



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Patricia Moreira Feijó

**Impacto da suplementação com ômega-3 no estado nutricional, perfil
imunológico e inflamatório de pacientes com câncer gástrico**

Rio de Janeiro

2017

Patricia Moreira Feijó

Impacto da suplementação com ômega-3 no estado nutricional, perfil imunológico e inflamatório de pacientes com câncer gástrico

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de ou 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

2017

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

F297 Feijó, Patrícia Moreira.

Impacto da suplementação com ômega-3 no estado nutricional, perfil imunológico e inflamatório de pacientes com câncer gástrico / Patrícia Moreira Feijó. - 2017

113 f.

Orientadora: Prof^ª Dra. Renata Brum Martucci

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

1. Ácidos graxos Ômega 3 – Teses. 2. Suplementos dietéticos – Teses. 3. Sistema gastrointestinal – Câncer – Teses. 4. Aspectos imunológicos - Teses. I. Marticci, Renata Brum. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 613.25

Bibliotecária: Thais Ferreira Vieira – CRB7/5302

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

Assinatura

Data

Patricia Moreira Feijó

Impacto da suplementação com ômega-3 no estado nutricional, perfil imunológico e inflamatório de pacientes com câncer gástrico

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 06 de dezembro de 2017

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

Banca Examinadora:

Prof. Dra. Márcia Regina Simas Torres Klein
Instituto de Nutrição – UERJ

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

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

Rio de Janeiro

2017

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais João Cândido Figueiredo Feijó e Angela da Conceição Moreira Feijó, ao meu filho Lucas Feijó Salgado, a meu companheiro de vida Wallace Antunes Pinho e a toda minha família, pelo apoio incondicional. Sem vocês jamais conseguiria chegar até aqui.

AGRADECIMENTOS

A Deus por estar presente em todos os momentos, ajudando nas realizações dos meus objetivos.

Aos pacientes e seus familiares, por estarem sempre disponíveis em participar e ajudar, apesar de muitas das vezes estarem cansados da luta contra o câncer. Aprendi muito com a fé e a resiliência inacreditáveis.

A Dr^a Renata Brum Martucci, orientadora e amiga, por acreditar que seria possível a realização desse trabalho, obrigada pela ajuda, apoio e paciência. Muito obrigada.

A Dr^a Viviane Dias Rodrigues chefe do Serviço de Nutrição e Dietética do Hospital do Câncer I-INCA, minha grande amiga, por além de acreditar em mim, deu condições para que essa pesquisa fosse realizada. Muito obrigada.

Ao Dr. Nivaldo Barroso de Pinho coordenador da Divisão de Apoio técnico do Hospital do Câncer I-INCA, pela ajuda e apoio para realização desse trabalho. Obrigada.

A Dr^a Eliana Abdelhay chefe do Laboratório do Centro de Transplante de Medula Óssea do INCA e sua equipe, por permitirem 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, por permitirem que as análises de citocinas fossem realizadas em seu laboratório.

Ao Dr Jorge Luiz Dias chefe do Laboratório de Patologia Clínica do INCA e sua equipe que assim, que também permitiu que as análises de hemograma e bioquímica fossem realizadas em seu laboratório.

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

As amigas de toda a vida Adriana Moreira Villas Bôas dos Santos, Ana Maria dos Santos Moreira, Cristiane Feldman Fidalgo Pereira, Fabiana Felix Cavalcante Martins, Luciana da Silva Marques, Marion Brito, Renata Felisberto Mesquita, pelo apoio e incentivo.

As amigas do INCA Flávia Mauro, Patricia Fonseca dos Reis, pela ajuda em momentos primordiais. Obrigada pela força.

Ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, pelo incentivo a ciência e pesquisa. E que contribui muito para meu crescimento pessoal e profissional.

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

Aos Mestres, por despertarem o desejo da busca de novos conhecimentos.

A todos que me ajudaram nesta jornada e que torceram muito por mim. Obrigada!

Depois de muito meditar, cheguei à conclusão de que um ser humano que estabeleceu um propósito deve cumpri-lo, e que nada pode resistir a um desejo, a uma vontade, mesmo quando para sua realização seja necessária uma existência inteira.

Benjamin Disraeli

RESUMO

FEIJÓ, Patricia Moreira. *Impacto da suplementação com ômega-3 no estado nutricional, perfil imunológico e inflamatório de pacientes com câncer gástrico*. 2017. 113 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

Nas últimas décadas o câncer se tornou um problema de saúde pública, sendo que o câncer gástrico é um dos tipos de câncer com pior prognóstico. Os sinais e sintomas presentes no paciente com câncer pode comprometer o estado nutricional, levando a perda de peso e a desnutrição. A resposta inflamatória, presente nesses pacientes, associada ao aumento do gasto energético, anorexia e perda de peso, pode levar a caquexia. A intervenção nutricional e o uso de suplementos no pré-tratamento em pacientes oncológicos são benéficos, pois aumentam a ingestão dietética e previnem a perda de peso não intencional. Ensaio clínico mostraram que a suplementação com ácidos graxos ômega-3 atenua a resposta inflamatória e melhora o estado nutricional, diminuindo a perda de peso de pacientes com câncer. O objetivo do presente trabalho foi de avaliar o efeito da intervenção nutricional no pré-tratamento antineoplásico, com suplementos contendo ácido graxo ômega-3, no estado nutricional, no perfil inflamatório e imune de pacientes com câncer gástrico. Trata-se de um estudo randomizado, aberto e controlado, com intervenção, em pacientes com câncer gástrico, provenientes do ambulatório de Nutrição do Hospital do Câncer I (HCI) do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Os pacientes selecionados foram avaliados segundo estado nutricional (através de dados antropométricos, como peso, altura, circunferência do braço, prega cutânea tricipital, circunferência muscular do braço, área muscular do braço, índice de massa muscular esquelética e bioimpedância elétrica, além da Avaliação Subjetiva Global Produzida pelo Paciente-ASG-PPP), o perfil inflamatório e imune, através da quantificação das concentrações de interleucina-6, proteína C reativa e linfócitos CD4 e CD8, respectivamente. Após a caracterização inicial e antes do início do tratamento antineoplásico, os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos, onde um grupo recebeu 2 etapas de suplemento líquido com 3,5g de ômega-3 (EPA/DHA) (grupo intervenção), com 560kcal e 29g proteína/dia e o outro grupo recebeu 2 etapas de suplemento líquido sem ômega-3 (grupo controle), com 600kcal e 24g proteína/dia, durante 30 dias. Após esse período, os pacientes foram novamente submetidos à avaliação do estado nutricional, perfil inflamatório e imune. O desfecho primário avaliado foi ganho de peso, e os desfechos secundários foram ganho de massa magra e redução de citocinas pró-inflamatórias. Os dados foram analisados utilizando o programa estatístico SPSS 17.0. Foram incluídos 68 pacientes, 34 em cada grupo. Foi observado no grupo intervenção, uma manutenção de parâmetros inflamatórios e estado nutricional e ganho de peso, com significância estatística e no grupo controle foi observado um aumento dos parâmetros inflamatórios como interleucina-6 e proteína C reativa, além da piora de parâmetros de massa magra, como área muscular do braço e circunferência muscular do braço. Observou-se também melhora na ingestão nutricional e redução da pontuação da ASG-PPP em ambos os grupos. Conclui-se que a suplementação com ômega-3 é benéfica para o perfil inflamatório e promove ganho de peso desses pacientes, porém são necessários mais estudos, para fins de comprovação desse resultado, bem como quanto à quantidade recomendada de ômega-3 para obter efeitos benéficos.

Palavras-chave: Neoplasia. Neoplasia Gástrica. Desnutrição. Suplementação Alimentar.

Ácido Graxo Ômega-3. Ganho de Peso.

ABSTRACT

FEIJÓ, Patricia Moreira. *Impact of omega-3 supplementation on the nutritional status, immunological and inflammatory profile of gastric cancer patients*. 2017. 113 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

In recent decades, cancer has become a public health problem, and gastric cancer is one of the cancer types with the worst prognosis. The signs and symptoms present in the cancer patient can compromise nutritional status, leading to weight loss and malnutrition. The inflammatory response, present in these patients, associated with increased energy expenditure, anorexia and weight loss, may lead to cachexia. Nutritional intervention and the use of pre-treatment supplements in cancer patients are beneficial as they increase dietary intake and prevent unintentional weight loss. Clinical trials have shown that supplementation with omega-3 fatty acids attenuates the inflammatory response and improves nutritional status, decreasing weight loss in cancer patients. The objective of the present study was to evaluate the effect of nutritional intervention during antineoplastic pre-treatment with supplements containing omega-3 fatty acid on nutritional status, inflammatory and immune profile of gastric cancer patients. This is a randomized, open and controlled study with intervention in patients with gastric cancer from the Nutrition Outpatient Clinic of the Hospital do Câncer I (HCI) of the National Cancer Institute José Alencar Gomes da Silva (INCA). The selected patients were evaluated according to nutritional status (through anthropometric data such as weight, height, mid-upper arm circumference, triceps skin fold, mid-arm muscle circumference, mid-arm muscle area, skeletal muscle mass index and electrical bioimpedance, as well as Patient-Generated Subjective Global Assessment-PG-SGA) the inflammatory and immune profile, by quantifying the concentrations of interleukin 6, C-reactive protein and CD4 and CD8 lymphocytes, respectively. After the initial characterization and before the start of the antineoplastic treatment, the patients were randomized into two groups, where one group received 2 stages of liquid supplementation with 3.5g of omega-3 (EPA / DHA) (intervention group), with 560kcal and 29g protein / day, and the other group received 2 steps of a non-omega-3 (control group) liquid supplement with 600kcal and 24g protein / day for 30 days. After this period, the patients were again submitted to nutritional status, inflammatory and immune profile evaluation. The primary endpoint evaluated was weight gain, and the secondary outcomes were lean mass gain and reduction of pro-inflammatory cytokines. The data were analyzed using the statistical software SPSS 17.0. A total of 68 patients were included, 34 in each group. In the intervention group, an inflammatory parameters maintenance and nutritional status and weight gain were observed, with statistical significance. In the control group, an increase in inflammatory parameters such as interleukin 6 and C-reactive protein was observed, as well as worsening lean muscle mass parameters, such as mid-arm muscle area and mid-arm muscle circumference. There was also improvement in nutritional intake and reduction of PG-SGA score in both groups. It is concluded that omega-3 supplementation is beneficial for the inflammatory profile and promotes weight gain in these patients, but further studies are needed to prove this result, as well as the recommended amount of omega-3 for effects beneficial.

Keywords: Neoplasia. Gastric Neoplasia. Malnutrition. Food Supplementation. Omega-3 Fatty Acid. Weight gain.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Mutação celular no câncer	20
Figura 2	Anatomia do estômago	23
Figura 3	Origem da diferenciação dos linfócitos	28
Quadro 1	Efeitos das modalidades terapêuticas sobre a desnutrição no câncer	32
Figura 4	Etiologia da perda de peso induzida pelo câncer	34
Figura 5	Estágios de caquexia do câncer	35
Quadro 2	Principais diferenças entre sarcopenia e caquexia	36
Figura 6	Estrutura dos ácidos graxos ômega-3, ômega-6 e ômega-9	40
Figura 7	Biossíntese do ácido graxo ômega-3	41
Figura 8	Mecanismo de ação do ácido eicosapentanóico (EPA)	43
Figura 9	Fluxograma de coleta	52
Fluxograma 1	Pacientes matriculados e triados pela nutrição	63

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Caracterização dos pacientes na fase inicial.....	65
Tabela 2	Características e parâmetros nutricionais, bioquímicos, inflamatórios e imunes dos dois grupos na fase inicial	66
Tabela 3	Comparação entre a fase inicial e a fase após suplementação nutricional do grupo intervenção	69
Tabela 4	Comparação entre a fase inicial e a fase após suplementação nutricional do grupo controle	71
Tabela 5	Características e parâmetros nutricionais, bioquímicos, inflamatórios e imunes dos dois grupos na fase após suplementação nutricional	74
Tabela 6	Características e parâmetros nutricionais, bioquímicos, inflamatórios e imunes do Δ (delta) das duas fases dos grupos controle e intervenção	76
Tabela 7	Correlações entre as variáveis antropométricas, bioquímicas e inflamatórias da fase inicial com a fase após suplementação	77
Tabela 8	Correlações entre as variáveis antropométricas, bioquímicas e inflamatórias na fase após suplementação	79

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	Ácido Araquidônico
ACS	Sociedade Americana do Câncer
ACT	Água Corporal Total
AF	Ângulo de Fase
AICR	Instituto Americano de Pesquisa de Câncer
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
AMB	Área Muscular do Braço
APCS	Células Apresentadoras de Antígeno
APPR	Resposta de Proteínas de Fase Aguda
ASG	Avaliação Subjetiva Global
ASG-PPP	Avaliação Subjetiva Global Produzida pelo Paciente
BIA	Bioimpedância Elétrica
CB	Circunferência do Braço
CD16	Anticorpo Monoclonal CD16
CD25	Anticorpo Monoclonal CD25
CD3	Anticorpo Monoclonal CD3
CD4	Anticorpo Monoclonal CD4
CD56	Anticorpo Monoclonal CD56
CD8	Anticorpo Monoclonal CD8
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CHILD-PUGH B	Classificação de Doença Hepática Classe B
CHILD-PUGH C	Classificação de Doença Hepática Classe C
Cm	Centímetro
CMB	Circunferência Muscular do Braço
DHA	Ácido Docosaexaenoico
dl	Decilitro
DNA	Ácido Dexorribonucleico
EDTA	Ácido Etilenodiaminotetraacético
EPA	Ácido Eicosapentanóico
G	Grama

GER	Gasto Energético de Repouso
GP	Ganho de Peso
H	Hora
H. Pylori	Helicobacter Pylori
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HCI	Hospital do Câncer I
HIV	Virus da Imunodeficiência Humana
HPV	Papillomavirus Humano
Hz	Medida de Frequência Hertz
IFN- γ	Interferon Gama
IL-1	Interleucina 1
IL-10	Interleucina 10
IL-12	Interleucina 12
IL-13	Interleucina 13
IL-15	Interleucina 15
IL-17	Interleucina 17
IL-18	Interleucina 18
IL-2	Interleucina 2
IL-21	Interleucina 21
IL-23	Interleucina 23
IL-3	Interleucina 3
IL-4	Interleucina 4
IL-5	Interleucina 5
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de Massa Corporal
IMME	Índice de Massa Muscular Esquelética
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
Kcal	Quilocaloria
Kg	Quilograma
l/L	Litro
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
LMF	Fator Mobilizador de Lipídeos
M	Metro

MC	Melanocortina
MG	Massa Gorda
Mg	Miligrama
MHC	Complexo de Histocompatibilidade
MI	Mililitro
MLG	Massa Livre de Gordura
MM	Massa Magra
Mm	Milímetro
mm ²	Milímetro Quadrado
MME	Massa Muscular Esquelética
NK	<i>Natural Killer</i>
NPY	Neuropeptídeo Y
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
P	Peso
PCR	Proteína C Reativa
PCR-US	Proteína C Reativa Ultrassensível
PCT	Prega Cutânea Tricipital
Pg	Picograma
PGE2	Prostaglandinas E2
PIF	Fator Indutor de Proteólise
PS	Status de Desempenho
PUFA	Ácido Graxo Poli-insaturado de Cadeia Longa
ReBEC	Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos
TCR-T cell	Receptores de Antígenos de Células T
TGD	Triglicerídeo
TGF-β	Fator de Crescimento-Beta
TGI	Trato Gastrointestinal
TH1	Células T Helper Tipo 1
TH2	Células T Helper Tipo 2
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
TNF-β	Fator de Necrose Tumoral Beta
Treg	Células T Reguladoras

WCRF

Fundo Mundial de Pesquisa sobre Câncer

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
>	Maior
m ²	Metro Quadrado
α	Alfa
<	Menor
±	Mais ou Menos
+	Mais
-	Menos
↓	Redução
β	Beta
γ	Gama
H ₃ C	Radical Metila/Metil
COOH	Ácido Carboxílico
Δ	Delta
=	Igual
®	Marca Registrada
≤	Menor ou Igual
°	Grau
π	Pi
x	Multiplicação
²	Quadrado
°C	Grau Celsius
μl	Microlitro
r ²	Correlação
vs	Versus

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	17
1	REVISÃO DA LITERATURA	20
1.1	Câncer	20
1.1.1	<u>Câncer gástrico</u>	22
1.2	Sistema imune e resposta inflamatória	26
1.3	Desnutrição e caquexia no câncer	31
1.3.1	<u>Desnutrição no câncer gástrico</u>	37
1.4	Ácido graxo ômega-3	39
2	OBJETIVOS	47
2.1	Objetivo geral	47
2.2	Objetivos específicos	47
3	MÉTODO	48
3	Critérios de seleção	48
3.1.1	<u>Casuística</u>	48
3.1.2	<u>Critérios de inclusão</u>	48
3.1.3	<u>Critérios de exclusão</u>	48
4	DESENHO DO ESTUDO	50
4.1	Métodos	52
4.1.1	<u>Avaliação clínica e do estado nutricional</u>	52
4.1.2	<u>Avaliação subjetiva global produzida pelo paciente</u>	53
4.1.3	<u>Peso e altura</u>	54
4.1.4	<u>Índice de massa corporal</u>	54
4.1.5	<u>Circunferência do braço, prega cutânea tricipital, circunferência muscular do braço, área muscular do braço e índice de massa magra esquelética</u>	55
4.1.6	<u>Coleta de sangue</u>	56
4.1.7	<u>Dosagens de proteínas plasmáticas</u>	56
4.1.8	<u>Avaliação da resposta imune</u>	57
4.1.9	<u>Avaliação da resposta inflamatória</u>	57
4.1.10	<u>Bioimpedância elétrica (BIA)</u>	57
4.2	Questões éticas	58

4.3	Orientação dietética e suplementação nutricional.....	59
4.4	Monitoramento do uso da suplementação nutricional.....	60
4.5	Análise estatística.....	60
5	RESULTADOS.....	62
5.1	Triagem.....	62
5.2	Perfil dos pacientes.....	64
6	DISCUSSÃO.....	80
	CONCLUSÕES.....	89
	REFERÊNCIAS.....	90
	APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido.....	101
	APÊNDICE B – Ficha de triagem – fase inicial.....	107
	APÊNDICE C – Ficha de dados – fase após suplementação.....	108
	APÊNDICE D – Recordatório alimentar de 24h.....	109
	ANEXO A – Avaliação subjetiva global produzida pelo paciente.....	110
	ANEXO B – Tabela 1 – Composição nutricional da suplementação fórmula padrão	112
	ANEXO C – Tabela 2 - Composição nutricional da suplementação fórmula enriquecida com ômega-3	113

INTRODUÇÃO

O câncer é responsável por mais de 13% de todas as causas de óbito no mundo, mais de 8,2 milhões de pessoas morrem anualmente da doença. No Brasil, as estimativas, para o ano de 2016, serão válidas também para o ano de 2017, apontam para a ocorrência de 596.000 casos novos de câncer. A incidência é cerca de duas vezes maior no sexo masculino do que no sexo feminino. Para o biênio 2016/2017 estimam-se para o Brasil, 12.920 casos novos de câncer gástrico em homens e 7.600 em mulheres (Brasil, 2015a). No entanto, a sua mortalidade e incidência têm diminuído, devido à melhoria nos hábitos alimentares da população, no saneamento básico, no estilo de vida e, conseqüentemente, diminuição da infecção por *Helicobacter Pylori* (*H. pylori*) (Bastos et al., 2010; Allum et al., 2011; Brasil, 2015a; Silva e Felício, 2016).

