmetros nutricionais, imunes e inflamatórios, as mais correlacionadas com desfecho foram os parâmetros inflamatórios analisados no pré-operatório imediato (IL-6, PCR, PCR/albumina). Essas variáveis estão intimamente relacionadas entre si, uma vez que o aumento da PCR é induzido pelo aumento da IL-6 (VOLANAKIS *et al.*, 2001; BLAKELY *et al.*, 2014). Sendo a IL-6 mais associada as complicações e a relação PCR/albumina e GPS associados com óbito.

CONCLUSÃO

- a) A suplementação hiperprotéica e Imunomoduladora foi capaz de manter o estado nutricional e imune dos pacientes com câncer gástrico no período pré e pós-operatório, porém em relação aos parâmetros inflamatórios não houve diminuição após a suplementação imunomoduladora. Sendo que naqueles pacientes com ingestão maior que 80% do suplemento imunomodulador houve uma tendência a apresentarem valores menores de IL-6 no pré-operatório.
- b) Não houve relação entre o estado nutricional inicial e o perfil inflamatório e imune dos pacientes, isto é, os pacientes quando divididos por estado nutricional inicial não apresentavam diferenças na maioria dos parâmetros avaliados, exceto a menor ingestão protéico-calórica dos pacientes em risco e desnutridos.
- c) Os pacientes que consumiram mais de 80% do suplemento imunomodulador apresentaram maior CD4 no pós-operatório, embora não foi encontrado diminuição das complicações e tempo de internação.
- d) Os parâmetros inflamatórios foram correlacionados com pior desfecho no pós-operatório, sendo que o ponto de corte de IL-6 maior do que 2,1 pg/mL foi mais associado com complicações e óbito. Além disso, o cálculo da relação PCR/albumina é mais viável na prática clínica, sendo uma avaliação promissora na identificação do prognóstico do paciente em pré-operatório com câncer gástrico.
- e) O número limitado de pacientes e a ausência de grupo controle comprometeu a resposta aos objetivos, porém existem poucos estudos longitudinais, prospectivos com intervenção avaliando o impacto da suplementação tanto a hipercalórica/hiperproteica quanto a imunomoduladora, o que reforça a importância do presente trabalho.

REFERÊNCIAS

- AGGARWAL B.B.; GEHLOT P. Inflammation and Cancer: How Friendly Is the Relationship For Cancer Patients? **Curr Opin Pharmacol**, v.9, n.4, p.351–369, 2009.
- ALMEIDA-OLIVEIRA A.; DIAMOND H.R. Atividade antileucêmica das células natural killer (NK). **Rev Bras.Cancerol**, v.54, n.3, p. 297-305, 2008.
- ANDREOLLO N.A.; LOPES L.R.; COELHO NETO SJ. Complicações pós-oepratórias após gastrectomia total no cancer gástrico. Análise de 300 doentes. **ABCD Arq. Bras. Cir. Dig**, v.24, n.1, p.126-130,2011.
- ARENDS J. ESPEN **Guidelines**: nutrition support in cancer. Disponível em: <www.espen.org/presfile/Arends_J_2014.pdf>. Acesso em 12 de outubro de 2014.
- ARGILLES J.M.; BUSQUETS S.; LOPEZ-SORIANO F.J. The pivotal role of cytokines in muscle wasting during cancer. **Int J BiochemCell Biol**, v.37, n.10, p. 2036–46, 2005.
- ASHIZAWA T, et al. Clinical significance of interleukin-6 (IL-6) in the spread of gastric cancer: role of IL-6 as a prognostic factor. **Gastric Cancer**, v.8, n.2, p.124–31, 2005.
- AUGUST D.A.; HUHMANN M.B. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition Support Therapy During Adult Anticancer Treatment and in Hematopoietic Cell Transplantation. **JPEN J Parenter Enteral Nutr**, v.33, n.5, p. 472-500, 2009.
- BEALES I.L. Effect of interlukin-1beta on proliferation of gastric epithelial cells in culture. **BMC Gastroenterol**, v.2, p.7–15, 2002.
- BILATE A.M.B. Inflamação, citocinas, proteínas de fase aguda e implicações terapêutica. **Reumatol Clin**, v.8, n.2, p.47-50, 2007.
- BLACKBURN G.L.; BISTRIAN B.R. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. **JPEN J Parenter Enteral Nutr**, v.1, n.1, p.11-22, 1977.
- BLAKELY A.M, et al. Elevated C-reactive protein as a predictor of patient outcomes following palliative surgery. **J Surg Onc**, v.110, n.5, p.651-655, 2014.
- BLOMBERG J, et al. Albumin and C-reactive protein levels predict short-term mortality after percutaneous enoscopic gastrotomy in a prospective cohort tudy. **Gastr Endosc**, v.1, p.29-36, 2011.
- BOSSOLA M, et al. Serum tumour necrosis factor-a levels in cancer patients are discontinuous and correlate with weight loss. **Eur J Clin Invest**, v.30, p.1107-1112, 2000.

BOZZETTI F, et al. Post- operative complications in gastrointestinal cancer patients: the joint role of the nutritional status and the nutritional support. **Clin Nutr**, v.26, n.6, p.698–709, 2007.

BRAGA M, et al. Nutritional approach in malnourished surgical patients: a prospective randomized study. **Arch Surg**, v.137, n.2, p.174-180, 2002.

BRAGA M, et al. Perioperative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery: results of a randomized double-blind phase 3 trial. **Arch Surg**, v.134, n.4, p.428-433, 1999.

BRAGA M, et al. Immunonutrition in gastric cancer surgical patients. **Nutr**, v.14, n.11-12, p.831-835, 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Rotina interna do INCA/Instituto Nacional de Câncer. -Rio de Janeiro: INCA, 2007. **Índice de massa corpórea**. P.28.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Consenso nacional de nutrição oncológica**/ Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro: INCA, 2009. 117p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Consenso nacional de nutrição oncológica**/ Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro: INCA, 2011. 98p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa 2012**: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro: INCA, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa 2014**: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro: INCA, 2013.