Durante o desenvolvimento do câncer, 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. Entre os principais mecanismos de ativação da resposta inflamatória, pode-se citar a produção de citocinas (Bilate, 2007). As citocinas estão envolvidas no desenvolvimento da caquexia, influenciando tanto na anorexia, aumento do gasto energético, quanto na perda de peso. As citocinas interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral (TNF- α) têm sido relacionados ao desenvolvimento da anorexia no câncer (Argiles et al., 2005).

A desregulação do sistema imune e da resposta inflamatória que ocorre no câncer está associada ao aumento do gasto energético e anorexia (Bilate, 2007). O aumento do gasto energético e anorexia desencadeia uma grave perda de peso e de massa muscular chamada caquexia. Os critérios para diagnóstico da caquexia incluem a perda de peso > 5% nos últimos 6 meses (na ausência de desnutrição simples), ou IMC (índice de massa corporal) menor que 20 Kg/m² ou diminuição da massa muscular com perda de peso significativa (> 2%), promovendo desta forma uma redução no IMC (Fearon et al., 2011).

A caquexia promove incapacidade de modulação do sistema imune e imunossupressão, que aumenta o número de complicações, diminui a resposta ao tratamento, reduz qualidade de vida e piora o prognóstico, com aumento da mortalidade (Bilate, 2007). Além disso, tanto o câncer gástrico, como o tratamento deste tipo de câncer pode causar perda de peso, fadiga, anorexia, sensação de plenitude gástrica, epigastralgia, disfagia, náuseas,

desconforto abdominal e melena (Araújo, 2013). Estes sintomas podem comprometer o estado nutricional dos pacientes, levando a impactos negativos na qualidade de vida, morbidade e mortalidade (Alshadwi et al., 2013; Uster et al., 2013). O câncer gástrico é um dos tipos de câncer com pior prognóstico, dependendo do estágio do tumor, do estado nutricional e sistema imune do paciente (Catalano et al., 2009).

A avaliação nutricional deve fazer parte de todo o tratamento e para que bons resultados sejam alcançados, a intervenção nutricional deve ser iniciada antes do tratamento começar e deve permanecer após o fim do tratamento (Alshadwi et al., 2013).

Os estudos mostraram, que a intervenção nutricional, realizada de forma eficaz, no pré-tratamento em pacientes oncológicos é benéfica, reduzindo custos hospitalares, perda de seguimento no tratamento, infecção pós-operatória e o tempo de internação hospitalar, através do aumento da imunidade dos pacientes. Os suplementos nutricionais associados ao aconselhamento dietético são indicados para aumentar a ingestão dietética e prevenir perda de peso associada à terapia antineoplásica (August e Huhmann, 2009).

A recomendação do uso do ácido graxo ômega-3 está bem estabelecida para algumas condições clínicas, como: dislipidemia, hipertensão arterial, doenças cardiovasculares, porém em outras condições que podem ter benefício com seu uso ainda estão sendo amplamente estudadas, como é o caso que suas propriedades imunomoduladoras, antiaqueúticas e antineoplásica. Porém alguns ensaios clínicos mostraram que a suplementação com ácido graxo ômega-3, atenua a resposta inflamatória e melhora o estado nutricional (Garófolo e Petrilli, 2006).

A suplementação com ácido graxo ômega-3 é uma das terapias que têm sido propostas na tentativa de reverter o catabolismo observado em uma grande porcentagem de pacientes com câncer e caquexia, por meio da atenuação da resposta inflamatória. Essa suplementação ajuda a reduzir a formação de citocinas pró-inflamatórias, favorecendo a tolerância metabólica dos substratos energéticos e atenuando o catabolismo proteico, com o intuito de melhorar o prognóstico de pacientes com câncer (Paccagnella et al., 2011). De acordo com AUGUST e HUHMANN (2009) e ARENDS et al (2017), devido ao efeito anti-inflamatório do ômega-3, a suplementação diária com 2g de ácido eicosapentaenóico (EPA) pode ajudar a estabilizar a perda de peso não intencional em pacientes com câncer.

Logo, comparar o estado nutricional, o perfil imune e perfil inflamatório destes pacientes antes e após a utilização de suplemento nutricional com ômega-3 é de grande importância para o estabelecimento de condutas nutricionais, que possam trazer benefícios

para os pacientes com câncer gástrico, possibilitando maior sobrevida, melhor qualidade de vida, melhor resposta ao tratamento e melhoria no desfecho clínico destes pacientes.

Diante disso, este estudo visa avaliar a suplementação do ômega-3 em pacientes com câncer gástrico e seu efeito nessa população, já que existe uma carência de estudos sobre suplementação nutricional com ácido graxo ômega-3 em pacientes com câncer gástrico.

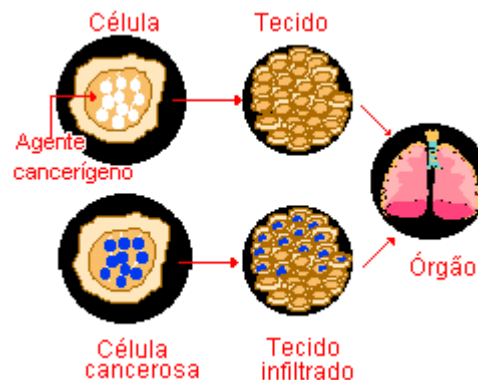
1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Câncer

O termo câncer é utilizado para caracterizar um conjunto de mais de 100 doenças, que tem em comum, o crescimento descontrolado, rápido e invasivo de células com alteração em seu material genético, que invadem tecidos e órgãos, podendo disseminar para outras regiões do corpo. Esse crescimento celular descontrolado determina a formação de tumores ou neoplasias malignas de diferentes localizações (Figura 1) (Arab e Steck-Scott, 2004; Brasil, 2011; Oliveira et al., 2016; ACS, 2017).

Muitos fatores externos, como tabaco, radiação, organismos infecciosos e internos, como mutações hereditárias, hormônios, influenciam o desenvolvimento do câncer, o qual resulta de eventos que geram mutações sucessivas no material genético das células, processo que pode ocorrer ao longo de décadas, em múltiplos estágios. Esses fatores causais podem agir em conjunto ou em sequência para iniciar ou promover a carcinogênese (ACS, 2011). Dez ou mais anos podem se passar entre a exposição e a detecção do câncer (Brasil, 2014; ACS, 2017).

Figura 1 – Mutação celular no câncer



Fonte: Brasil., 2014.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) estima-se para o ano de 2030, a ocorrência de 21,4 milhões de casos incidentes de câncer, 13,2 milhões de mortes por câncer e 75 milhões de pessoas vivas, anualmente, com câncer e o maior efeito desde aumento vai incidir em países de baixa e média renda (Brasil, 2014). Foi constatado em 2012 que dos 8 milhões de óbitos por câncer, 70% desses ocorreram em países em desenvolvimento (Brasil, 2015a; Ferlay et al., 2015). O câncer se tornou a segunda causa de morte, cerca de 190 mil pessoas por ano (Brasil, 2015a).

No Brasil, as estimativas, para o ano de 2016 são válidas também para o ano de 2017, e apontam para a ocorrência de 596.000 casos novos de câncer e essa incidência será maior nas regiões Sul e Sudeste. Destes 60% tem diagnóstico já em estado avançado (Brasil, 2015a).

Não considerando os casos de câncer de pele não melanoma, são estimados no Brasil, 420.000 casos novos de câncer, sendo para o sexo masculino 214.000 novos casos e para o sexo feminino 206.000 novos casos. Em homens os tipos mais incidentes serão os cânceres de próstata, traqueia, brônquio e pulmão, cólon e reto, estômago, cavidade oral e esôfago e em mulheres os tipos mais incidentes serão os cânceres de mama, cólon e reto, colo de útero, traqueia, brônquio e pulmão e estômago (Brasil, 2015a). Em países com maiores recursos financeiros, predominam os cânceres de pulmão, mama, próstata e cólon. Já em países de baixo ou médio recurso, predominam os cânceres de estômago, fígado, cavidade oral e colo de útero (Brasil, 2011).

Nas últimas décadas o câncer se tornou um grave problema de saúde pública Mundial, principalmente em países em desenvolvimento, onde nas próximas décadas 80% dos mais de 20 milhões de casos estimados para 2025, serão esperados nessa população (Stewart e Wild, 2014; Brasil, 2015a; Oliveira et al., 2016).

A explicação para o aumento dos casos de câncer está na maior exposição dos indivíduos a fatores de risco cancerígenos. A redefinição dos padrões de vida, a partir da uniformização das condições de trabalho, nutrição e consumo desencadeado de alimentos ultraprocessados, pelo processo global de industrialização, tem reflexos importantes no perfil epidemiológico das populações. No Brasil as alterações demográficas, com redução das taxas de mortalidade e natalidade, indicam o prolongamento da expectativa de vida e o envelhecimento populacional, levando a uma diminuição da ocorrência das doenças infectocontagiosas e ao aumento da incidência de doenças crônico-degenerativas, especialmente as cardiovasculares e o câncer (Brasil, 2014).

Alguns tipos de câncer podem ser evitados pela eliminação ou diminuição a exposição aos fatores que o determina. Por esse motivo as medidas preventivas devem ser

implementadas o mais rapidamente possível para reduzir a carga do câncer, tais como o controle do tabagismo, contra cânceres tabaco-relacionados e a vacinação para Papilomavírus humano (HPV) e Hepatite, contra o câncer de colo de útero e fígado (Brasil, 2011). Além disso, algumas estratégias vêm sendo adotadas com o intuito de prevenção de alguns cânceres, como promoção da alimentação saudável, controle do peso dentro dos parâmetros de normalidade e atividade física para controle dos cânceres de mama, próstata e intestino (WCRF/AICR, 2007; ACS, 2011; Brasil, 2012; 2013a; 2014).

Essas medidas preventivas crescem em importância, principalmente em países em transição econômica, como o Brasil.

1.1.1 Câncer gástrico

O câncer gástrico é um tipo de tumor que não possui um bom prognóstico (Brasil, 2014; 2015a). Mundialmente é considerada ainda uma doença de prognóstico ruim, onde a única terapêutica curativa é a ressecção cirúrgica para os estágios iniciais (Cutait et al., 2001; Catalano et al., 2009).

Dentre os diferentes tipos de câncer que acometem o trato gastrointestinal, o câncer gástrico é um dos mais comuns. A última estimativa mundial em 2012 apontou para a ocorrência de aproximadamente de 1 milhão de casos novos de câncer gástrico. O câncer gástrico constitui-se, segundo as bases mundiais, a segunda causa de morte por câncer (Cutait et al., 2001; Kesley, 2005). Configurando dessa forma a quarta neoplasia mais comum em homens e a quinta em mulheres (Brasil, 2015a).

A taxa de incidência é duas vezes mais alta em homens do que em mulheres. Mais de 70% dos casos ocorrem nos países em desenvolvimento. O número de casos novos de câncer de estômago estimados para o Brasil para o biênio 2016/2017 é de 12.920 entre homens e de 7.600 nas mulheres (Brasil, 2015a). A razão mortalidade/incidência é consideravelmente alta em todas as partes do mundo. A sobrevida relativa em cinco anos é considerada baixa tanto nos países desenvolvidos, como em países em desenvolvimento (Brasil, 2014).

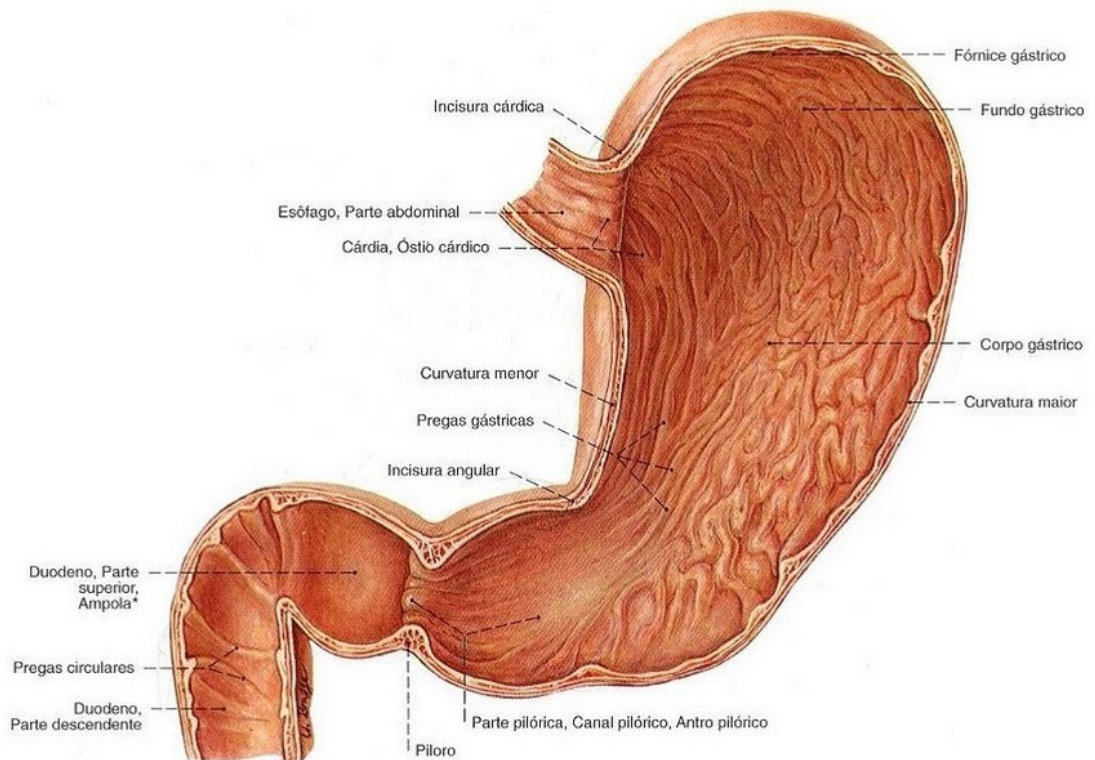
Os casos de câncer gástrico em mais de 50% ocorrem em idade superior a 50 anos. E a distribuição desta doença no País é inversamente proporcional ao nível socioeconômico (Araújo, 2013; Oliveira et al., 2016). Devido aos hábitos alimentares, fatores ambientais, sociais e clínicos, na população de baixo nível socioeconômico a incidência do câncer

gástrico é três vezes maior do que em grupos populacionais de nível socioeconômico alto, assim como a taxa de mortalidade (Silva e Felício, 2016).

Um dos principais fatores de risco na patogênese do câncer gástrico é a *Helicobacter Pylori*, que é uma bactéria gram negativa, considerada pela OMS, como carcinógeno classe I para câncer gástrico, mesma classe atribuída ao cigarro para câncer de pulmão (Mccoll, 2010; Chen et al., 2013; Brasil, 2015a).

O câncer gástrico se apresenta em três tipos histológicos: adenocarcinoma, responsável por 95% dos tumores, linfoma, diagnosticado em cerca de 3% dos casos, e Leiomiossarcoma, iniciando em tecidos que dão origem aos músculos e aos ossos (Cutait et al., 2001; Brasil, 2011; Oliveira et al., 2016; Silva e Felício, 2016). Ademais, o câncer gástrico pode estar localizado em qualquer região anatômica do órgão: cárdia, antro, corpo, fundo e piloro (Kesley, 2005). A anatomia gástrica está representada na figura 2.

Figura 2 – Anatomia do estômago



Fonte: Sobotta, 2000.

Os adenocarcinomas representam mais de 90% dos cânceres gástricos e são basicamente de dois tipos: tipo intestinal e tipo difuso. O tipo intestinal é mais comum em homens e em grupos mais idosos, e está ligado a fatores ambientais, como álcool, tabaco e dieta. O tipo difuso não tem uma sequência de lesões pré-malignas claramente definidas, pode ter relação com hereditariedade. Ocorre em indivíduos mais jovens e tem pior prognóstico (Cutait et al., 2001; Oliveira, 2007).

Apesar do declínio evidente de sua incidência em países desenvolvidos, o câncer gástrico ainda é um dos tumores mais frequentes no Japão e em países em desenvolvimento, como na África, Ásia e América Latina (Brasil., 2011; Silva e Felício, 2016).

Esse declínio da taxa de incidência que está ocorrendo na maioria dos países pode ser explicado pelo aumento do uso de refrigeradores para melhor conservar os alimentos, o que favorece o consumo de alimentos frescos, como frutas e hortaliças, reduzindo dessa forma o uso do sal para conservação dos alimentos. Outro fator é a redução da prevalência de infecção pela bactéria *Helicobacter Pylori* (*H. Pylori*), devido à melhoria no saneamento básico e mudanças no estilo de vida da população (Bastos et al., 2010; Allum et al., 2011; Brasil, 2015a; Silva e Felício, 2016).

Vários fatores exógenos e endógenos estão envolvidos no aparecimento do câncer gástrico. Fatores dietéticos estão entre os principais fatores de risco associados ao seu desenvolvimento. Diversas hipóteses têm sido investigadas, sendo que as mais aceitas são o consumo excessivo de alimentos conservados em sal ou defumados e de alimentos contendo nitrato, que são reduzidos a compostos nitrosos que contêm propriedades mutagênicas nas células da mucosa gástrica (Kesley, 2005; Toneto, 2006; Brasil, 2014; 2015a). Além da obesidade, o álcool (consumo em grande quantidade) e o fumo, também podem contribuir para o risco de câncer gástrico (Brasil, 2015a; Hu et al., 2015). Segundo JOHNSON (2015), a prevalência de fatores de risco ambientais é evidente e dietas restritivas em micronutrientes têm importante papel na etiologia do câncer gástrico, assim como o consumo excessivo de alimentos salgados e quentes.

As dietas contendo frutas, legumes e vegetais frescos seriam fatores protetores para o desenvolvimento do câncer gástrico. Estudos epidemiológicos sugerem que o aumento da ingestão de frutas, nozes, cereais, legumes e verduras frescas, estão associados a um baixo risco de desenvolvimento do câncer gástrico, funcionando como fator de proteção para este tipo de câncer (Bastos et al., 2010; Brasil, 2015a; Silva e Felício, 2016). A ingestão de 50 gramas de hortaliças e de frutas reduz em 25% e 17%, respectivamente o risco de desenvolvimento dessa neoplasia. A alimentação saudável pode atuar como fator protetor,

pois possui substâncias com propriedades antioxidantes, como vitaminas C e E, carotenoides e flavonoides (Kesley, 2005; Brasil, 2014; 2015a).

A bactéria *H. Pylori*, como já falado anteriormente, é considerada um carcinógeno semelhante ao fumo e álcool, sendo o mais importante agente isolado causador de câncer gástrico (Kesley, 2005; Silva e Felício, 2016). Pode ser responsável por cerca de 60% dos casos de câncer gástrico no mundo, e nos países em desenvolvimento pode cerca de 90% dos casos (Kesley, 2005; Brasil, 2014; Silva e Felício, 2016).

Ainda que usuários de bebidas alcoólicas apresentem tendência aumentada para desenvolver o câncer gástrico, a influência do álcool na carcinogênese gástrica ainda não está definitivamente comprovada. Todavia, indivíduos tabagistas têm risco duas a três vezes maior, de desenvolver o câncer gástrico, do que não fumantes (Toneto, 2006). São consideradas lesões predisponentes para o câncer gástrico, a gastrite atrófica crônica e a metaplasia intestinal, pois essas podem progredir para displasia e subseqüentemente para carcinoma (Cutait et al., 2001; Kesley, 2005). Além disso, estudos demonstram que fatores genéticos podem influenciar no desenvolvimento do câncer gástrico (Brasil, 2015a).

Por estar localizado em um órgão extenso, o câncer gástrico apresenta sinais e sintomas variados. As manifestações clínicas do câncer gástrico precoce são tipicamente vagas e inespecíficas raramente provocando sintomas, ao contrário de uma fase mais avançada da doença onde os sintomas comumente apresentados são disfagia, fadiga, epigastralgia, desconforto abdominal, plenitude pós prandial e perda ponderal. Anorexia e náuseas são sintomas frequentes, os vômitos podem ocorrer quando o tumor invade o piloro, enquanto que a disfagia está associada à lesão da cárdia. A presença de hematêmese e melena são relatadas em 20% dos casos (Copland et al., 2007; Araújo, 2013). Estes sintomas podem comprometer o estado nutricional dos pacientes, e conseqüentemente podem levar a desnutrição. E a desnutrição pode interferir diretamente no desfecho clínico destes pacientes no pós-operatório (Uster et al., 2013).

Em uma avaliação clínica realizada em 507 pacientes com câncer gástrico no INCA, mostrou que a epigastralgia ocorreu em 397 pacientes, plenitude pós prandial em 116, pirose em 101 e hematêmese e melena em 102 pacientes (Kesley, 2005).

O diagnóstico precoce e o estadiamento preciso, são hoje questões decisivas no prognóstico do paciente com câncer gástrico (Araújo, 2013). O melhor tratamento para câncer gástrico é o cirúrgico, que pode ser curativo ou paliativo, mas o seu resultado está ligado ao estágio da doença (Waitzberg et al., 2006; Gunerhan et al., 2009; Laffitte et al., 2015). O tratamento complementar (quimioterapia e radioterapia) não é plenamente estabelecido.

O tratamento cirúrgico compreende a ressecção gástrica parcial (subtotal) em tumores mais distais, localizados próximo ao antro ou piloro ou gastrectomia total em tumores mais proximais, localizados próximos a cárdia (Allum et al., 2011; Araújo, 2013). A escolha do tipo de ressecção cirúrgica, gastrectomia total ou subtotal, relaciona-se a localização e extensão da doença.

Os estudos de SNYDERMAN et al. (1999) e RISO et al. (2000) relatam que a qualidade de vida e estado nutricional dos pacientes submetidos à gastrectomia subtotal é significativamente melhor do que os submetidos à gastrectomia total e que se a indicação de gastrectomia limitada pudesse ser identificada precisamente, seria um procedimento que minimizaria a extensão da deterioração do estado nutricional. A mortalidade operatória também foi descrita maior para o grupo que realizou a gastrectomia total e sobrevida em longo prazo semelhante em ambas às cirurgias. A taxa de mortalidade pós-operatória chega ser duas vezes maior em pacientes submetidos à gastrectomia total com relação à gastrectomia subtotal. Ainda não foi demonstrada nenhuma vantagem na gastrectomia total quando a subtotal é possível. Uma vez que os estudos não mostram vantagens em sobrevida da cirurgia mais extensa (gastrectomia total), acrescenta-se a esta apenas maior morbidade (Araújo, 2013). E a cirurgia paliativa pode aliviar sintomas gastrintestinais quando a cirurgia curativa não é possível (Waitzberg et al., 2006).

A quimioterapia neoadjuvante, ou seja, anterior à cirurgia, está indicada para pacientes com doença localmente avançada. Este tipo de tratamento possibilita a redução em tamanho dos tumores, facilitando posterior cirurgia, com maior índice de ressecção (Lim et al., 2005).

Os principais fatores que podem influenciar a taxa de mortalidade pós-operatória da gastrectomia são idade, estado nutricional do paciente e localização do tumor (Waitzberg et al., 2006).

1.2 Sistema imune e resposta inflamatória

As principais células que participam do sistema imune são os leucócitos. Existem vários tipos de leucócitos e entre eles encontram-se os linfócitos, que são responsáveis pelo reconhecimento do invasor e produção da resposta imune (Abbas et al., 2000; Junqueira e Carneiro, 2013).

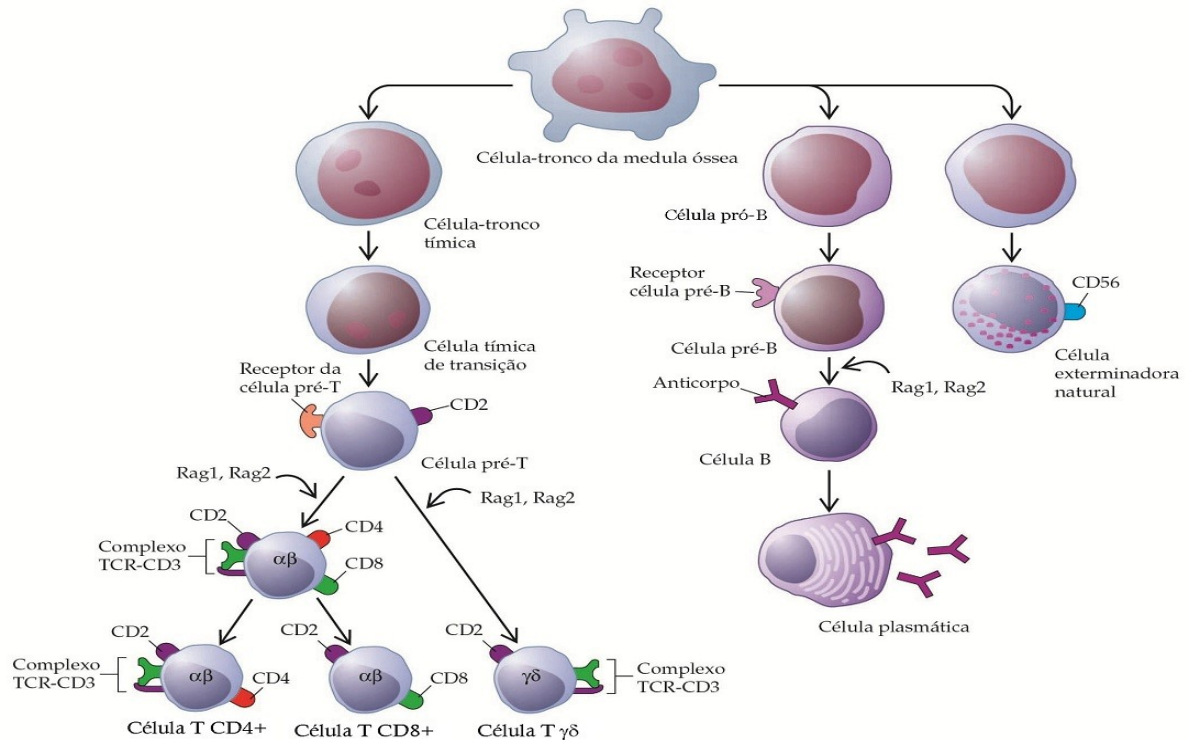
Os linfócitos são oriundos de uma célula tronco hematopoiética comum na medula óssea. Os linfócitos são responsáveis pelo reconhecimento do invasor e produção da resposta imune e são classificados em linfócitos B e linfócitos T. No sangue circulante ocorre uma pequena porcentagem de linfócitos maiores, cerca de 10% dos linfócitos totais, e estes são conhecidos também pelo nome de células *Natural Killer* (NK) (Murphy et al., 2009; Schreiber et al., 2011; Junqueira e Carneiro, 2013).

A diferenciação dos linfócitos B ocorre na medula óssea. Após deixarem a medula essas células se diferenciam dando origem aos plasmócitos que têm a função de secretar as imunoglobulinas (Schreiber et al., 2011).

A diferenciação dos linfócitos T ocorre no timo, dando origem as células T *helper* (ou auxiliares), T supressora e T citotóxica. Os linfócitos T supressores inibem a resposta humoral e celular e apressam o término da resposta imunitária. O T *helper* e o T citotóxico são representados pelo anticorpo monoclonal CD4 e CD8 respectivamente (Junqueira e Carneiro, 2013; Li et al., 2015). Outra alteração fenotípica ocorre com o aparecimento de CD3 na superfície de membrana associado com receptores de antígenos das células T (TCR-T cell receptor). Nesta fase tanto as células T 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 (complexo de histocompatibilidade) na superfície das células apresentadoras de antígeno (APCs). As células $TCRC8^+\alpha\beta$, que são chamados de T citotóxicos são responsáveis pela destruição de células infectadas e células cancerosas (Xiong e Bosselut, 2011). A diferenciação dos linfócitos está demonstrada na figura 3.

As células NK podem matar uma variedade de células tumorais e células infectadas com vírus de forma inespecífica, ou seja, elas não precisam de sensibilização prévia ou da presença de anticorpos para serem citotóxicas (Junqueira e Carneiro, 2013; Kim et al., 2015).

Figura 3 – Origem e diferenciação dos linfócitos



Fonte: David e Terhorst, 2003.

As células CD4 podem também ser diferenciadas em células TH1 e TH2 com base nas citocinas que elas produzem. As células TH1 secretam as interleucinas-2 (IL-2) e interferon gama ($IFN\gamma$) e $TNF-\beta$ (Fator de Necrose Tumoral beta), que são importantes para a imunidade mediada por células. Já as células TH2 secretam IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13, que são críticas para a produção de anticorpos. Além de ter uma função auxiliadora, as células TH1 podem induzir cascatas inflamatórias, levando a autoimunidade, como ocorre nas doenças inflamatórias no intestino e na artrite reumatoide (David e Terhorst, 2003; Xiong e Bosselut, 2011). Existe outro tipo de células T, que são consideradas como uma população imunossupressora e que tem um papel importante na inibição da resposta à presença tumoral, que são as células T reguladoras (Treg), que são $CD4^+$ e $CD25^+$ (Schreiber et al., 2011).

As células NK têm um papel importante na defesa do organismo contra a transformação maligna e são potentes efectoras citotóxicas antileucêmicas. Os anticorpos monoclonais que são os marcadores das células NK são CD16 e CD56 (Almeida-Oliveira e Diamond, 2008; Kim et al., 2015). E as principais citocinas produzidas por estas células são: IL-3, $TGF-\beta$, $IFN-\gamma$, IL-2, IL-12, IL-18 e IL-21 (Schetter et al., 2010). Sendo assim, as células

NK são consideradas componentes importantes do sistema imune inato e têm capacidade de lisar células alvo e são consideradas primeira linha de defesa contra células tumorais (Cooper et al., 2001; Almeida-Oliveira e Diamond, 2008; Kim et al., 2015).

Os mecanismos do sistema imune importantes na prevenção da carcinogênese compreendem proteger o hospedeiro e suprimir câncer induzido por vírus; prevenir o estabelecimento de um estado inflamatório, eliminando patógenos; 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 do sistema imune, através da perda de antígenos de superfície e/ou do MHC, aumento da resistência aos efeitos das células citotóxicas e apoptose, produção de citocinas imunossupressoras (Schreiber et al., 2011).

O câncer em estágio avançado é caracterizado por caquexia e imunossupressão, correlacionado com pior desfecho clínico (Gunerhan et al., 2009). Entretanto, a presença das células NK e dos linfócitos T citotóxicos no sítio tumoral está relacionada com melhor prognóstico (Schreiber et al., 2011). Em pacientes com câncer gástrico a queda dos linfócitos e suas subpopulações em sangue periférico estão relacionadas com o estágio da doença (II, III e IV), sendo que as células T são as primeiras e as NK mais tardias.

A resposta inflamatória está ligada ao processo de controle e eliminação de agentes agressores, é induzida na presença de infecções e injúria tecidual e ocorre quando os agentes patogênicos conseguem ultrapassar as barreiras de defesa primárias, porém podendo ter efeitos deletérios quando de forma exacerbada (Bilate, 2007; Abbas e Shiv, 2015; Hochberg et al., 2015).

Citocinas como, IL-1, IL-6, TNF- α são produzidas no local de inflamação e desempenham papel importante na resposta de fase aguda, induzindo a produção de proteínas de fase aguda pelos hepatócitos. Entre as proteínas de fase aguda, destaca-se a proteína C reativa (PCR), uma vez que seu nível sérico é aumentado aproximadamente 1.000 vezes durante a inflamação aguda (Bilate, 2007).