BONASSA E.M.A.; SANTANA, T.R. **Enfermagem em terapêutica oncológica**. 3ª ed. São Paulo: Atheneu; 2005.

CABRAL E.L.B.; CORREIA M.I.T.D. Princípios Nutricionais na Abordagem do Câncer Avançado. In: Waitzberg DL, editor. **Dieta, Nutrição e Câncer**. São Paulo: Editora Atheneu; 2004. p. 329-333.

CALDER P.C. Immunonutrition. May have beneficial effects in surgical patients? **Br Med J**, v.327, n.7407, p.117-118, 2003.

CAMPELO J.C.L.; LIMA L.C. Perfil clinicoepidemiológico do câncer gástrico precoce em um hospital de referência em Teresina, Piauí. **Rev Bras Can**, v.58, n.1, p.15-20, 2012.

CHAVES MR, et al. The Diversity of Nutritional Status in Cancer: New Insights. **The Oncologist**, v.15, p.523–530, 2010.

CHEENT K.; KHAKOO S.I. Natural killer cells: integrating diversity with function. **Immunol**, v.126, n.4, p.449-457, 2009.

CHEN D.W, et al. Role of enteral immunonutrition in patients with gastric carcinoma undergoing major surgery. **Asian J Surg**, v.28, n.2, p.121-124, 2005.

COOPER M.A.; FEHNIGER A.T.; CALIGIURI MA. The biology of human natural killer-cell subsets. **Immunol**, v.22, n.11, p.633-640, 2001.

COPPINI L.Z. Avaliação nutricional no paciente com câncer. In: Waitzberg DL. **Dieta, nutrição e câncer**. São Paulo: Atheneu editora; 2004. p.385-391.

CORRÊA R.C, et al. Comparação entre a relação PCR/albumina e o índice de prognóstico inflamatório nutricional (IPIN). **J Bras Patol Med Lab**, v.38, n.3, p.183-190, 2002.

CNS. Resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012. **Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos**. Disponível em: <<http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>>. Acesso em 26 de nov, 2014.

CUTAIT R.; GARICOCHEA B.; COTTI G. Diagnóstico e manejo do câncer gástrico familiar. **Rev Col Bras Cir**, v. 28, p.288-292, 2001.

DEANS D.A, et al. Elevated tumour interleukin-1beta is associated with systemic inflammation: a marker of reduced survival in gastro- oesophageal cancer. **Br J Cancer**, v.95, p.1568–1575, 2006.

DICKEN B.J, et al. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. **Ann Surg**, v.241, n.1, p.27-39, 2005.

DUARTE A.C.; CASTELLANI, F.R. Semiologia nutricional. Rio de Janeiro: Axcel Books, 2002.115p.

DURNIN J.V.G.; RAHAMAN M.M. The assessment of the amount of fat in the human body from measurements of skinfold thickness. **Br Med J**, v. 2, p.681–689, 1967.

FARAG S.S, et al. Natural killer cell receptors: new biology and insights into the graft-versus-leukemia effect. **Blood**, v.100, p.1935-1947, 2002.

FARRERAS N, et al. Effect of early postoperative enteral immunonutrition on wound healing in patients undergoing surgery for gastric cancer. **Clin Nutr**, v.24, n.1, p.55-65, 2005.

FATHY S.M.; MORSHED G. Peripheral blood lymphocyte subsets (CD4+, CD8+ T cells), leptin level and weight loss after laparoscopic greater curvature plication in morbidly obese patients. **Arch Med Sci**, v.10, n.5, p.886-890, 2014.

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

FRISANCHO A.R. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. **Am J Clin Nutr**, v.34, p.2540-2545, 1981.

FRISANCHO A.R. **Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status**. University of Michigan, 1990.189 p.

FUJITANI K, et al. Prospective randomized trial of preoperative enteral immunonutrition followed by elective total gastrectomy for gastric cancer. **Br Med J**, v.99, n.5, p.621-629, 2012. Epub 2012/02/24.

FURUYA Y.; ICHIKURA T.; MOCHIZUKI H. Interleukin-1alpha concentration in tumors as a risk factor for liver metastasis in gastric cancer. **Surg Today**, v.29, p.288-289, 1999.

GIGER-PABST U, et al. Preoperative immunonutrition suppresses perioperative inflammatory response in patients with major abdominal surgery-a randomized controlled pilot study. **Ann Surg Onc**, v.14, n.10, p.798-806, 2007. Epub 2007/07/15.

GIGER-PABST U, et al. Short-term preoperative supplementation of an immunoenriched diet does not improve clinical outcome in well-nourished patients undergoing abdominal cancer surgery. **Nutr**, v.29, n.5, p.724-729, 2013. Epub 2013/01/22.

GIANOTTI L, et al. The randomized controlled trial of preoperative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer. **Gastroenterol**, v.122, n.7, p.1763-1770, 2002.

GONZALEZ, M. C, et al. Validação da versão em português da avaliação subjetiva global produzida pelo paciente. **Rev Bras Nutr Clin**, v. 25, n.2, p.102-108. 2010.

GUNERHAN Y, et al. Effect of preoperative immunonutrition and other nutrition models on cellular immune parameters. **World J Gastroenterol**, v.15, n.4, p.467-472, 2009.

HASS H.G, et al. Signet ring cell carcinoma of the stomach is significantly associated with poor prognosis and diffuse gastric cancer (Lauren's): Single-center experience of 160 cases. **Onkologie**, v.34, n.12, p.682-686, 2011.

HELMINEN H.; RAITANEN M.; KELLOSALO J. Immunonutrition in elective gastrointestinal surgery patients. **Scan J Surg**, v.96, n.1, p. 46-50, 2007.