Os fatores catabólicos, PIF e o LMF são liberados diretamente a partir dos tumores, enquanto as citocinas pró-inflamatórias são parte da resposta inflamatória do hospedeiro à presença do tumor (Cabal-Manzano et al., 2001; Tisdale, 2009). Essas citocinas iniciam uma cadeia de eventos que leva a sinais e sintomas importantes de perda ponderal induzida pelo câncer. As alterações no metabolismo normal do corpo que resultam da liberação citocinas incluem: início da resposta de proteínas de fase aguda (APPR); alterações no metabolismo de

depósitos corporais de nutrientes e supressão do apetite (anorexia) (Tisdale, 2005; Donohoe et al., 2011).

As citocinas pró-inflamatórias desencadeiam uma resposta do hospedeiro conhecida como resposta de proteína de fase aguda, que é o mecanismo pelo qual o corpo responde ao estresse, trauma, infecção, inflamação e ao câncer. A APPR aumenta a produção de certas proteínas como a PCR, se tornando o seu marcador (Donohoe et al., 2011).

As citocinas são classificadas como pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, IL-15, IL-17, IL-23 e TNF- α) ou anti-inflamatórias (IL-4, IL-10, IL-13, TGF- β e IFN- γ). As citocinas se ligam aos seus receptores de membranas, levando a apoptose, proliferação celular, angiogênese e envelhecimento celular (Schetter et al., 2010). As citocinas pró-inflamatórias mais importantes são TNF- α , IL-1 e IL-6 e a IL-10 é a principal representante das citocinas anti-inflamatórias (Abbas e Shiv, 2015; Hochberg et al., 2015). As mais estudadas e relacionadas com o câncer são a IL-1, IL-6 e TNF- α (Aggarwal e Gehlot, 2009).

A IL-1 foi associada ao crescimento e progressão de carcinoma gástrico, câncer colorretal, esofageano e ovariano e seu declínio ocorre após a retirada do tumor. Já a IL-6 promove o crescimento de vários tumores e aumento de PCR, relacionado com ativação de estado inflamatório (Aggarwal e Gehlot, 2009). Já altos níveis de IL-6 também estão sendo associados à perda de peso em pacientes com câncer (Silva, 2006). Entretanto o TNF- α tem um papel importante na promoção e progressão do tumor, estimulando angiogênese, dano ao DNA e metástase (Schetter et al., 2010). E está associado ao aumento da lipólise e é a primeira citocina que está associada à caquexia. Cada vez mais as citocinas têm sido associadas como ponto principal de fatores humorais envolvidos na caquexia do câncer.

As citocinas estão envolvidas no desenvolvimento da caquexia, influenciando tanto na anorexia quanto na perda de peso (Silva, 2006). Essas citocinas podem também inibir a ingestão alimentar fazendo com que os tecidos adiposos liberem leptina, um sinal de saciedade (Argiles et al., 2005).

1.3 Desnutrição e caquexia no câncer

Indivíduos com câncer frequentemente apresentam perda de peso e redução na qualidade de vida (Silva, 2006). Esta perda de peso não intencional, que pode levar a desnutrição, às vezes é o primeiro sinal notado pelo paciente, todavia em algumas pessoas ela pode ocorrer apenas no decorrer da evolução da doença ou do tratamento. A perda de peso é evidente em 30 a 80% das pessoas com câncer, dependendo do tipo de tumor (Andrade et al., 2004; Tisdale, 2009).

Esta perda de peso em pacientes com câncer está associada com maus resultados, como redução na resposta a terapia, aumento das complicações e infecções, piora na qualidade de vida e diminuição da sobrevida (Allum et al., 2011; Fearon et al., 2011; Jacquelin-Ravel e Pichard, 2012; Argiles et al., 2013). E esse comprometimento do estado nutricional pode estar associado com aumento da morbimortalidade em pacientes com câncer (Silva, 2006). A perda de peso é mais comumente associada a tumores de pulmão e do trato gastrointestinal, do que com doenças hematológicas malignas ou outros tumores sólidos (Muscaritoli et al., 2004).

A desnutrição proteica e calórica em indivíduos com câncer é muito frequente, e seu grau de prevalência depende do tipo, localização e estágio da doença, dos órgãos envolvidos, tipos de terapia antineoplásica utilizadas e da resposta do paciente. As consequências no estado nutricional podem ser agravadas, dependendo da localização do tumor (Waitzberg et al., 2001). O diagnóstico de desnutrição deve ser realizado através de combinações de resultados, segundo CEDERHOLM et al. (2015), paciente desnutrido é aquele que apresenta índice de massa corporal menor que 18,5 kg/m², ou a combinação de percentual de perda de peso, com IMC reduzido para idade ou com redução do índice de massa livre de gordura.

Em um estudo realizado em 2013, o Inquérito Brasileiro de Nutrição Oncológica, onde foram avaliados 4.822 pacientes oncológicos, através da ferramenta avaliação subjetiva global produzida pelo paciente (ASG-PPP), 2.176 pacientes (45,1%) apresentavam algum grau de desnutrição ou risco nutricional (Brasil, 2013b).

Diversos fatores estão envolvidos no desenvolvimento da desnutrição, particularmente aqueles relacionados ao curso da doença (redução do apetite, dificuldades mecânicas para mastigar e engolir alimentos, obstrução do trato gastrointestinal), efeitos colaterais do tratamento (como alterações no paladar, náuseas, vômitos, diarreias) e são agravadas por condição socioeconômica precária e hábitos alimentares inadequados. Os principais fatores

determinantes da desnutrição nesses indivíduos são: a redução na ingestão total de alimentos, as alterações metabólicas provocadas pelo tumor e o aumento da demanda calórica para crescimento do tumor, sendo frequente a ocorrência de desnutrição em indivíduos com câncer (Barrera, 2002; Isenring et al., 2007; Allum et al., 2011; Arends et al., 2017). Por outro lado, o tratamento também produz efeitos adversos sobre o estado nutricional desses pacientes, como está exemplificado no quadro 1.

Estima-se que entre 25% e 50% dos pacientes com câncer apresentam desnutrição no momento do diagnóstico. A desnutrição isolada é responsável por um quinto das mortes nestes pacientes (Waitzberg et al., 2006).

Quadro 1 – Efeitos das modalidades terapêuticas sobre a desnutrição no câncer

Cirurgia	Mastigação e deglutição alteradas Síndrome pós-gastrectomias Ressecções intestinais Insuficiência pancreática Estenose anastomótica Fístulas digestivas
Quimioterapia	Náusea, vômito Paladar e olfato alterados Estomatite, mucosite Diarreia
Radioterapia	Odinofagia, disfagia Xerostomia, mucosite Estenoses, fístulas Enterite actínica

Fonte: Adaptado Waitzberg et al., 2006.

A desnutrição é indicio frequente da presença de tumor maligno, e quando isso acontece o metabolismo dos nutrientes está alterado (Baldwin et al., 2012).

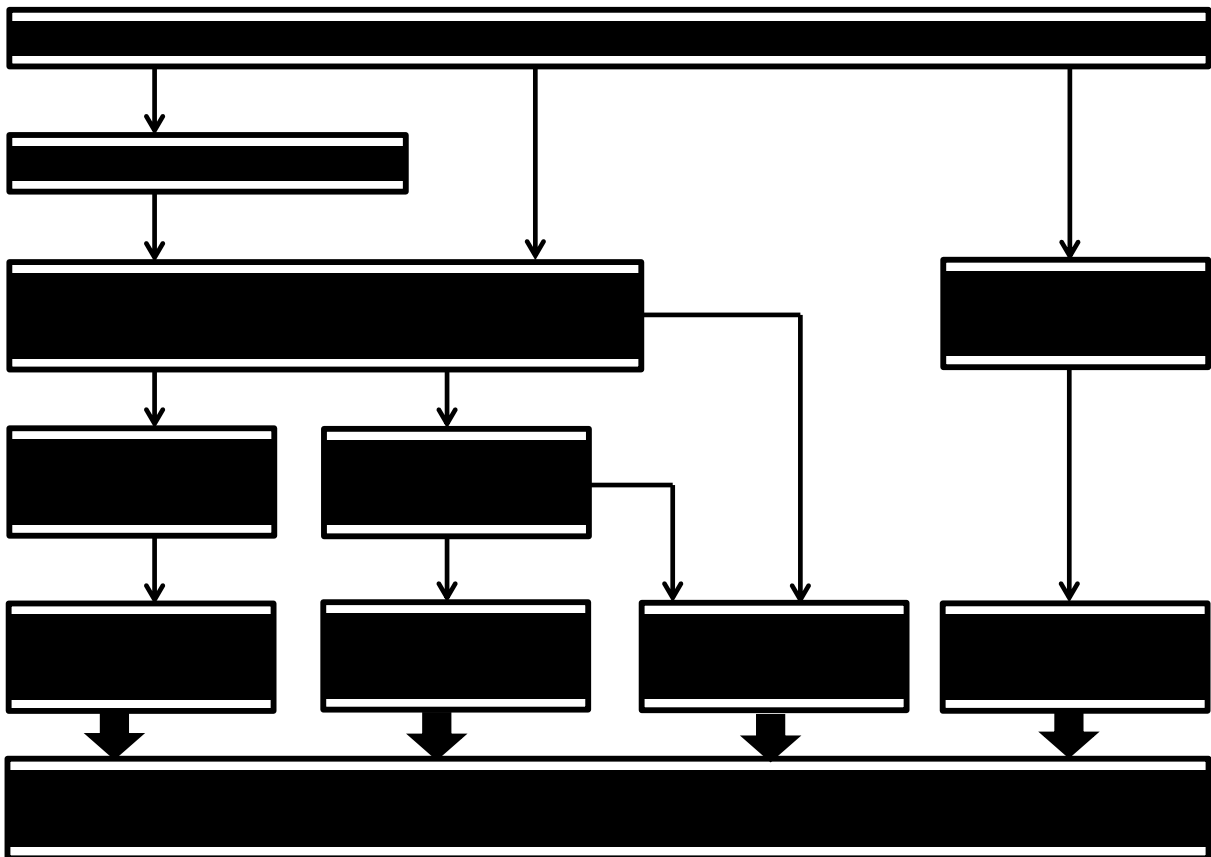
Além de que quando está associado à anorexia, produção de citocinas, aumento do gasto energético, ativação do sistema inflamatório, hipoalbuminemia, perda grave de peso, com perda grave de massa magra, é chamada de Caquexia do Câncer ou Síndrome Anorexia-

Caquexia (Morley et al., 2006; Silva, 2006; Frio et al., 2015). O desequilíbrio entre as necessidades e requerimentos pode levar a perda ponderal induzida pelo câncer, que pode progredir e resultar em caquexia e óbito (Fearon et al., 2011). A caquexia e perda de peso não intencional são devidos em grande parte a alterações metabólicas no corpo dos pacientes com câncer (Ryan et al., 2009; Donohoe et al., 2011; Voss et al., 2012; Frio et al., 2015). Além de ser comumente encontrada em pacientes com câncer em estágio avançado (Silva, 2006).

A caquexia pode ser definida como uma síndrome multifatorial caracterizada por uma perda contínua de massa muscular (com ou sem perda de tecido adiposo), que não pode ser plenamente revertida com suporte nutricional convencional e que acarreta progressiva disfunção orgânica (Tisdale, 2009; Fearon et al., 2011; Jacquelin-Ravel e Pichard, 2012; Arends et al., 2017). A fisiopatologia é caracterizada por balanço proteico-calórico negativo, causado pela redução da ingestão alimentar (anorexia) e alterações metabólicas (hipermetabolismo) (Fearon et al., 2003; 2011; Waitzberg et al., 2011). E começa quando citocinas pró-inflamatórias e outros fatores catabólicos, como fator indutor de proteólise (PIF) e fator mobilizador de lipídeos (LMF), são liberados nos tecidos e na circulação. Essas citocinas e os fatores catabólicos são produzidos pelo tumor ou pelo hospedeiro em resposta a presença do tumor (Van Der Meij et al., 2010; Voss et al., 2012). Além disso, ela é intensificada também por alterações hormonais, como leptina, neuropeptídeo y (NPY), melanocortina (MC) e grelina (Silva, 2006). A terapia nutricional para perda de peso em pacientes com câncer deve, portanto, ser voltada para esses desencadeantes inflamatórios específicos e suas anormalidades metabólicas resultantes.

A caquexia está associada com a inflamação. A resposta imunológica do organismo na presença do tumor leva a uma resposta inflamatória acentuada, que pode levar a muitas complicações. As alterações metabólicas relacionadas ao tumor estão descritas na figura 4.

Figura 4 – Etiologia da perda de peso induzida pelo câncer



Legenda: Interleucina 1 (IL-1); Interleucina 6 (IL-6); Fator de necrose tumoral (TNF); Proteína C reativa (PCR).
 Fonte: Cabal-Manzano et al., 2001; Argiles et al., 2003; Tisdale, 2009.

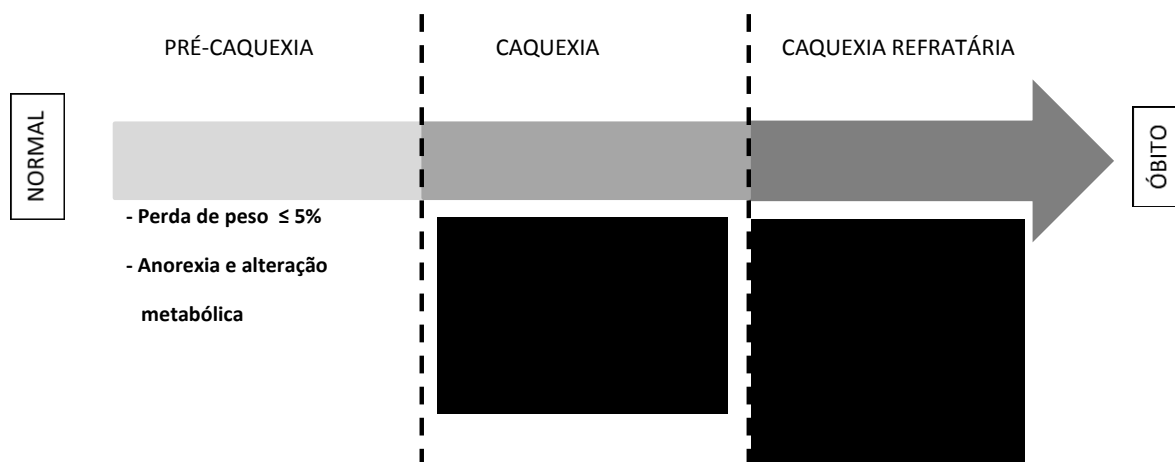
A caquexia do câncer é diagnosticada com base em perda de peso maior que 5% nos últimos 6 meses (na ausência de desnutrição simples), ou IMC menor que 20 kg/m² ou diminuição da massa muscular com perda de peso maior que 2% são classificados como caquexia (Fearon et al., 2011).

Segundo o consenso atual sobre Caquexia do Câncer, esta pode ser classificada em três estágios: pré-caquexia, caquexia e caquexia refratária (Waitzberg et al., 2011; Jacquelin-Ravel e Pichard, 2012). Na pré-caquexia, aparecem sinais clínicos e metabólicos precoces, como anorexia e intolerância a glicose, que podem prosseguir com perda de peso involuntária menor que 5%. Sinais clínicos e metabólicos são exclusivos de cada estágio, como descrito na figura 5. Nem todos os pacientes atravessarão os três estágios. O risco de progressão depende de fatores como tipo e estágio do câncer, presença de inflamação sistêmica, baixa ingestão alimentar e ausência de resposta à terapia anticâncer. Já a caquexia está associada ao catabolismo ativo, ou presença de fatores que tornam o gerenciamento de perda de peso não

mais possível, e a caquexia pode ser clinicamente refratária, como resultado de um câncer avançado ou ausência de resposta à terapia anticâncer, com expectativa de vida menor que 3 meses (Fearon et al., 2011).

A resposta à terapia, a qualidade de vida e a sobrevida são afetadas negativamente pela perda de peso associada ao câncer. A perda de peso é reportada como fator preditor independente de sobrevida ruim (Davidson et al., 2004; Frio et al., 2015). De fato, a perda de peso de apenas 5% pode reduzir a resposta à terapia e a porcentagem de sobrevida, além de maior tempo de internação e mais reinternações hospitalares (Leandro-Merhi et al., 2011). Até 20% de todos os óbitos relacionados ao câncer são decorrentes de caquexia (Tisdale, 2002; Muscaritoli et al., 2004; Argiles et al., 2013). Já segundo o Consenso de caquexia, apesar de estar associada com cerca de 40% dos óbitos em pacientes com câncer, a caquexia é uma síndrome dificilmente diagnosticada e em menor frequência, tratada (Waitzberg et al., 2011).

Figura 5 – Estágios de caquexia do câncer



Legenda: Índice de massa muscular (IMC)

Fonte: Adaptado Fearon et al., 2011.

É evidente que com o mesmo tipo de tumor, um indivíduo pode se tornar caquético enquanto outro não, devido ao genótipo do indivíduo. As citocinas pró-inflamatórias Interleucina 1, Interleucina 6 e Fator de Necrose Tumoral têm sido associadas com a prevalência de caquexia em câncer gástrico e pâncreas (Fearon et al., 2011).

O sistema imune também fica prejudicado no paciente desnutrido, devido à diminuição na produção de imunoglobulinas, redução na atividade do sistema complemento, do número de linfócitos T, como o CD4 e CD8, arrefecimento do poder bactericida dos

neutrófilos, propiciando o aumento da susceptibilidade às infecções de feridas, sepse abdominal e pneumonia pós-operatória (Moreira e Waitzberg, 2000). Conseqüentemente, a desnutrição pode contribuir para a ocorrência de complicações no período pós-operatório, colaborando para o aumento do tempo de internação, comprometendo a qualidade de vida e tornando o tratamento mais oneroso (Brasil, 2009; 2015b). Os pacientes caquéticos demonstram não tolerar bem o tratamento antineoplásico, como por exemplo, redução da resposta à quimioterapia (Silva, 2006).

A sarcopenia também pode estar presente em pacientes com câncer, e juntamente com a caquexia é uma das principais razões de perda de massa muscular nesses pacientes. Porém a sarcopenia é distinta da caquexia. A sarcopenia é uma síndrome multifatorial, onde a perda de massa muscular é a característica principal, normalmente encontrada com o envelhecimento (Jacquelin-Ravel e Pichard, 2012). As principais diferenças de caquexia e sarcopenia estão descritas no quadro 2.

Em pacientes idosos com câncer, ambas, a caquexia e a sarcopenia, podem agir sinergicamente levando a perda de massa muscular. Porém uma grande parte de pacientes sarcopênicos não apresenta caquexia, enquanto o inverso acontece, ou seja, a sarcopenia pode preexistir à caquexia (Jacquelin-Ravel e Pichard, 2012).

A sarcopenia que pode estar presente em pacientes oncológicos tem sido cada vez mais associada à redução da capacidade funcional, ao maior risco de quedas e conseqüentemente fraturas, ao maior tempo de internação hospitalar e ao aumento de infecções hospitalares e ao aumento da morbimortalidade desses pacientes (Jacquelin-Ravel e Pichard, 2012; Frio et al., 2015).

Quadro 2 – Principais diferenças entre sarcopenia e caquexia

	Sarcopenia	Caquexia
Síndrome geriátrica	+++	-
Síndrome multifatorial	+	+
Síndrome metabólica	+/-	+
Marcadores inflamatórios	+/-	+++
Massa muscular	↓↓	↓↓↓
Impacto funcional (redução da marcha, mobilidade reduzida)	↓↓↓	↓
Perda de peso	+/-	+++
Anorexia	+/-	+++

Legenda: +: escala de importância; ↓: escala de variação.

Fonte: Adaptado Jacquelin-Ravel e Pichard, 2012.

Estudos demonstraram que pacientes que requerem cirurgia eletiva para neoplasias do trato gastrointestinal (TGI) superior, com frequência apresentam desnutrição grave no pré-operatório, que geralmente é associada à depressão da função imune, alterações na resposta inflamatória e falha do processo de cicatrização de feridas. 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 (Okamoto et al., 2009).

As condições clínicas, imunológicas e nutricionais impostas pela doença e agravadas pelo diagnóstico tardio condicionam uma evolução desfavorável a estes pacientes no pós-operatório. Estratégias devem ser traçadas para uma intervenção nutricional eficaz, que possam minimizar todas essas adversidades a que os pacientes se encontram submetidos. É de suma importância a atuação multiprofissional para os pacientes oncológicos, levando em consideração a redução na ingestão alimentar e alteração metabólica, através da utilização de terapias combinadas.

A avaliação nutricional deve fazer parte de todo o tratamento e para que bons resultados sejam alcançados, a intervenção nutricional deve ser iniciada antes de o tratamento começar e deve permanecer após o fim do tratamento, melhorando dessa forma a qualidade de vida dos pacientes com câncer. O suporte nutricional na verdade, funciona como uma arma terapêutica, a favor dos pacientes durante o tratamento antineoplásico (Mariette et al., 2012; Alshadwi et al., 2013).

1.3.1 Desnutrição no câncer gástrico

Alguns fatores estão envolvidos no desenvolvimento da desnutrição em pacientes com câncer, sobretudo os relacionados com o curso e a gravidade da doença e sua localização e os órgãos envolvidos, além das condições clínicas. E quando o câncer está presente no trato gastrointestinal, a desnutrição é mais visível (Brasil, 2013b).

Pacientes com câncer gástrico podem apresentar entre os principais sintomas, náuseas, vômitos, plenitude pós-prandial, epigastralgia, disfagia, obstrução mecânica, entre outros sintomas. Esses sintomas apresentados por esses pacientes, juntamente com a demanda calórica que pode estar presente, agregados com as substâncias produzidas pelo próprio tumor, podem levar a anorexia e conseqüentemente perda de peso (Waitzberg et al., 2006; Mariette et al., 2012; Brasil, 2013b). Ademais, o estômago é um órgão, que além de exercer

um papel de reservatório, onde o alimento começa a sofrer o processo de digestão, ele também modula a entrada do alimento no intestino delgado (Papini-Berto e Burini, 2001; Mariette et al., 2012).

Por todas essas razões, pacientes com câncer gástrico podem ter prejuízo na digestão de alimentos, levando a danos na absorção de nutrientes e conseqüentemente a desnutrição (Papini-Berto e Burini, 2001; Mariette et al., 2012).

Em um estudo realizado na Espanha, onde os pacientes foram nutricionalmente avaliados através da avaliação subjetiva global produzida pelo paciente (ASG-PPP), foi encontrado que 50% dos pacientes com câncer gástrico apresentavam perda de peso (Segura et al., 2005; Smiderle e Gallon, 2012; Brasil, 2013b).

Já segundo o Inquérito Brasileiro de Nutrição Oncológica, onde foram avaliados nutricionalmente 4.820 paciente com câncer através da ASG-PPP, foi encontrado que dentre os 127 pacientes com câncer gástrico do sexo masculino, 73 relataram perda de peso e dos 71 pacientes do sexo feminino, 44 relataram perda de peso, ou seja, já apresentavam algum grau de risco nutricional (Brasil, 2013b). Em outro estudo, onde foram avaliados pacientes com tumores sólidos e entre eles o câncer gástrico, foi encontrado uma média de percentual de perda de peso de 2,7% nesses pacientes (Loh et al., 2012).

Foi encontrado por GARTH et al. (2010), que o tempo de internação hospitalar foi significativamente maior em pacienrtes com grande perda de peso no período pré-operatório, em comparação aos que não apresentaram perda de peso no mesmo período e para essa avaliação de perda de peso foi utilizado à ferramenta avaliação subjetiva global (ASG). Pacientes com câncer gástrico que apresentam perda de peso maior que 10% têm a sobrevida afetada negativamente (Copland et al., 2007).

Em contrapartida, um estudo realizado com 1989 pacientes com câncer gástrico após a gastrectomia, onde foi avaliado o IMC desses pacientes no pré-operatório e um ano após a cirurgia, foi encontrado que os pacientes com IMC maior um ano após a cirurgia, têm melhor prognóstico e maior sobrevida livre da doença em comparação com aqueles com IMC maior no pré-operatório (Lee et al., 2016).

O agravamento do estado nutricional existente em pacientes com câncer gástrico, pode levar a maior risco de infecção, maiores índices de morbimortalidade, menor resposta ao tratamento antineoplásico e também afeta negativamente a qualidade de vida do paciente (Garófolo e Petrilli, 2006; Isidro e Lima, 2012; Mariette et al., 2012). À vista disso, a perda de peso presente em pacientes com câncer gástrico é considerada um fator de risco nutricional importante.

A *Performance Status* (PS) é um importante fator prognóstico para o paciente com câncer, e a sua piora, leva a uma pior tolerância desse paciente ao tratamento. O estado nutricional, assim como o estado psicológico do paciente, desempenham importante papel na melhora da PS, e conseqüentemente melhor desempenho do tratamento antineoplásico, pois pacientes desnutridos apresentam uma deteriorização da PS e um pior prognóstico (Tian et al., 2009).

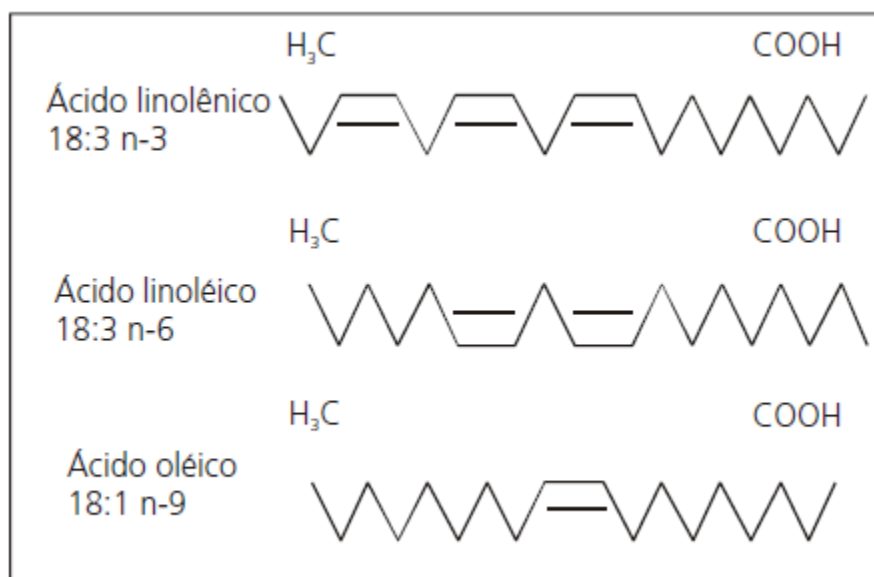
O sucesso do tratamento depende também do sucesso do aconselhamento nutricional em conjunto com as terapias anticâncer (Muliawati et al., 2012; Brasil, 2013b). Por esse motivo várias abordagens nutricionais vêm sendo utilizados para tentar corrigir esses déficits nutricionais presentes em pacientes com câncer (Garófolo e Petrilli, 2006). A formação continuada de profissionais nutricionistas, assim como, a criação de protocolos nutricionais, com o uso de suplementos nutricionais, podem ser importantes medidas para proporcionar maior benefício para os pacientes com câncer.

1.4 Ácido graxo ômega-3

Os lipídios são moléculas orgânicas constituídas por ácidos graxos, rica fonte de energia participa da membrana celular e podem modificar a resposta imune e inflamatória. Dessa forma os ácidos graxos constituem uma das unidades fundamentais dos lipídios (Casanova e Medeiros, 2011). Podem ser classificados, dentre outras formas, pelo número de átomos na cadeia carbônica, pela quantidade de duplas ligações (saturados, monoinsaturados e poli-insaturados) e pela localização da primeira dupla ligação a partir do radical metil. Os ácidos graxos saturados e monoinsaturados, podem ser sintetizados pelo organismo, porém os ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa não podem ser sintetizados pelo organismo, e, portanto, são considerados essenciais, e por isso devem ser obtidos por fontes dietéticas (Silva, 2006; Ratnayake e Galli, 2009; Casanova e Medeiros, 2011).

De acordo com a posição da dupla ligação, os ácidos graxos poli-insaturados, podem ser denominados de ômega-3 (dupla ligação na posição 3), ômega-6 (dupla ligação na posição 6) e ômega-9 (dupla ligação na posição 9), e são derivados respectivamente dos ácidos alfa-linolênico, linoleico e oleico (Casanova e Medeiros, 2011; Laviano et al., 2013). Sendo que apenas os dois primeiros são considerados essenciais (Garófolo e Petrilli, 2006). A estrutura dos ácidos graxos está descritas na figura 6.

Figura 6 – Estrutura dos ácidos graxos ômega-3, ômega-6 e ômega-9



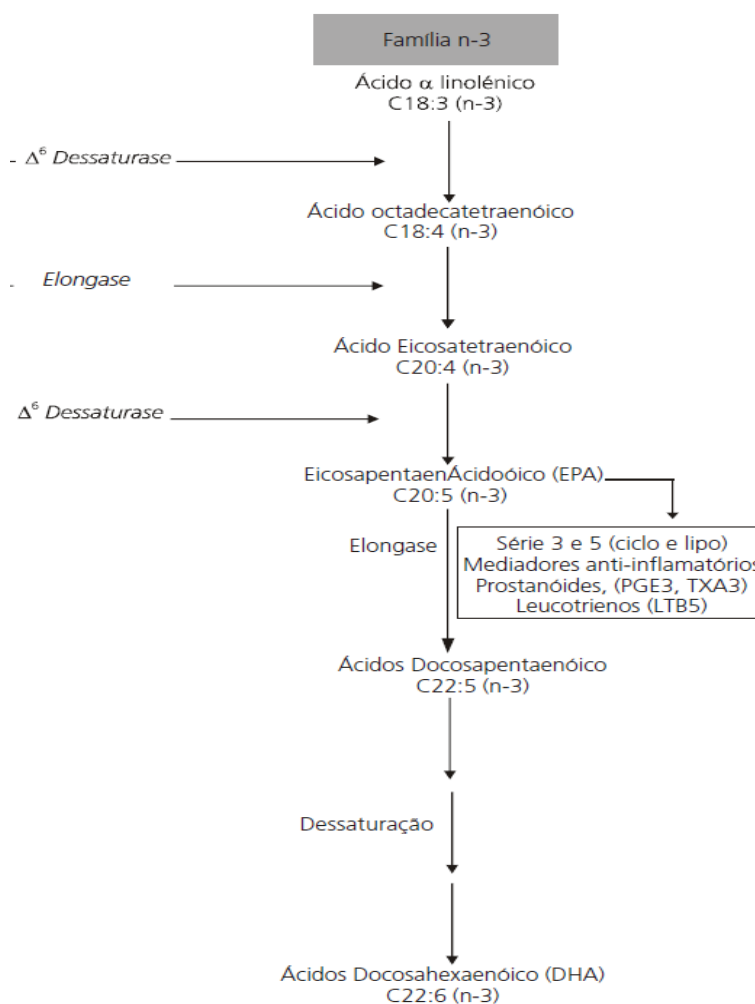
Fonte: Garófolo e Petrilli, 2006.

O ácido alfa-linolênico ou ômega-3 é um tipo de ácido graxo essencial, poli-insaturado, que por meio de reações de dessaturação origina o ácido eicosapentanóico (EPA) e o ácido docosaexaenoico (DHA). As principais fontes do ômega-3 são óleos de peixes e peixes de água fria e profunda, como salmão, cavala, arenque, sardinha, truta e atum (Barber et al., 2001; Jho et al., 2003; Carmo e Correia, 2009; Casanova e Medeiros, 2011; Laviano et al., 2013). A síntese do EPA e DHA está descrita na figura 7.

Os eicosanoides são metabólitos dos ácidos graxos e são essenciais na modulação da resposta inflamatória do organismo. Existem os eicosanoides da série par, que são considerados pró-inflamatórios e os da série ímpar, que são considerados anti-inflamatórios, além de ter ação proliferativa menor, portanto menos favorável ao desenvolvimento e crescimento de células cancerosas (Garófolo e Petrilli, 2006; Silva, 2006; Casanova e Medeiros, 2011; Laviano et al., 2013).

O EPA é precursor de eicosanóides da série ímpar, ou seja, com menor poder inflamatório. Já o DHA inibe a síntese e dificulta a ação dos eicosanoides da série par, aqueles com maior poder inflamatório (Casanova e Medeiros, 2011; Arends et al., 2017). Por esse motivo são considerados moduladores da resposta inflamatória exacerbada.

Figura 7 – Biossíntese do ácido graxo ômega-3



Fonte: Garófolo e Petrilli, 2006.

Efeitos colaterais relacionados à suplementação de ômega-3 em doses elevadas podem ser encontrados, entre eles aumento dos níveis de LDL-colesterol e piora do perfil glicêmico em diabéticos (Garófolo e Petrilli, 2006; EFSA, 2012). Por esse motivo suplementação à longo prazo de EPA/DHA de até 5g por dia pode ser considerada segura, pois parece não aumentar o risco de hemorragia espontânea, porém doses de 2-6g por dia de EPA/DHA e de 2g por dia de DHA, podem levar ao aumento da concentração de LDL-colesterol, porém sem levar a prejuízo no risco de doenças cardiovasculares (EFSA, 2012). Segundo ARENDS et al (2017), para evitar riscos de sangramentos espontâneos a dose de EPA e DHA combinados não deve passar de 5g ao dia, e o EPA sozinho não deve passar de 1,8g por dia.