Hong W.S.; MIN Y.L.; SON Y.S. Peripheral blood lymphocyte subsets in patients with stomach cancer. **J KorMed Sc**, v.10, n.3, p.164-168, 1995.

IKEGUCHI M, et al. Serum interleukin-6 and -10 levels in patients with gastric cancer. **Gastric Cancer**, v.12, p. 95-100, 2009.

JAISWAL M, et al. Inflammatory cytokines induce DNA damage and inhibit DNA repair in cholangio-carcinoma cells by a nitric oxide-dependent mechanism. **Cancer Res**, v.60, p.184-190, 2000.

KARPEH M.S J.R.; BRENNAN M.F. Gastric carcinoma. **Ann Surg Oncol**, v.5, n.7, p.650-656, 1998.

KEMIK O, et al. The relationship among acute-phase response proteins, cytokines and hormones in cachectic patients with colon cancer. **Wor. J. Surg. Onc**, v.8, p.85, 2010.

KIESSLING, R. et al. Natural killer cells in the mouse. I. Cytotoxic cells with specificity for mouse Moloney leukemia cells. Specificity and distribution according to genotype. **Eur. J. Immunol**, v.5, p.112-117, 1975.

KIM D.K, et al. Clinical significances of preoperative serum interleukin-6 and C-reactive protein level in operable gastric cancer. **BMC Cancer**, v. 9, p.155-161, 2009.

KIMURA F, et al. Circulating cytokines, chemokines, and stress hormones are increased in patients with organ dysfunction following liver resection. **J Surg Res**, v.133, p.102-112, 2006.

KLEK S, et al. The impact of immunostimulating nutrition on infectious complications after upper gastrointestinal surgery: a prospective, randomized, clinical trial. **Ann. Surg**, v.248, n.2, p.212-220, 2008.

KOUNTOURAS J.; ZAVOS C.; CHATZOPOULOS D. New concepts of molecular biology on gastric carcinogenesis. **Hepatogastroenterol**, v.52, n.64, p.1305-1312, 2005.

LEIBOVICH S.J, et al. Macrophage-induced angiogenesis is mediated by tumour necrosis factor-alpha. **Nature**, v.329, p.630-632, 1987.

LEVEY A.S, et al. Disease Epidemiology Collaboration. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. **Ann Intern Med**, v.145, n.4, p.247-254, 2006.

LEVY E.M.; ROBERTI M.P.; MORDOCH J. Natural Killer Cells in Human Cancer: From Biological Functions to Clinical Applications. **J Biomed. Biotechnol**, v.67, n.61, p.8-11, 2011.

MA J, et al. Interleukin-1alpha enhances angiogenesis and is associated with liver metastatic potential in human gastric cancer cell lines. **J Surg Res**, v.148, p.197-204, 2008.

MACDONALD J.S, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. **N Engl J Med**, v. 345, n.10, p. 725-730, 2001.

MARANO L, et al. Clinical and immunological impact of early postoperative enteral immunonutrition after total gastrectomy in gastric cancer patients: A prospective randomized study. **Ann Surg Oncol**, v.20, n.12, p. 3912-3918, 2014. Epub 2013/08/22.

MARRELLI D, et al. Complications after extended (D2) and superextended (D3) lymphadenectomy for gastric cancer: analysis of potential risk factors. **Ann Surg Oncol**, v.14, n.1, p.25-33, 2007.

MARUYAMA T, et al. Immunonutritional diet modulates natural killer cell activation and Th17 cell distribution in patients with gastric and esophageal cancer. **Nutr**, v.27, n.2, p.146-52, 2011.

MOTA MA, et al. Avaliação subjetiva global e subjetiva global produzida pelo paciente em oncologia: um estudo comparativo. **Rev Brás Nutr Clin**, v.24, n.3, p.196-202, 2009.

MORLEY J.E.; THOMAS D.R.; WILSON M.G. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. **Am. J. Clin. Nutr**, v.83, p.735-46, 2006.

MONTAGNANA M, et al. Postoperative variation of C-reactive protein and procalcitonin in patients with gastroin- testinal cancer. **Clin Lab**, v.55, p.187-92, 2009.

MURARO C.L.P.M. Câncer gástrico precoce: contribuição ao diagnostic e resultado do tratamento cirúrgico. **Rev Col Bras Cir**, v.30, n.5, p.352-358, 2003.

MUSLEH G.S, et al. Association of IL6 and IL10 with renal dys- function and the use of haemofiltration during cardiopulmonary bypass. **Eur J Cardiothorac Surg**, v.35, p.511-4, 2009.

NAKAMURA K, SUGANO H, TAKAGI K. Carcinoma of the stomach in incipient phase: its histogenesis and histological appearances. **Gann**, v.59, n.3, p.251-8, 1968. Epub 1968/06/01

NEPA/UNICAMP. **Tabela brasileira de composição de alimentos**. Taco. Versão 2. Campinas, 2006.

OKAMOTO Y, et al. Attenuation of the systemic inflammatory response and infectious complications after gastrectomy with preoperative oral arginine and omega-3 fatty acids supplemented immunonutrition. **World J Surg**, v.33, n.9, p.1815-21, 2009 Sep.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS): **World Health Report 2000**, Genebra, 2000. Organización Panamericana de la Salud (OPAS). XXXVI Reunión del Comité Asesor de Investigaciones en Salud. Encuesta Multicéntrica Salud, Bienestar y envejecimiento (SABE) en América Latina y el Caribe - Informe Preliminar. División de promoción y protección de la salud (HPP). Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2001.

OSLAND E.; Hossain B.; Khan S.; Memon M.A. **Effect of timing of pharmaconutrition (immunonutrition) administration on outcomes of elective surgery for gastrointestinal malignancies: A systematic review and meta-analysis**. Disponível em: <<http://pen.sagepub.com>>. Acesso em 9 dez. 2014.