A recomendação do uso do ômega-3 está bem estabelecida para algumas condições clínicas, como: dislipidemia, hipertensão arterial, doenças cardiovasculares. Entretanto, em

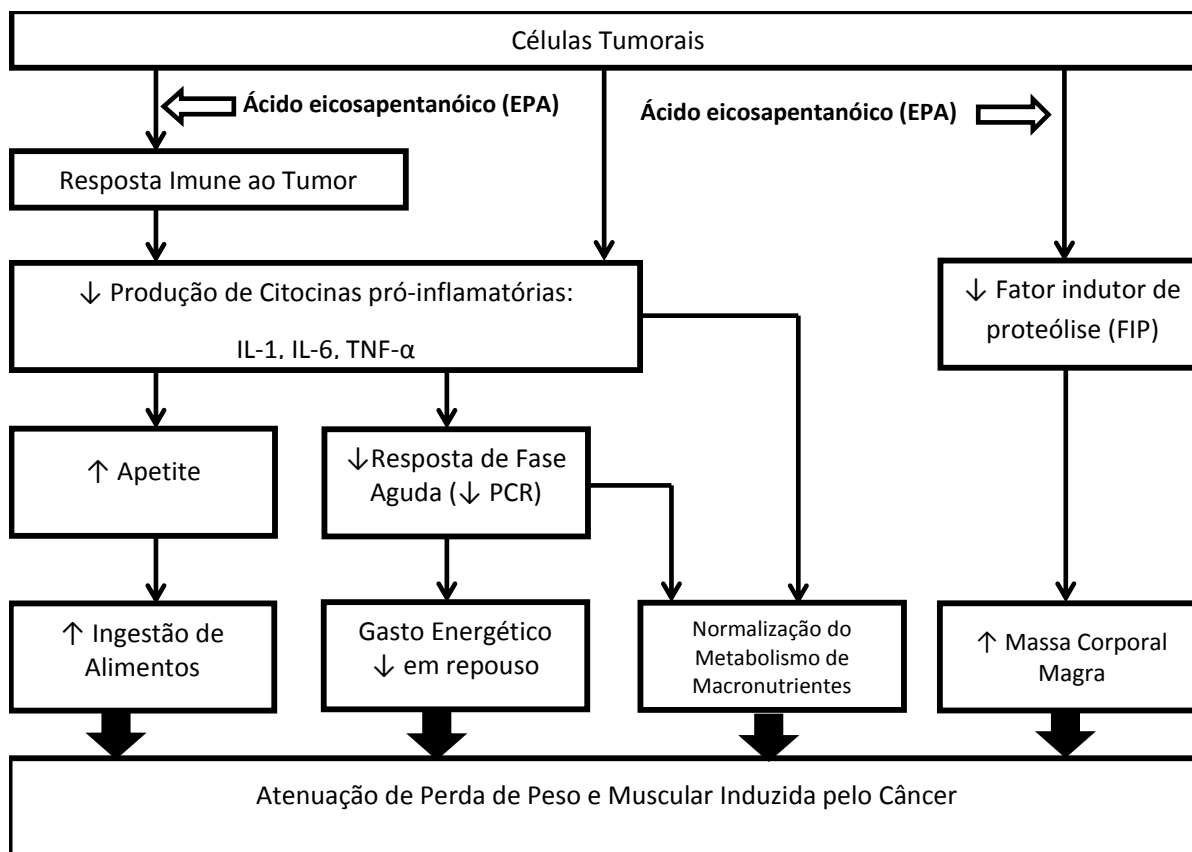
outras condições que podem ter benefício com seu uso ainda estão sendo amplamente estudadas, como é o caso de suas propriedades imunomoduladoras, anticaquéticas e antineoplásica (Garófolo e Petrilli, 2006).

Considerando o impacto da inflamação na progressão do câncer, que também pode promover utilização inadequada de substratos energéticos, uma dieta rica em ômega-3, principalmente pelo seu papel na regulação da inflamação sistêmica, pode ser benéfica para os pacientes com câncer (Garófolo e Petrilli, 2006; Laviano et al., 2013).

Estudos demonstraram que o EPA estabiliza o peso moderando algumas alterações metabólicas, como a redução da resposta inflamatória, pela diminuição da produção de citocinas pró-inflamatórias e redução da atividade do fator indutor de proteólise, e por isso são benéficos na prevenção e tratamento da caquexia do câncer (Barber et al., 2001; Silva, 2006; Fabian et al., 2015; Arends et al., 2017). O mecanismo de ação do EPA está demonstrado na figura 8.

Além disso, o ômega-3 também tem sido associado à redução do volume tumoral, melhora do peso corporal total, aumento na ação da insulina, assim como tem influência nos mecanismos envolvendo a resistência à insulina, aumento na síntese óxido nítrico e a concentração de acetilcolina no cérebro e proteção dos neurônios da ação tóxicas do TNF- α . Ademais outros mecanismos foram propostos para elucidar o papel do ômega-3 na carcinogênese, como: inibição da via ubiquitina-proteassoma (via de degradação proteica), influência na atividade do fator de transcrição nuclear, na expressão gênica e nas vias de tradução de sinais, levando a mudança do metabolismo celular, crescimento e diferenciação celular e no aumento ou diminuição de produção de radicais livres (Silva, 2006; Carmo e Correia, 2009).

Figura 8 - Mecanismo de ação do ácido eicosapentanoico (EPA)



Legenda: Interleucina 1 (IL-1); Interleucina 6 (IL-6); Fator de necrose tumoral (TNF); Proteína C reativa (PCR).
Fonte: Barber et al., 2001; Jho et al., 2003.

Como a perda de peso induzida por câncer é resultado da ingestão inadequada de calorias, Gasto Energético de Repouso (GER) aumentado e alteração de mediadores metabólicos, o tratamento pode ser bem sucedido quando essas alterações são enfrentadas, por isso a inclusão de um substrato metabolicamente ativo como o ômega-3 na dieta, é atualmente reconhecida como importante na modulação dessas alterações metabólicas presentes na caquexia (Muscaritoli et al., 2008; Carmo e Correia, 2009). O ômega-3 combate as alterações metabólicas relacionadas à perda de peso e massa magra induzida pelo tumor, seu uso em pacientes com câncer reduz a resposta inflamatória, atuando dessa forma na melhora do apetite e redução da degradação de massa muscular. Além disso, bloqueia a ação das substâncias produzidas pelo tumor e auxilia na resposta ao tratamento antineoplásico.

Os tumores indutores de caquexia produzem e liberam o PIF na circulação, que interage com a musculatura esquelética e induz a perda de massa corporal magra por mecanismos que envolvem a redução da síntese de proteínas e o aumento da degradação proteica (Lorite et al., 2001; Jho et al., 2003; Tisdale, 2003) A ligação do PIF nos receptores

na superfície das células da musculatura esquelética resulta na liberação do ácido araquidônico (AA) dos fosfolípidios das membranas, e este é metabolizado em prostaglandinas E2 (PGE2) e outros eicosanoides, que tem maior poder inflamatório. Com a ingestão de EPA, o conteúdo de AA da membrana celular é parcialmente substituído pelo EPA, reduzindo assim o potencial para a liberação dos mediadores eicosanoides de degradação de proteína.

Em um ensaio clínico randomizado, onde 18 pacientes receberam por 7 dias EPA (2,74g) e DHA (1,24g), cujo objetivo foi de avaliar o efeito do ômega-3 na síntese de PGE2 de células de pacientes com câncer no pós-operatório. Após a intervenção o grupo que recebeu óleo de peixe apresentou menor produção de PGE2, em relação ao controle. O que nos mostra o efeito benéfico do consumo de óleo de peixe na resposta inflamatória intensa (Garófolo e Petrilli, 2006).

Embora alguns estudos mostrem que a suplementação com ácido graxo ômega-3 modula a resposta imunológica (Kelley, 2001), em pacientes com câncer os ensaios clínicos mostraram atenuar a resposta inflamatória e melhorar o estado nutricional (Yu et al., 2017). Contudo, ainda não foram estabelecidas recomendações específicas para sua ingestão no que diz respeito à referida patologia (Vannice e Rasmussen, 2014).

No estudo realizado por MURPHY et al. (2011), foi avaliado o efeito da suplementação de óleo de peixe (2,2g EPA+500mg DHA/dia) em comparação à suplementação padrão, realizado em 40 pacientes com câncer de pulmão, onde foram avaliados a perda de peso, efeitos na musculatura esquelética e tecido adiposo desses pacientes. Após 6 semanas de intervenção, os pacientes do grupo de suplementação padrão apresentaram uma média de perda de peso de $2,3 \pm 0,9$ kg, enquanto que os pacientes do grupo com suplementação de óleo de peixe mantiveram seu peso, $0,5 \pm 1,0$ kg, $p=0,05$. A musculatura foi mantida ou aumentou em aproximadamente 69% dos pacientes do grupo com óleo de peixe em comparação com 29% dos pacientes no grupo padrão.

E no estudo realizado por WIGMORE et al. (2000), onde foram avaliados os efeitos da suplementação de EPA (1g/dia) em pessoas com perda de peso e câncer pancreático avançado e não estavam recebendo tratamento. Antes da suplementação essas pessoas apresentaram uma mediana de perda de peso de 2,0kg/mês e perda de 13% em média do peso corporal habitual. Após um mês de suplementação com EPA, os participantes do estudo apresentaram um ganho mediano de peso de 0,5 kg/mês, e a porcentagem de pessoas com a PCR elevada não aumentou.

Porém segundo VAN DER MEIJ et al. (2011), vários ensaios clínicos com ômega-3 demonstraram seu efeito benéfico no ganho de peso corporal, porém não na massa magra. Já no trabalho realizado por MURPHY et al. (2011), os pacientes que tinham maiores concentrações plasmáticas de EPA, foram aqueles que tiveram maior ganho de massa magra.

Em um estudo realizado em 124 pacientes com câncer gástrico, foi avaliado além de taxa de mortalidade cirúrgica, o ganho de peso desses pacientes após a cirurgia. Os pacientes foram divididos em grupo com suplemento padrão e grupo com suplemento enriquecido com ômega-3 (2,2g EPA/dia). Receberam suplemento por 7 dias antes da cirurgia e 21 dias após a cirurgia, e a perda de peso em ambos os grupos após um mês e três meses após a cirurgia foi semelhante, sem significância estatística (Ida et al., 2017).

Em outro estudo, 195 pacientes com câncer esôfago/gástrico foram alocados aleatoriamente em três grupos (controle (sem suplementação), intervenção com ômega-3 e intervenção sem ômega-3). Os pacientes dos grupos intervenção receberam suplementação 7 dias antes da cirurgia e 7 dias após. Após a suplementação o grupo que recebeu ômega-3 tinham maiores concentrações de EPA/DHA nas membranas dos linfócitos, com significância estatística, além das taxas de complicações terem sido menores nesse mesmo grupo (Sultan et al., 2012).

Já em um estudo realizado com suplementação via venosa, 48 pacientes foram separados em dois grupos aleatoriamente (grupo controle e intervenção). Onde o grupo intervenção recebeu nutrição parenteral com suplementação de óleo de peixe e o controle de óleo de soja. Não houve diferença significativa dos grupos em relação ao ganho de peso, porém no grupo intervenção foi observada redução significativa nos marcadores inflamatórios ($p < 0,01$) (Wei et al., 2014).

No estudo de RYAN et al. (2009), realizado em pacientes com câncer esofágico, 53 pacientes foram alocados em dois grupos: padrão e intervenção com EPA. Ambos os grupos receberam suplementação 5 dias antes da cirurgia e 21 dias após. Foi observado que o grupo intervenção manteve sua composição corporal, além de uma resposta atenuada em relação aos níveis de TNF- α , enquanto no grupo padrão houve redução estatisticamente significativa de massa gorda.

A suplementação com ácidos graxos ômega-3 é uma das terapias que têm sido propostas na tentativa de reverter o catabolismo observado em uma grande porcentagem de pacientes com câncer e caquexia, por meio da atenuação da resposta inflamatória. Essa suplementação ajuda a reduzir a formação de citocinas pró-inflamatórias, favorecendo a tolerância metabólica dos substratos energéticos e atenuando o catabolismo proteico, com o

intuído de melhorar o prognóstico de pacientes com câncer (Paccagnella et al., 2011). De acordo com AUGUST E HUHMANN (2009); ARENDS et al. (2017), devido ao efeito anti-inflamatório do ômega-3, a suplementação diária com 2g de EPA pode ajudar a estabilizar a perda de peso não intencional em pacientes com câncer. Porém ARENDS et al. (2017), alerta da necessidade de pesquisas quanto ao efeito de ácidos graxos ômega-3 em relação à composição corporal em pacientes com câncer passando por tratamento antineoplásico.

O estudo de MAUSKOPF et al (2012), mostrou que a intervenção nutricional, realizada de forma eficaz, no pré-tratamento em pacientes oncológicos é benéfica, reduzindo custos hospitalares, perda de seguimento no tratamento, infecção pós-operatória e o tempo de internação hospitalar, através do aumento da imunidade dos pacientes. Os suplementos nutricionais associados ao aconselhamento dietético são indicados para aumentar a ingestão dietética e prevenir perda de peso associada à terapia antineoplásica (August e Huhmann, 2009).

Diante disso, e considerando a carência de estudos sobre suplementação nutricional com ácido graxo ômega-3 em pacientes com câncer gástrico, durante o tratamento antineoplásico, mostra-se relevante o presente estudo.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Avaliar o efeito da intervenção nutricional no pré-tratamento antineoplásico, com suplementos contendo ácido graxo ômega-3, no estado nutricional, no perfil inflamatório e imune de pacientes com câncer gástrico.

2.2 Objetivos específicos

- Comparar o perfil nutricional de pacientes com câncer gástrico, utilizando parâmetros subjetivos e objetivos, antes e após suplementação nutricional com ou sem ácidos graxos ômega-3.
- Comparar o percentual de células T e citocinas inflamatórias de pacientes com câncer gástrico, antes e após suplementação nutricional com ou sem ácidos graxos ômega-3.

3 MÉTODO

3.1 Critérios de seleção

3.1.1 Casuística

Foi desenvolvido um estudo randomizado, aberto e controlado, com intervenção, em pacientes provenientes do ambulatório de Nutrição do HCI/INCA. Os pacientes foram admitidos no estudo tendo atendido todos os critérios de inclusão e nenhum dos critérios de exclusão.

3.1.2 Critérios de inclusão

- Pacientes com adenocarcinoma gástrico;
- Pacientes em pré-tratamento (quimioterapia/radioterapia/cirurgia);
- Pacientes do gênero feminino ou masculino com idade entre 40 e 65 anos;
- Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A).

3.1.3 Critérios de exclusão

- Pacientes com Doença Hepática Crônica (CHILD-PUGH B e C); Portadores do Vírus HIV/Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS); Insuficiência Cardíaca Congestiva Grave (Classe III e IV); Doença Renal Crônica (taxa de filtração glomerular < 60ml/minuto); Diabetes Mellitus.
- Pacientes em tratamento quimioterápico ou radioterápico já iniciado;
- Pacientes com outro diagnóstico de câncer nos últimos 5 anos;

- Pacientes com foco de infecção ou doença inflamatória;
- Pacientes que se recusarem a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participação no estudo.

4 DESENHO DO ESTUDO

A partir do atendimento dos pacientes no ambulatório de Nutrição do Hospital do Câncer I do INCA, os pacientes que cumpriram os critérios de inclusão e não cumpriram os critérios de exclusão, e que aceitaram participar do estudo assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido no primeiro atendimento na nutrição, passaram por uma anamnese para levantamento da história clínica, presença de tabagismo, nível de atividade física e outros dados como *Performance Status* e estadiamento da doença foram coletados do prontuário físico ou eletrônico. Além disso, tiveram seu estado nutricional inicial avaliado, através de dados antropométricos, como peso, altura, circunferência do braço (CB), prega cutânea tricipital (PCT), circunferência muscular do braço (CMB), área muscular do braço (AMB), índice de massa muscular esquelética (IMME) e bioimpedância elétrica (BIA).

Ainda no primeiro atendimento, foi coletada uma amostra de sangue para avaliação do estado nutricional (albumina e pré-albumina), avaliação do perfil inflamatório através das concentrações séricas de IL-6 e proteína C reativa, avaliação do perfil imune, pela quantificação de células T e seus marcadores CD3, CD4 e CD8. Nesse momento, o estado nutricional foi avaliado pela avaliação subjetiva global produzida pelo paciente (ASG-PPP) (Anexo A) e classificados em A (bem nutrido), B (desnutrido moderadamente ou risco nutricional) ou C (desnutridos gravemente). Todos os dados foram anotados em uma ficha de triagem (fase inicial) que está descrita no Apêndice B.

Foram incluídos todos os pacientes portadores de câncer gástrico (adenocarcinoma), com qualquer estadiamento, que atenderam aos critérios de inclusão, encaminhados ao ambulatório de Nutrição do Hospital do Câncer I, durante o período de Julho de 2015 e Julho de 2017.

Após a caracterização do estado nutricional, perfil inflamatório e imune, os pacientes receberam suplementação de fórmula padrão, sem ômega-3 (Novasource® GI Control) (Anexo B-Tabela I), ou suplementação de fórmula enriquecida com ômega-3 (Prosure®) (Anexo C-Tabela II), fracionados em 2 etapas de 220ml (suplemento líquido pronto para uso, com ômega-3) e duas etapas de 200ml (suplemento líquido-fórmula padrão pronto para uso, sem ômega-3) por dia, somando um adicional de 560kcal e 29g proteína/dia e 600kcal e 24g proteína/dia, respectivamente. O uso do suplemento nutricional poderia ser por via oral ou via enteral, no período de 30 dias, que corresponde ao tempo médio de atendimento ambulatorial pré-tratamento antineoplásico. A diferença de 40 kcal e de 5g de

proteína, entre o valor calórico e proteico dos suplementos não é considerada significativa, portanto não influenciará nos resultados do estudo. A randomização dos pacientes nos grupos foi realizada de forma aleatória.