OTTERY FD. Center cachexia prevention, early diagnosis, and management. **Cancer Pract**, v. 2, p.123-31, 1994.

PINTO C.E, et al. Estudo da morbi-mortalidade relacionado à gastrectomia à d2. **Rev. Bras. Canc**, v.47, n.4, p. 397-401, 2001.

PROCTOR M.J, et al. The relationship between the presence and site of cancer, an inflammation-based prognostic score and biochemical parameters. Initial results of the Glasgow Inflammation Outcome Study. **Br J Cancer**, v.103, p.870-876, 2010.

POGGI A.; Prevosto C.; Massaro A.M. Interação entre as células NK e células estromais da medula óssea induz ativação das células NK: o papel de receptores e NKp30 NKG2D **Immunol**, v.175, n.10, p. 6352-6360, 2005.

RISO S, et al. Postoperative enteral immunonutrition in head and neck cancer patients. **Clin Nutr**, v.19, n.6, p.407-412, 2000.

RODRIGUES R. Disponível em: <<http://ruirodrigues.net/radioterapia/index.php>>. Acesso em 22 de agosto de 2013.

ROVATI, B, et al. An eight-colour flow cytometric method for the detection of reference values of lymphocyte subsets in selected healthy donors. **Clin Exp Med**, v.14, n.3, p.249-59, 2014.

RYU S.W.; KIM I.H. Comparison of different nutritional assessments in detecting malnutrition among gastric cancer patients. **World J Gastroenterol**, v.16, n.26, p. 3310-3317, 2010.

SHANG E.; WEWSS C. Influence of early supplementation of parenteral nutrition on quality of life in patients with advanced cancer. **J Parenter Enteral Nutr**, v.25, p.245, 2006.

SCHETTER A.J.; HEEGAARD N.H.H.; HARRIS C.C. Inflammation and cancer: interweaving microRNA, free radical, cytokine and p53 pathways. **Carcinog**, v.31,n.1, p. 37–49, 2010.

SCHREIBER R.D.; OLD L.J.; SMYTH M.J. Cancer Immunoediting: Integrating Immunity's Roles in Cancer Suppression and Promotion. **Sc**, v.331, p. 1565-1570, 2011.

SHIM H, et al. Perioperative Nutritional Status Changes in Gastrointestinal Cancer Patients. **Yonsei Med J**, v. 54, n.6, p.1370-1376, 2013.

SIEWERT J.R, et al. **Gastric cancer**. *Curr Probl Surg*, v.34, p.:835-942, 1997.

SODERGREN M.H, et al. Immunonutrition in patients undergoing major upper gastrointestinal surgery: a prospective double-blind randomised controlled study. **Scand J Surg**, v.99, p.153–161, 2010.

SOUZA F.O.; ANTUNES L.C.M.; SANTOS H.R. Tratamento paliativo do adenocarcinoma gástrico. **ABCD, Arq Bras Cir Dig**, v.24, n.1, p.74-80, 2011.

SZCZEPANIK A.M, et al. IL-6 serum levels predict postoperative morbidity in gastric cancer patients. **Gast Cancer**, v.14, p.266-273, 2011.

TONETO M.G. **Análise imunoistoquímica da expressão do fator Tecidual e da densidade microvascular no câncer gástrico: correlação com fatores prognósticos e sobrevida**. 2006. 84f. Tese (Doutorado em Medicina) – Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica de Porto Alegre, Porto Alegre, 2006.

TORRES A.J.L, et al. Establishing the reference range for T lymphocytes subpopulations in adults and children from Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop**. v.55, n.5, p.323-328, 2013.

TSUJIMOTO H, et al. Roles of inflammatory cytokines in the progression of gastric cancer: friends or foes? **Gastric Cancer**, v.13, p.212-221, 2010.

TSUJINAKA T, et al. Effect of preoperative immunonutrition on body composition in patients undergoing abdominal cancer surgery. **Surg Today**, v.37, n.2, p.118-121, 2007.

TURNOCK A, et al. Perioperative immunonutrition in well-nourished patients undergoing surgery for head and neck cancer: evaluation of inflammatory and immunologic outcomes. **Nutrients**, v.5, n.4, p.1186-99, 2013.

VOLANAKIS J.E. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. **Mol. Immunol**, v.38, n.2-3, p.189-97, 2001.

WAITZBERG D.L.; CAIAFFA W.T.; CORREIA M.I. Hospital malnutrition: the Brazilian national survey (IBRANUTRI): a study of 4000 patients. **Nutr**, v.17, n.7-8, p.573-80, 2001.

WU C.W, et al. Morbidity and mortality after radical gastrectomy for patients with carcinoma of the stomach. **J Am Coll Surg**, v.81, p.26-32, 1995.

XIONG Y.; BOSSELUT R. The enigma of CD4-lineage specification. **Eur. J. Immunol**, v.41, p. 568-74, 2011.

XU J, et al. Preoperative enteral immunonutrition improves postoperative outcome in patients with gastrointestinal cancer. **World J Surg**, v.30, p.1284-1289, 2006.

YAMIN Z, et al. Application of perioperative immunonutrition for gastrointestinal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Asia Pac J Clin Nutr**, v.16, p.253-57, 2007.

ZHANG R, et al. The clinical significance of memory T cells and its subsets in gastric cancer. **Clin. Transl. Oncol**, v.16, p.257-65, 2014.

ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética



Memo 28/12-CEP-INCA



Rio de Janeiro, 1º de fevereiro de 2012.

A(o): Nivaldo Barroso de Pinho
Pesquisador(a) Principal

Registro CEP n° 177/11 (Este n°. deve ser citado nas correspondências referentes a este estudo)
CAAE – 0166.0.007.000-11
Título do Estudo – Resposta Inflamatória e Imune do Paciente com Câncer Gástrico submetido à Terapia Nutricional Enteral e Imunomoduladora

Prezado(a) Pesquisador(a),

Informo que o Comitê de Ética em Pesquisa do INCA **aprovou** após reanálise o estudo intitulado: **Resposta Inflamatória e Imune do Paciente com Câncer Gástrico submetido à Terapia Nutricional Enteral e Imunomoduladora (Protocolo versão de outubro/2011)**, bem como o **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (versão 2)**, em 27 de janeiro de 2012.

Atenciosamente,

Dr. Carlos Henrique D. Silva
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
CEP-INCA

C/c – Dr. Sylvio Lemos – Diretor do H C I

ANEXO B - Ficha de avaliação nutricional

Nome: _____

Matricula: _____ Sexo: _____ Idade: _____ anos

Classificação: () Adulto () Idoso PS:0/1/2/3/4 Estadiamento: _____

Atividade Física: () Sim () Não Tabagismo: () Sim () Não Etilismo: () Sim () Não

HF de Câncer: () Sim () Não Qual? _____

Co-morbidades: () Sim () Não DM HAS Outras: _____

ASG-PPP (Pontuação) = _____ Diagnóstico: A/ B/ C

Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____ kg/m² %PP: _____**Diagnóstico de IMC:**Adulto:

- Desnutrição: DL – DM – DG
- Eutrófico: E
- Sobrepeso: SP
- Obesidade: OL – OM – OG

Idoso:

-Magreza (M) – Eutrófico (E) – Excesso de Peso (EP)

Antropometria:

PCT: _____ mm _____ % adequação. Classificação: O - E -DL – DM – DG

CB: _____ cm _____ % adequação. Classificação: O - E -DL – DM – DG

CMB: _____ cm _____ % adequação. Classificação: O - E -DL – DM – DG

Bioquímica:

Albumina: _____ g/dl Classificação: E -DL – DM – DG PCR: _____

Pré-albumina: _____ g/dL Classificação: E - DL – DM –DG

Perfil Imune: Leucócitos Total: _____ **Linfócitos:** _____

NK like células T _____ %

Células NK _____ %

Linfócitos T CD4+ _____ %

Linfócitos T CD8+ _____ %

Citocinas:IL-1 β _____ pg/ml

IL-6 _____ pg/ml


TNF α _____ pg/ml

Ingestão dietética: _____ Kcal _____ g proteína _____ g proteína /kg peso

Prescrição da Terapia Nutricional: () Sim / () Não ;

() Oral / () Enteral _____ kcal _____ g proteína

ANEXO C – Ficha de avaliação subjetiva global

|  Ministério da Saúde | AVALIAÇÃO SUBJETIVA GLOBAL GERADA PELO PRÓPRIO PACIENTE (ASG-PPP) |
|---|--|
| Nome: _____ MATRÍCULA <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | |
| 1. PESO Meu peso atual é cerca de: _____ Kg Minha altura é cerca de : _____ cm Há 1 mês pesava: _____ Kg Há 6 meses pesava: _____ Kg Durante as duas últimas semanas o meu peso: Diminuiu <input type="checkbox"/> (1) Não mudou <input type="checkbox"/> (0) Aumentou <input type="checkbox"/> (0) <div style="text-align: right;">Caixa <input type="checkbox"/> 1</div> | 2. INGESTÃO ALIMENTAR Comparativamente com a minha ingestão habitual, eu classificaria a minha ingestão alimentar durante o último mês como: <input type="checkbox"/> igual (0) <input type="checkbox"/> mais que o habitual (0) <input type="checkbox"/> menos que o habitual (1) , então Eu agora ingiro: <input type="checkbox"/> comida normal, mas em menor quantidade (1) <input type="checkbox"/> pouca comida sólida (2) <input type="checkbox"/> apenas líquidos (3) <input type="checkbox"/> apenas suplementos nutricionais (3) <input type="checkbox"/> muito pouco de qualquer coisa (4) <input type="checkbox"/> apenas alimentação por sonda ou pela veia (0) <div style="text-align: right;">Caixa <input type="checkbox"/> 2</div> |
| 3. SINTOMAS: tenho tido diariamente os seguintes problemas que me têm impedido de comer o suficiente durante as últimas duas semanas (preencher só o que está sentindo): <input type="checkbox"/> não tenho problemas em comer (0) <input type="checkbox"/> não tenho apetite, não me apetece comer (3) <input type="checkbox"/> náuseas (1) <input type="checkbox"/> vômitos (3) <input type="checkbox"/> Intestino preso (1) <input type="checkbox"/> diarreia (3) <input type="checkbox"/> dores na boca (2) <input type="checkbox"/> boca seca (1) <input type="checkbox"/> os alimentos têm sabores estranhos ou não têm sabor (1) <input type="checkbox"/> os cheiros incomodam-me (1) <input type="checkbox"/> dificuldades em engolir (2) <input type="checkbox"/> quando como, sinto-me "cheio" depressa (1) <input type="checkbox"/> dor; onde? _____ (3) <input type="checkbox"/> outros *: _____ (1) * ex. depressão, problemas financeiros, dentes, etc <div style="text-align: right;">Caixa <input type="checkbox"/> 3</div> | 4. ATIVIDADE: Durante o último mês, eu classificaria a minha atividade como: <input type="checkbox"/> Normal sem limitações (0) <input type="checkbox"/> Não estou no meu normal, mas sou capaz de estar em pé e praticamente com as atividades habituais (1) <input type="checkbox"/> Não me sinto capaz de fazer a maior parte das coisas, mas fico na cama ou sentado apenas metade do dia (2) <input type="checkbox"/> Sou capaz de ter pouca atividade e passo a maior parte do dia sentado ou deitado (3) <input type="checkbox"/> A maior parte do tempo estou na cama, levantando-me raramente (4) <div style="text-align: right;">Caixa <input type="checkbox"/> 4</div> |
| 0 preenchimento restante deste questionário será completado pelo Profissional de Saúde. Obrigado. | |
| 5. DOENÇA E SUA RELAÇÃO COM NECESSIDADES NUTRICIONAIS (Ver folha de trabalho 2) Todos os diagnósticos relevantes: _____ Estágio da doença primária (circule se conhecido ou apropriado) I II III IV Outro: _____ Idade: _____ Soma da Folha de Trabalho 2: <input type="checkbox"/> B | |
| 6. NECESSIDADES METABÓLICAS (Ver folha de trabalho 3) Soma da Folha de Trabalho 3: <input type="checkbox"/> C | |
| 7. EXAME FÍSICO (Ver folha de trabalho 4) Soma da Folha de Trabalho 4: <input type="checkbox"/> D | |
| AVALIAÇÃO GLOBAL (Ver folha de trabalho 5) <input type="checkbox"/> Bem Nutrido ou anabólico (ASG-A) Score Total do ASG-PPP: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Desnutrição moderada ou suspeita de desnutrição (ASG-B) (Soma total de A+B+C+D) <input type="checkbox"/> Desnutrição Severa (ASG-C) | |
| <p><i>Recomendações de Triagem Nutricional: a cotação aditiva é usada para definir intervenções nutricionais incluindo a educação ao doente e família, controle de sintomas incluindo intervenções farmacológicas e intervenção nutricional apropriada (alimentos, suplementos nutricionais, triagem para parenteral). A 1ª linha de intervenção nutricional inclui um ótimo controle de sintomas.</i></p> <p><i>0 - 1 Não é necessário intervenção nutricional neste momento. Reavaliação regular de rotina;</i></p> <p><i>2 - 3 Educação ao doente/família por nutricionista, enfermeira ou outros, com intervenções farmacológicas, como indicado pela caixa 3 e valores laboratoriais apropriados;</i></p> <p><i>4 - 8 Requer intervenção nutricional por nutricionista em conjugação com a enfermeira ou médico conforme indicado na caixa 3;</i></p> <p><i>≥9 Indica uma necessidade crítica para controle dos sintomas e/ou opções de intervenção nutricional.</i></p> | |
| Responsável: _____ Nutricionista / Médico / Enfermeira / Outro _____ Data: ____/____/____ | |