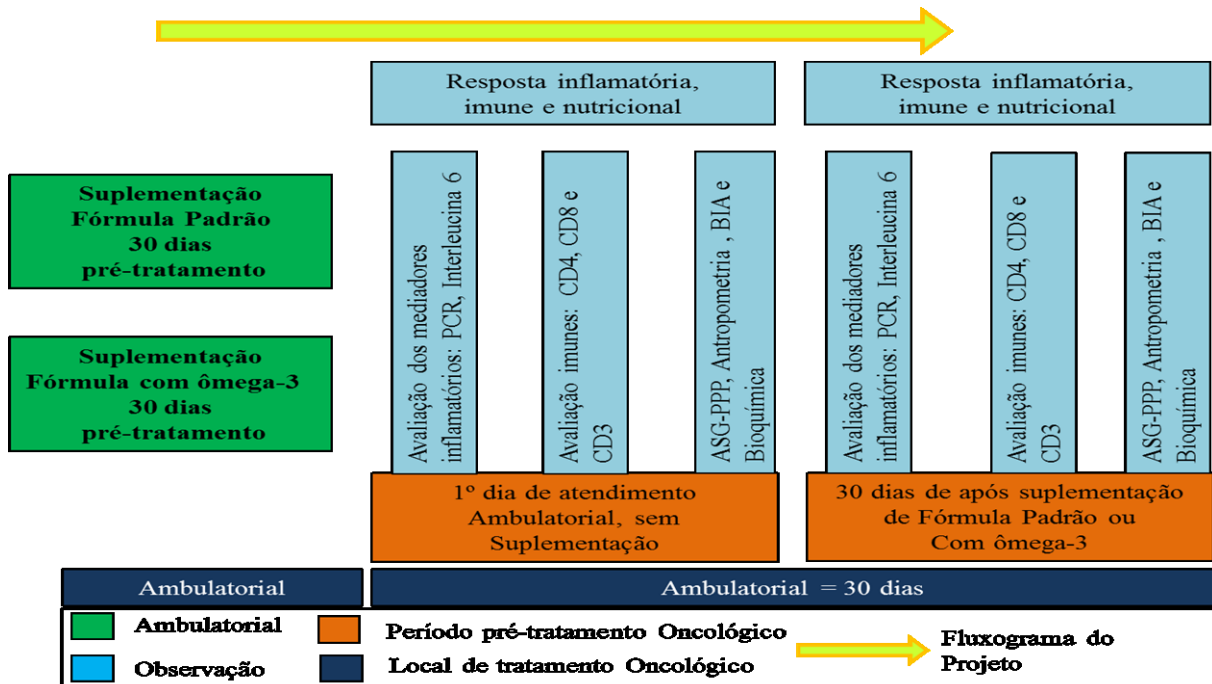
Trinta dias após a suplementação nutricional de fórmula padrão ou com ômega-3, ou seja, 30 dias após a primeira consulta, estes pacientes tiveram seu estado nutricional avaliado, através de dados antropométricos, como peso, altura, circunferência do braço, prega cutânea tricipital, circunferência muscular do braço, área muscular do braço e índice de massa muscular esquelética e BIA. Foi coletada uma nova amostra de sangue, onde foram analisados o estado nutricional, perfil inflamatório e perfil imune, através dos mesmos parâmetros citados acima. Além disso, foi realizada uma nova ASG-PPP. Todos os dados foram anotados em uma ficha específica, após suplementação que está descrita no Apêndice C.

A metodologia descrita pode ser observada no fluxograma de coleta, na figura 9.

De acordo com cálculo amostral, baseado em uma população média de 372 pacientes matriculados com câncer gástrico e submetidos a tratamento antineoplásico no HCI/INCA no ano de 2013, considerando um erro amostral de 5% e um nível de confiança de 95%, o número total de pacientes para o presente estudo deveria ser de 106, com 53 pacientes em cada grupo. Cujo desfecho primário considerado foi ganho de peso e os desfechos secundários foram ganho de massa magra e redução de citocinas pró-inflamatórias.

A alocação dos pacientes nos grupos com fórmula padrão e no grupo com fórmula enriquecida com ômega-3 foi de forma aleatória, ou seja, o primeiro paciente que se encaixou nos critérios de inclusão e aceitou participar do estudo, fez parte do grupo que recebeu fórmula com ômega-3 e o seguinte fez parte do grupo que recebeu fórmula padrão, e assim sucessivamente.

Figura 9 – Fluxograma de coleta



Fonte: A autora, 2017.

4.1 Métodos

4.1.1 Avaliação clínica e estado nutricional

Na história clínica foram coletados dados de prontuário eletrônico e físico como: idade, sexo, estadiamento, *Performance Status* (PS), outras doenças associadas, tabagismo, atividade física e história familiar de câncer. O PS de Zubrod que tem a função de mensurar a capacidade funcional, levando em conta a qualidade de vida do paciente a partir da evolução da capacidade do paciente na realização das atividades da vida diária. A classificação do PS 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).

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 avaliação do estado nutricional foi realizada utilizando a ASG-PPP, medidas antropométricas, BIA e dosagem de proteínas plasmáticas (albumina, pré-albumina e proteína C reativa).

4.1.2 Avaliação subjetiva global produzida pelo paciente

Desenvolvida por OTTERY (1994), a avaliação subjetiva global produzida pelo paciente é uma adaptação da ASG criada por Detsky para pacientes oncológicos. A ASG-PPP foi traduzida de forma literária e validada para uso no Brasil por GONZALEZ et al. (2010). Essa avaliação utiliza escores com o objetivo de rastrear melhor o estado nutricional desta população (Mota et al., 2009). Trata-se de um questionário autoaplicativo, dividido em duas partes.

A primeira parte é respondida pelo paciente, relacionando perda de peso, alteração da ingestão alimentar, sintomas gastrintestinais, além de alterações da capacidade funcional. A segunda parte é realizada por um profissional previamente treinado onde neste momento 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 grave.

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

4.1.3 Peso e altura

Para avaliação antropométrica foram aferidos: o peso corporal, com a utilização de balança digital de precisão (Filizola®), com capacidade máxima de 150kg, 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.

A modificação do peso de cada grupo foi calculada através da diferença entre o peso após suplementação e o peso inicial. Para cálculo do ganho de peso (GP), foram excluídos os pacientes que perderam peso em ambos os grupos.

4.1.4 Índice de massa corporal

O Índice de Massa Corporal é calculado pela fórmula do peso (kg) dividido pelo quadrado da altura (m).

O estado nutricional foi determinado pelo IMC segundo a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS, 2000), onde os adultos (20 a 59anos) foram classificados como desnutridos grau III os pacientes com $IMC < 16 \text{ Kg/m}^2$, desnutridos grau II os pacientes com IMC entre 16 e $16,9 \text{ Kg/m}^2$, desnutridos grau I os pacientes com IMC entre 17 e $18,49 \text{ Kg/m}^2$, eutróficos os pacientes 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 $40,0 \text{ Kg/m}^2$.

Já os idosos (60 a 65anos) tiveram seu estado nutricional determinado pelo IMC segundo classificação da Organização Pan-americana de Saúde (OPAS, 2001), onde serão classificados como baixo peso os pacientes com $IMC \leq 23 \text{ Kg/m}^2$, peso normal os pacientes com IMC entre 23 e 28 Kg/m^2 , pré-obesidade os pacientes com IMC entre 28 e 30 Kg/m^2 e obesos os pacientes com $IMC > 30 \text{ Kg/m}^2$.

4.1.5 Circunferência do braço, prega cutânea tricipital, circunferência muscular do braço, área muscular do braço e índice de massa magra esquelética

A circunferência do braço foi realizada com uma fita métrica inextensível no ponto médio entre o acrômio da escápula e o olecrano 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 do 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 realizada no centímetro mais próximo.

A prega cutânea tricipital foi medida utilizando o adipômetro do tipo Lange Skinfold Caliper (Cambridge Scientific Industries Inc.), que mantém pressão constante de 10 g/mm². As medidas foram realizadas no braço não dominante seguindo a padronização de DURNIN E RAHAMAN (1967).

A Circunferência Muscular do Braço foi obtida por meio da equação proposta por (Frisancho, 1981): $CMB (cm) = CB (cm) - \pi PCT (mm)$.

Os dados coletados de CB, PCT e CMB foram analisados por percentil, segundo FRISANCHO (1981; 1990).

A área muscular do braço foi realizada para avaliar a massa muscular dos pacientes, corrigindo a massa óssea, e foi obtida através da equação proposta por (Frisancho, 1990): $AMB (cm^2) = [CB (cm) - \pi \times (PCT (mm) / 10)]^2 / 4 \times \pi$.

Para melhor comparação entre os pacientes, a massa muscular foi corrigida pelo peso, altura, sexo e idade, e por isso foi realizado o cálculo do índice de massa muscular esquelética (IMME), através de dados obtidos da avaliação realizada pela bioimpedância elétrica (BIA). Que foi obtido através da equação proposta por JANSSEN et al. (2000): $MME (massa muscular esquelética) = (((altura^2 (m) / resistência \times 0,401) + (sexo (*) \times 3,825) + (idade \times (-0,071))) + 5,102)$. O $IMME (Kg/m^2) = MME/altura^2(m)$. Sendo utilizado no item sexo (*) dessa equação: 1 para homens e 0 para mulheres.

E para fins de classificação da massa muscular, foi utilizado o ponto de corte para sarcopenia de < 6,76 Kg/m² para mulheres e de < 10,76 Kg/m² para homens segundo JANSSEN et al. (2000).

4.1.6 Coleta de sangue

Os pacientes estavam em jejum de 8 horas para que o sangue fosse coletado após punção de veia periférica em dois tubos, um contendo EDTA e outro sem aditivo ou soro gel com 5 ml/cada. O sangue foi coletado no Banco de Coleta do HCI/INCA por um profissional responsável pela coleta. Após a coleta este sangue foi levado para o Laboratório do Setor de Patologia Clínica do HCI/INCA. No tubo de sangue sem aditivo, o sangue foi processado e separado o soro do plasma. O soro foi utilizado para a análise das proteínas plasmáticas. O soro necessário para dosagem de citocinas foi aliqotado em 2 tubos tipo eppendorf com até 1ml em cada e foram congelados a -80°C no Laboratório de Patologia Clínica do HCI/INCA. O tubo de sangue com EDTA, que foi utilizado para análise do perfil imune, foi transportado em recipiente térmico próprio com gelo para o Laboratório da Divisão de Biologia Celular do INCA. No momento da análise os tubos tipo eppendorf congelados, foram também transportados em recipiente término próprio com gelo para o Laboratório da Divisão de Biologia Celular do INCA, onde foram utilizados para análise do perfil inflamatório.

4.1.7 Dosagem de proteínas plasmáticas

As dosagens de proteínas plasmáticas foram realizadas no Laboratório do setor de Patologia Clínica do INCA e foram dosadas as proteínas plasmáticas albumina, pré-albumina e proteína C reativa ultrasensível (PCR-US). O sangue foi 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. Os parâmetros de normalidade das proteínas plasmáticas que foram utilizados são: Proteína C reativa: <0,5 mg/dL; Pré-albumina: 2-4 mg/dL e Albumina: 3,5-5,0 g/dL, seguindo a padronização do INCA.

4.1.8 Avaliação da resposta imune

No dia da coleta o tubo de sangue com EDTA foi transportado em recipiente térmico próprio com gelo para o Laboratório da Divisão de Biologia Celular do INCA.

A avaliação da resposta imune foi realizada através do hemograma, contagem linfocitária total, quantificação de células T, CD3, CD4, CD8.

As amostras de sangue periférico foram processadas a fresco na concentração de 1×10^6 células/ml e incubadas à temperatura ambiente protegida da luz com anticorpos monoclonais. Em seguida foram hemolisadas com solução comercial (FACS lysing – Beckman&Dickson - BD), incubadas à temperatura ambiente e protegidas da luz, 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%. Após este processo as amostras foram adquiridas por citometria de fluxo, através do software Cell-Quest e posteriormente foi quantificado o perfil imune destes pacientes através do software Infinicity.

4.1.9 Avaliação da resposta inflamatória

No dia da análise, o soro congelado foi transportado em recipiente térmico próprio com gelo para o Laboratório da Divisão de Biologia Celular do INCA.

A avaliação da resposta inflamatória foi realizada através da avaliação da citocina IL-6. A citocina foi avaliada pela técnica de Elisa (BD OptEIA) no Leitor de Elisa Spectra Max 190 (Molecular Devices Brasil) e leitura em espectrofotômetro marca Softmax pro 4.3 LS (Life Sciences Edition) Molecular Devices 2002, com comprimento de onda de 450nm.

4.1.10 Bioimpedância elétrica (BIA)

Foi utilizado um aparelho de BIA tetrapolar Biodynamics Model 450. Os pacientes estavam em jejum de pelo menos 2 horas, com bexiga vazia (Holt et al., 1994), deitados em

decúbito dorsal com os braços relaxados ao longo do corpo sem tocá-lo e com as pernas esticadas e separadas, evitando encostar as mãos no tronco (Guglielmi et al., 1991).

A análise da BIA foi realizada colocando quatro pequenos eletrodos na mão e no pé direito do paciente deitado, onde foi medida a resistência e a reactância elétrica a 50hz, através de eletrodos posicionados na superfície anterior do pé na extremidade distal do segundo metatarso e na superfície posterior da extremidade distal da mão no terceiro metacarpo (Guglielmi *et al.*, 1991; Holt *et al.*, 1994).

A partir dos dados de resistência e reactância paralelas e, combinadas com a altura, massa corporal e gênero, possibilitarão o cálculo de compartimentos corporais, tais como: água corporal total, água intra e extracelular massa corporal total, massa extracelular, gordura corporal e ângulo de fase (Holt et al., 1994).

A composição corporal foi calculada segundo a equação de KUSHNER E SCHOELLER (1986), que considera para cálculo da água corporal total (ACT) a seguinte fórmula: $ACT = 0,69 \times altura^2/resistência_{50} + 0,8$ e a massa livre de gordura (MLG) = $ACT/0,732$.

O ângulo de fase (AF), derivado da razão entre as medidas diretas de resistência e reactância (Barbosa-Silva et al., 2005), foi calculado diretamente a partir da resistência e da reactância através da equação: $AF = \text{arco tangente da reactância} \times 180^\circ/\pi$.

4.2 Questões éticas

Este projeto de pesquisa **Impacto da Suplementação com Ômega-3 no Estado Nutricional, Perfil Imunológico e Inflamatório de Pacientes com Câncer Gástrico**, foi aprovado no CEP/INCA no dia 15/06/2015 sob o número 1.077.427. Foi aprovado na ReBEC (Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos) sob o número RBR-74s6yx, no dia 01/07/2015.

Os voluntários foram esclarecidos dos procedimentos experimentais e das possíveis reações alérgicas ou intolerâncias que poderiam existir no consumo dos suplementos nutricionais, como quando os suplementos nutricionais forem consumidos por via oral, poderiam causar enjoos em alguns pacientes que tivessem sensibilidade ao gosto doce. Quando consumidos pela sonda com uma velocidade rápida de gotejamento, poderiam ocasionar dor abdominal e diarreia, conforme determinações institucionais e a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares para pesquisa envolvendo

seres humanos. Antes de qualquer procedimento, as pacientes leram, tiraram dúvidas e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Os exames complementares para realização completa da metodologia do estudo foram considerados não invasivos, sem potencial para complicações.

4.3 Orientação dietética e suplementação nutricional

Os pacientes receberam orientações dietéticas de dieta hipolipídica com a consistência de acordo com a tolerância de cada paciente, de acordo com suas necessidades nutricionais e receita da suplementação nutricional, que foi retirada no Setor de Farmácia ambulatorial do INCA/HCI.

Foram utilizados dois tipos de suplementos nutricionais poliméricos: com ácido graxo ômega-3 (fórmula enriquecida) ou sem ácido graxo ômega-3 (fórmula padrão). A forma de apresentação foi líquida de 220ml ou de 200ml. O uso do suplemento poderia ter sido realizado por via oral ou via enteral, duas vezes ao dia, no período de 30 dias consecutivos. Ambos os suplementos nutricionais são prontos para uso.

Os pacientes que fizeram uso do suplemento por via oral foram orientados a ingerir o suplemento fracionado em duas etapas puro, gelado ou liquidificado com alguma fruta, e os pacientes que fizeram uso do suplemento por via enteral foram orientados a fazer as duas unidades do suplemento em uma única etapa da dieta via cateter naso entérico.

Os pacientes que não tolerassem o uso de suplementação nutricional, ou que não utilizaram o suplemento na quantidade prescrita, ou seja, adesão à suplementação inferior a 80% da quantidade prescrita foram descontinuados do estudo.

4.4 Monitoramento do uso da suplementação nutricional

A nutricionista responsável pela pesquisa realizou o monitoramento do uso da suplementação nutricional por meio de um recordatório alimentar de 24h, uma vez por semana, via contato telefônico. O recordatório alimentar de 24h é um método retrospectivo de avaliação dietética, no qual o paciente relata os alimentos consumidos durante as últimas 24h. A tabela de composição alimentar utilizada para o cálculo da análise alimentar de 24h foi a TACO 2011-4ª edição (Tabela Brasileira de Composição de Alimentos), caso não fosse encontrado algum alimento na respectiva tabela, foi utilizado a composição nutricional contidos nas embalagens dos alimentos. Foi usado o programa Excel para fazer o cálculo total de calorias e proteínas diárias. Para avaliação da ingestão alimentar (kcal e proteína), não foi somado ao total, a quantidade de caloria e proteína dos suplementos, somente alimentos.