Anexo C (continuação)

Folha de Trabalho para Cotação da ASG-PPP

As caixas 1-4 da ASG-PPP são desenhadas para serem completadas pelo doente. A ASG-PPP é determinada usando 1) os somatários entre parênteses das caixas 1-4 e 2) as folhas de trabalho abaixo para os itens não marcados entre parênteses. Os somatários para as caixas 1 e 3 são aditivos para cada caixa e os somatários para as caixas 2 e 4 são baseadas na cotação mais alta assinalado pelo paciente.

Folha de Trabalho 1 - Somatório para peso

Para determinar a soma usar o registro de 1 mês se disponível. Usar registro de 6 meses apenas quando não existe o registro de 1 mês. Usar os pontos abaixo para somar a oscilação de peso e adicionar 1 ponto extra se o doente tiver perdido peso durante as duas últimas semanas. Registrar a soma total na caixa 1 da ASG-PPP

| Perda de peso 1 mês | Pontos | Perda de peso 6 meses |
|---------------------|--------|-----------------------|
| ≥10% | 4 | ≥ 20% |
| 5 - 9,9% | 3 | 10 - 19,9% |
| 3 - 4,9% | 2 | 6 - 9,9% |
| 2 - 2,9% | 1 | 2 - 5,9% |
| 0 - 1,9% | 0 | 0 - 1,9% |

Cotação para a folha de trabalho 1
Registrar na caixa 1

Folha de Trabalho 2 - Critérios para a Cotação da Doença

A cotação é obtida adicionando um ponto a cada uma das condições indicadas na lista abaixo e que correspondam com o diagnóstico do paciente:

| Categoria | Pontuação |
|--|-----------|
| Câncer | 1 |
| SIDA | 1 |
| Caquexia Cardíaca ou Pulmonar | 1 |
| Úlcera de decúbito, hérnia aberta ou fistula | 1 |
| Existência de traumatismo | 1 |
| Idade superior a 65 anos | 1 |

Cotação da folha de trabalho 2
Registrar na Caixa B

Folha de Trabalho 3 - Cotação para Stress Metabólico

A avaliação para o stress metabólico é determinado pelo número de variáveis conhecidas que aumentam as necessidades energéticas. A cotação é o somatório, sendo que se o paciente tem febre de 39°C (3 pontos) e está em tratamento com 10mg de prednisolona de forma crônica (+ 2 pontos), teria uma pontuação de 5 pontos para esta seção.

| Stress | Nenhum (0) | Leve (1) | Moderado (2) | Elevado (3) |
|------------------|----------------|-------------------------|-------------------------------|------------------------|
| Febre | Sem febre | 37 e <38°C | 38 e <39°C | ≥ 39°C |
| Duração da Febre | Sem febre | < 72 horas | 72 horas | > 72 horas |
| Esteróides | Sem esteróides | < 10mg prednisolona/dia | 10 a < 30 mg prednisolona/dia | 30 mg prednisolona/dia |

Soma da folha de trabalho 3
Registrar na Caixa C

Folha de Trabalho 4 - Exame Físico

Exame físico inclui uma avaliação subjetiva de 3 aspectos da composição corporal: gordura, músculo e fluidos. Uma vez que é subjetivo, cada aspecto deste exame é cotado pelo grau de déficit. O impacto do déficit muscular é superior do que o déficit de gordura. Definição das categorias: 0= sem déficit, 1+ = déficit ligeiro, 2+ = déficit moderado, 3+ = déficit severo. A cotação deste déficit não é somatória mas usada para avaliar clinicamente o grau de déficit (ou a presença ou excesso de fluidos).

Reservas de Gordura:

| | |
|----------------------------------|-------------------|
| Gordura das Pálpebras Órbitas | 0 1+ 2+ 3+ |
| Prega tricipital | 0 1+ 2+ 3+ |
| Reservas de gordura na cintura | 0 1+ 2+ 3+ |
| Déficit de Gordura Global | 0 1+ 2+ 3+ |

Estado de Fluidos:

| | |
|------------------------------|-------------------|
| Edema de quadril | 0 1+ 2+ 3+ |
| Edema do Sacro | 0 1+ 2+ 3+ |
| Ascite | 0 1+ 2+ 3+ |
| Edema de Tornozelo | 0 1+ 2+ 3+ |
| Estado Hídrico Global | 0 1+ 2+ 3+ |

Estado dos Músculos:

| | |
|---|-------------------|
| Músculos temporais | 0 1+ 2+ 3+ |
| Clavículas (peitorais e deltóides) | 0 1+ 2+ 3+ |
| Ombros (deltóides) | 0 1+ 2+ 3+ |
| Músculos inter-ósseos | 0 1+ 2+ 3+ |
| Escápula (latissimus dorsi, trapézio, deltóide) | 0 1+ 2+ 3+ |
| Quadríceps | 0 1+ 2+ 3+ |
| Panturrilha | 0 1+ 2+ 3+ |
| Estado Muscular Global | 0 1+ 2+ 3+ |

A cotação para o exame físico é determinada pela avaliação subjetiva global do déficit corporal total:

Sem déficit pontos = 0
Déficit ligeiro pontos = 1
Déficit moderado pontos = 2
Déficit severo pontos = 3

Soma da folha de trabalho 4

| | Estado A | Estado B | Estado C |
|---------------------------------|---|--|--|
| | Bem Nutrido ou Anabólico | Desnutrição moderada ou suspeita de desnutrição | Desnutrição severa |
| so | Sem perda de peso OU sem retenção hídrica recente | > 5% perda de peso em 1 mês (ou 10% em 6 meses) continuação da perda de peso | > 5% perda de peso em 1 mês OU (ou 10% em 6 meses) OU continuação da perda de peso |
| gestão de nutrientes | Sem deficiência OU melhoria recente significativa | Diminuição da ingestão | Diminuição severa da ingestão |
| tomadas com impacto nutricional | Nenhuns OU melhoria recente permitindo aporte adequado | Presença de sintomas com impacto nutricional (caixa 3) | Presença de sintomas com impacto nutricional (caixa 3) |
| funcionalidade | Sem déficit OU Melhoria significativa recente | Déficit funcional moderado OU Deterioração recente | Déficit funcional severo OU Deterioração recente significativa |
| exame físico | Sem déficit OU Deficiência crônica mas com melhoria clínica recente | Evidência de ligeira ou moderada perda de gordura sub-cutânea/músculo | Sinais óbvios de mal-nutrição (ex. perda severa de gordura sub-cutânea e possível edema) |

Categorias Globais do ASG-PPP (A, B ou C) =

ANEXO D - Ficha de recordatório de 24 horas

Recordatório de 24h

Nome: _____

Recordatório: 01 02 03 Data: ___/___/___ Dia da semana: _____

| Refeição | Hora | Lugar | Alimento/Bebida | Quantidade/Medida caseira |
|----------|------|-------|-----------------|---------------------------|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

Observações:

ANEXO E – Termo de consentimento livre e esclarecido

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
PROJETO TERAPIA NUTRICIONAL IMUNOMODULADORA**

Nome do Voluntário: _____

Você está sendo convidado(a) a participar de um estudo sobre o efeito da utilização de dietas ricas em proteína e em componentes que aumentam a resistência do organismo no tratamento do câncer de estômago. Esse estudo envolve um questionário inicial, duas consultas para avaliação do estado nutricional e quatro coletas de sangue com 8 horas de jejum, sendo duas antes da internação e duas durante a internação.

JUSTIFICATIVA

O câncer é uma doença que compromete o estado nutricional, causa perda de peso e falta de apetite, podendo interferir negativamente na **resistência do organismo**. A recuperação da ingestão **energética** e protéica associada a componentes que estimulam a resistência ao organismo está relacionada com melhora do estado nutricional e **recuperação no pós-operatório**.

Para que você possa decidir se quer participar ou não deste estudo, precisa conhecer seus benefícios, riscos e implicações.

OBJETIVO DO ESTUDO

Nesse estudo vamos avaliar **seu estado nutricional e componentes do sangue que medem a resistência do seu organismo** no pré-operatório **dacirurgia para retirada do estômago**, antes e após a utilização de dois tipos de dietas, **ricas em proteína e em componentes que aumentam a resistência do organismo**, na forma de suplemento líquido três vezes por dia. Além disso, vamos acompanhar sua evolução durante toda a internação e pós-operatório.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Aceitando participar do estudo e após a assinatura desse termo de consentimento livre e esclarecido, será aplicado um questionário, **com duração de 10 minutos, para coletar informações** sobre seu peso, ingestão alimentar e presença de alguns sintomas. Além disso, **na consulta com duração de aproximadamente 20 minutos**, será realizado um exame físico e medido sua circunferência do braço, com uma fita métrica, e sua dobra cutânea na parte de trás do braço, com auxílio de uma pinça especial chamada adipômetro. Será agendada **a primeira coleta**.

Anexo E (continuação)

de sangue no intervalo de uma semana, onde **você** terá que comparecer em jejum de 8 horas para coleta de sangue, sendo 2 tubos de 5 mL cada, correspondente a uma colher de sobremesa. Nesse dia, **você** receberá a dieta rica em proteína que deverá ser ingerida (via oral ou **pela sonda**) no volume de 200mL (1 copo) três vezes por dia (manhã, tarde e noite) durante 20 a 40 dias, dependendo do dia da cirurgia.

Uma semana antes da cirurgia, **você** será convidado por telefone a retornar para uma nova consulta **com duração de 20 minutos**, onde **você** terá que comparecer em jejum de 8 horas para a segunda coleta de sangue, sendo 2 tubos de 5 mL cada, correspondente a uma colher de sobremesa. Nesse dia, **você** também será pesado e realizado as medidas do braço. Além disso, **você** receberá a segunda dieta, rica em proteína e componentes que **aumentam a resistência do organismo**, que deverá ser ingerida (via oral ou **pela sonda**) no volume de 200mL (1 copo) três vezes por dia (manhã, tarde e noite) até o dia da cirurgia.

Durante a internação e antes da cirurgia, **você** continuará a receber a dieta e será realizada a terceira coleta de sangue para exames rotineiros e para o estudo, sendo 2 tubos de 5 mL cada, correspondente a uma colher de sobremesa. Nesse dia, **você** também será pesado e realizado as medidas do braço. Após a cirurgia, **você** será acompanhado normalmente pelo serviço de Nutrição na enfermaria e também serão realizada a quarta coleta de sangue para exames rotineiros.

RISCOS

O seu tratamento será exatamente o mesmo caso **você** participe ou não deste estudo.

Em relação à dieta, não existem riscos, mas quando a dieta é utilizada pela sonda e a velocidade do gotejamento é rápida, podem ocorrer alguns desconfortos como sensação de plenitude (“estar cheio”) e diarreia.

A primeira e as últimas coleta de sangue e a avaliação nutricional para o estudo coincidirão com a coleta de sangue para os exames e consultas rotineiras, de forma que só será prevista uma punção venosa adicional (a segunda coleta de sangue). Estas punções venosas para exames laboratoriais, que são parte de seu tratamento regular, podem resultar em dor no local da punção ou **manchas roxas** transitórias.

BENEFÍCIOS

A participação no estudo não é garantia de benefício a **você**. Entretanto, a suplementação com dieta via oral ou pela sonda três vezes por dia no pré-operatório

contribuirá para recuperação do estado nutricional e resistência do organismo, o que reflete em menores complicações no pós-operatório da cirurgia para retirada do estômago.

Anexo E (continuação)

ACOMPANHAMENTO, ASSISTÊNCIA E RESPONSÁVEIS

Durante a participação no estudo você será acompanhado pela equipe de nutricionistas do Hospital, através de consultas no ambulatório, por contato telefônico, durante a internação na enfermaria e após a alta nas consultas no ambulatório. Nas consultas no ambulatório e durante o pré-operatório você será acompanhado pelas nutricionistas Patrícia Reis, Flávia Mauro, Cristiane D'Almeida, Nilian Carla Souza, Viviane Dias Rodrigues e Renata Brum Martucci. Durante a internação, você será acompanhado pelas nutricionistas Patrícia Feijó e Karla Figueira.

CARÁTER CONFIDENCIAL DOS REGISTROS

Além da equipe de saúde que cuidará de você, seus registros médicos poderão ser consultados pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (CEP-INCA) e equipe de pesquisadores envolvidos. Seu nome não será revelado ainda que informações de seu registro médico sejam utilizadas para propósitos educativos ou de publicação, que ocorrerão independentemente dos resultados obtidos.

TRATAMENTO MÉDICO EM CASO DE DANOS

Todo e qualquer dano decorrente do desenvolvimento deste projeto de pesquisa, e que necessite de atendimento médico, ficará a cargo da instituição. Seu tratamento e acompanhamento médico independem de sua participação neste estudo.

CUSTOS

Não haverá qualquer custo ou forma de pagamento **a você** pela sua participação no estudo. **A dieta oral ou pela sonda para utilização no período pré-operatório será fornecida gratuitamente a você.**

BASES DA PARTICIPAÇÃO

É importante que você saiba que a sua participação neste estudo é completamente voluntária e que você pode recusar-se a participar ou interromper sua participação a qualquer momento sem penalidades ou perda de benefícios aos quais você tem direito. Em caso de você decidir interromper sua participação no estudo, a equipe assistente deve ser comunicada e a coleta de amostras para os exames relativos ao estudo será imediatamente interrompida.

Anexo E (continuação)

O médico responsável por sua internação pode interromper sua participação no estudo a qualquer momento, mesmo sem a sua autorização.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS

Nós estimulamos a você ou seus familiares a fazerem perguntas a qualquer momento do estudo. Neste caso, por favor, ligue para o **Dr. Nivaldo Barroso de Pinho** no telefone **3207-1568**. Se você tiver perguntas com relação a seus direitos como participante do estudo, também pode contar com um contato imparcial, o **Comitê de Ética em Pesquisa do INCA**, situado à Rua André Cavalcanti 37, Centro, Rio de Janeiro, telefones (21) 3207-6551 ou (21) 3207-6565, ou também pelo e-mail: cep@inca.gov.br

Li as informações acima e entendi o propósito deste estudo assim como os benefícios e riscos potenciais da participação no mesmo. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas foram respondidas. Eu, por intermédio deste, dou livremente meu consentimento para participar neste estudo.

Entendo que poderei ser submetido a exames de sangue adicionais aos necessários a meu tratamento e não receberei compensação monetária por minha participação neste estudo.

Eu recebi uma cópia assinada deste formulário de consentimento.

_____ / ____ / ____
(Assinatura do Paciente) dia mês ano

(Nome do Paciente – letra de forma)

_____ / ____ / ____
(Assinatura de Testemunha, se necessário) dia mês ano

Eu, abaixo assinado, expliquei completamente os detalhes relevantes deste estudo ao paciente indicado acima e/ou pessoa autorizada para consentir pelo paciente.

_____ / ____ / ____
(Assinatura da pessoa que obteve o consentimento) dia mêsano