No Além disso, foi solicitado ao paciente que trouxesse na segunda consulta as garrafinhas ou caixinhas dos suplementos que não foram utilizados e também as garrafinhas ou caixinhas vazias dos suplementos utilizados. Os dados foram anotados em uma ficha (Apêndice D).

4.5 Análise estatística

A randomização dos pacientes nos grupos com fórmula padrão e no grupo com fórmula enriquecida com ômega-3 foi de forma aleatória, ou seja, o primeiro paciente que se encaixou nos critérios de inclusão e aceitou participar do estudo, fez parte do grupo que recebeu fórmula com ômega-3 e o seguinte fez parte do grupo que recebeu fórmula padrão, e assim sucessivamente.

A análise estatística dos dados foi realizada por meio do Programa SPSS 17.0 (Statistical Package for the Social Sciences).

Na descrição da amostra, os dados foram expressos em mediana e intervalo interquartil para variáveis numéricas e percentuais para as variáveis qualitativas. Foram calculadas as medidas de tendência central e de dispersão das variáveis contínuas. O teste de aderência à curva normal Kolmogorov-Smirnov foi aplicado visando avaliar a normalidade da curva de distribuição das variáveis contínuas.

A associação das variáveis classificatórias entre os grupos foi realizada com teste Qui-quadrado. As variáveis contínuas com distribuição normal foram avaliadas por meio do Teste T de student para amostras independentes. E as sem distribuição normal foram comparadas por meio do Teste de Mann-Whitney U ou Wilcoxon. As correlações não paramétricas foram testadas por meio do coeficiente de correlação de Spearman.

Após a análise do coeficiente de Spearman os mesmos foram classificados em: de 0 a 0,30 indica fraca correlação, de 0,30 a 0,70 indica correlação moderada e acima de 0,70 indica uma forte correlação. Foram consideradas apenas as correlações acima de 0,30.

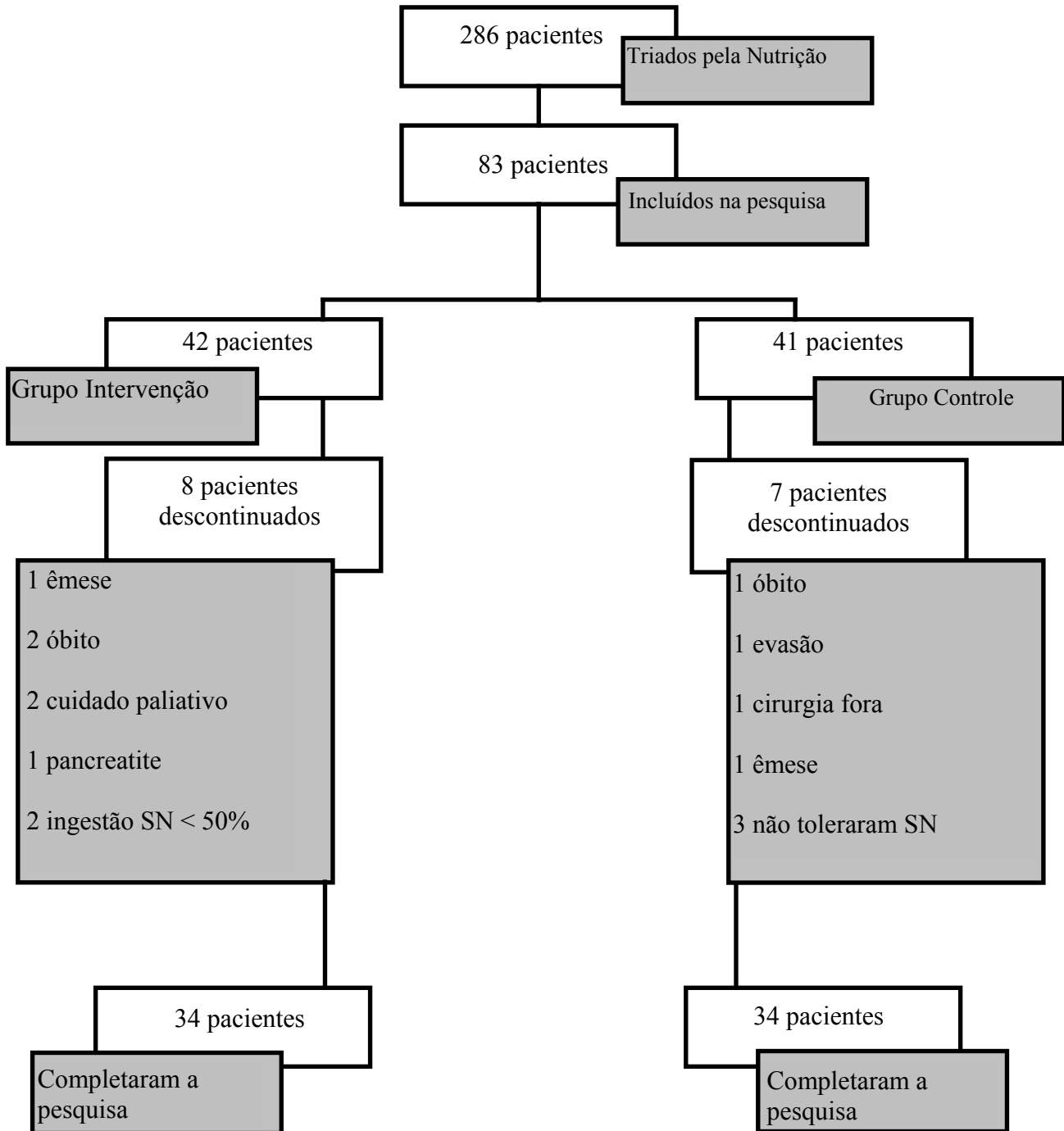
Para todos os dados estatísticos foi adotado o nível de significância de 5%.

5 RESULTADOS

5.1 Triagem

A coleta de dados teve início no mês de Julho de 2015 e o seu término foi em Julho de 2017. Nesse período de julho de 2015 à Julho de 2017, foram encaminhados para o ambulatório do serviço de nutrição, 286 pacientes com câncer gástrico (adenocarcinoma), nas suas diferentes localizações e estágios da doença. Todos esses pacientes foram triados pelo ambulatório de nutrição e foram avaliados os critérios de inclusão e os critérios de exclusão da pesquisa. Foram incluídos no estudo em total de 83 pacientes. Os demais pacientes não foram incluídos no estudo por não atenderem os critérios de elegibilidade, como idade (43% dos casos), doença neoplásica pré-existente (11% dos casos), ou por já serem encaminhados no momento da primeira consulta para o cuidado paliativo (30% dos casos). A triagem e randomização dos pacientes estão descritas no fluxograma 1 abaixo:

Fluxograma 1 – Pacientes matriculados e triados pela nutrição



Fonte: A autora, 2017.

Dos pacientes que seguiram na pesquisa, 20,3% da amostra apresentou sintomas adversos (náuseas, diarreia, plenitude gástrica e constipação), sendo 17% do grupo controle.

Porém, deram continuidade ao tratamento e alcançaram mais de 80% de aceitação da suplementação.

5.2 Perfil dos pacientes

Dentre os 68 pacientes que completaram o estudo, 64,7% eram do sexo masculino, sendo 55,9% destes eram adultos, com mediana de idade de 58 anos em ambos os grupos e 53% dos pacientes encontravam-se no estágio mais avançado da doença (estadiamento III e IV) no momento do início da pesquisa. Em relação à atividade física 89,7% dos pacientes não praticavam nenhuma atividade, sendo considerados sedentários. Não eram tabagistas 73,5% dos pacientes e 97,1% não eram etilistas. História familiar de câncer foi relatada em 67,6% dos pacientes, enquanto 23,5% apresentavam hipertensão arterial sistêmica. No que se refere ao peso, os pacientes apresentaram mediana de 4,0% perda de peso no grupo intervenção e de 7,6% no grupo controle, sem diferença estatística entre eles.

Em relação à avaliação nutricional inicial realizada através da ASG-PPP, 72,1% dos pacientes apresentavam risco nutricional ou algum grau de desnutrição. Já em relação a via de uso do suplemento nutricional, dos 68 pacientes, 50 fizeram uso do suplemento por via oral e 18 por via enteral (cateter naso entérico). Desses 68 pacientes, 34 foram randomizados para o grupo que recebeu suplementação nutricional com ômega-3 e 34 foram randomizados para o grupo que recebeu suplementação nutricional sem ômega-3. A caracterização dos pacientes na fase inicial está descrita na tabela 1.

Os resultados serão apresentados em números relativos (frequência) e em números absolutos (mediana e intervalo interquartil).

Tabela 1 - Caracterização dos pacientes na fase inicial

	Fase Inicial (n = 68) %
Sexo	
Masculino	64,7
Feminino	35,3
Grupo Etário	
Adulto	55,9
Idoso	44,1
Performance Status	
0	47,1
1	42,6
2	4,4
Sem Informação	5,9
Estadiamento	
I	4,4
II	25,0
III	45,6
IV	7,4
Sem estadiamento	17,6
Atividade Física	
Sim	10,3
Não	89,7
Tabagismo	
Sim	26,5
Não	73,5
Etilismo	
Sim	2,9
Não	97,1
História Familiar de Câncer	
Sim	67,6
Não	32,4
HAS	
Sim	23,5
Não	76,5
ASG-PPP Classificação	
A	27,9
B	61,8
C	10,3
Grupos	
Intervenção (com ômega-3)	50,0
Controle (sem ômega-3)	50,0

Legenda: ASG-PPP: Avaliação subjetiva global produzida pelo paciente; HAS: Hipertensão arterial sistêmica.

Fonte: A autora, 2017

A tabela 2 descreve as características na fase inicial dos diferentes grupos: grupo intervenção (com suplementação nutricional com ômega-3) e grupo controle (com suplementação nutricional sem ômega-3-fórmula padrão).

Tabela 2 - Características e parâmetros nutricionais, bioquímicos, inflamatórios e imunes dos dois grupos na fase inicial

	Grupo Intervenção Fase Inicial (n=34)	Grupo Controle Fase Inicial (n=34)	Valor de <i>p</i>
Idade (anos)	58 (46,7-60,5)	58 (48,7-62,0)	0,717
Peso (Kg)	63,5 (58,1-69,8)	66,1 (51,7-75,4)	0,512
Escore ASG-PPP	10,5 (5,0-15,0)	8,5 (5,0-12,0)	0,431
IMC (Kg/m²)	24,2 (20,4-26,3)	22,8 (20,1-28,3)	0,980
PCT (mm)	13,0 (8,0-20,0)	14,5 (7,0-19,2)	0,995
CMB (cm)	23,9 (22,0-25,4)	24,0 (22,2-26,2)	0,742
IMME (Kg/m²)	8,9 (7,9-10,2)	9,7 (7,7-10,9)	0,413
AMB (cm²)	45,7 (38,0-51,5)	45,7 (38,9-54,4)	0,811
% PP	4,0 (0,0-10,9)	7,6 (0,0-11,3)	0,673
Albumina (g/dL)	4,3 (3,8-4,6)	4,4 (4,1-4,7)	0,196
Pré-Albumina (g/L)	0,26 (0,2-0,3)	0,26 (0,2-0,3)	0,676
PCR (mg/dL)	0,37 (0,1-1,1)	0,23 (0,1-1,3)	0,935
Relação PCR/Albumina	0,08 (0,0-0,3)	0,05 (0,0-0,3)	0,844
Leucócitos (µl)	6935 (6162-9290)	7145 (6082-8997)	0,783
Linfócitos (µl)	1992 (1497-2508)	1792 (1424-2272)	0,441
CD4 (% adequação)	41,4 (32,4-50,3)	39,0 (33,5-44,8)	0,883
CD8 (% adequação)	22,8 (16,7-30,0)	22,7 (18,6-31,1)	0,849
CD4/CD8	1,7 (1,0-2,5)	1,7 (1,2-2,3)	0,869
IL-6 (pg/mL)	5,7 (4,8-6,3)	5,9 (5,3-7,6)	0,272
MM Kg	49,0 (42,0-55,4)	50,2 (43,0-60,6)	0,431
% MM	76,6 (71,6-80,6)	77,9 (67,3-84,6)	0,925
MG Kg	15,2 (11,7-19,5)	14,9 (10,1-21,1)	0,950
% MG	23,9 (19,4-28,4)	22,1 (15,4-32,7)	0,870
Ângulo de Fase	7,3 (6,3-7,8)	7,8 (6,4-12,7)	0,115
Kcal em 24h	1248,5 (934,7-1485,2)	1364,0 (1058,5-1813,6)	0,333
Proteína em 24h (g)	64,1 (44,2-92,2)	83,7 (55,5-96,8)	0,144
Proteína g/kg peso	0,9 (0,7-1,3)	1,0 (0,7-1,8)	0,320
ACT (L)	36,7 (31,6-41,4)	41,0 (31,6-46,0)	0,296

Legenda: IMC: índice de massa corpórea; PCT: Prega cutânea tricipital; CMB: Circunferência muscular do braço; PCR: Proteína C reativa; IL-6: Interleucina 6; CD4: Linfócitos T-helper; CD8: Linfócitos T-citotóxicos; AMB: Área muscular do braço; PP: Perda de peso; IMME: índice de massa muscular esquelética; MM: Massa magra; MG: Massa gorda; ACT: Água corporal total; ASG-PPP: Avaliação subjetiva global produzida pelo paciente. Dados apresentados como mediana e intervalo interquartil. E teste não paramétrico de Mann Whitney.

Fonte: A autora, 2017.

Nessa fase inicial, não foi observada diferença estatística entre os parâmetros avaliados quando comparado os grupos controle e intervenção. O que nos demonstra que os dois grupos na fase inicial eram semelhantes.

Em relação ao sexo não foi observado diferença estatística entre os dois grupos em ambos os sexos. E de acordo com o teste chi-quadrado, encontramos $p = 0,500$, sem significância estatística.

Ambos os grupos intervenção e controle apresentaram uma mediana de idade de 58 anos, sendo o intervalo interquartil de (46,7-60,5) e (48,7-62,0) respectivamente. Em relação ao peso dos pacientes na fase inicial não houve diferença estatística entre os grupos, sendo que o grupo intervenção apresentou uma mediana de 63,5 kg (58,1-69,8) e o grupo controle uma mediana de 66,1 (51,7-75,4). Já em relação ao IMC, o grupo intervenção teve uma mediana de 24,2 kg/m² (20,4-26,3) e o grupo controle teve uma mediana de IMC de 22,8 kg/m² (20,1-28,3), também sem significância estatística.

Observou-se também que no grupo intervenção, que dos pacientes adultos 59% estavam eutróficos, com IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m² e 41% desses pacientes estavam com sobrepeso, IMC entre 25 e 29,9 kg/m². Já entre os pacientes idosos, 50% estavam com seu peso normal, IMC entre 23 e 28 kg/m² e 42% desses pacientes estavam com baixo peso para idade, IMC ≤ 23 kg/m². No grupo controle foi observado, que dos pacientes adultos 45% estavam eutrófico, IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m² e 30% encontravam-se com sobrepeso, IMC entre 25 e 29,9 kg/m². Já os pacientes idosos, 71% estavam com baixo peso para idade, com IMC ≤ 23 kg/m² e 21% estavam com o peso normal para idade, IMC entre 23 e 28 kg/m².

Em relação aos dados antropométricos de dobras cutâneas e avaliação de massa muscular, não foi observado diferença estatística entre os dois grupos, sendo que a mediana da área muscular do braço apresentou-se igual em ambos os grupos. Observou-se também que em relação aos parâmetros de perfil imune e inflamatório, nenhuma diferença estatística foi identificada. Em relação à avaliação realizada com a bioimpedância elétrica, houve resultados parecidos no ângulo de fase mediana de 7,3 (6,3-7,8) para o grupo suplementado com ômega-3 (intervenção) e de 7,8 (6,4-12,7) para o grupo suplementado com fórmula padrão (controle). O mesmo acontece com relação à ingestão calórico-proteica na fase inicial de ambos os grupos, a presença de resultados semelhantes, sem significância estatística.

Ambos os grupos apresentaram escores acima de 8 pontos na avaliação subjetiva global produzida pelo paciente (ASG-PPP), o que indica necessidade de intervenção nutricional precoce e manuseio dos sintomas gastrintestinais.

É importante ressaltar que em relação ao estadiamento da doença na fase inicial dos grupos intervenção e controle, não foi identificada diferença estatística entre eles. No grupo intervenção havia 1 paciente com estadiamento I da doença, 10 pacientes estágio II, 3 pacientes estágio III, 4 pacientes estágio IV e os demais sem estadiamento. E no grupo controle havia 2 pacientes com estadiamento I da doença, 7 pacientes estágio II, 18 pacientes estágio III, 1 paciente estágio IV e os demais sem estadiamento. Sem significância estatística, com $p = 0,325$. O que demonstra a uniformidade entre os grupos.

A tabela 3 contém as características e os parâmetros nutricionais do grupo intervenção, na fase inicial do estudo e após a suplementação nutricional.

Tabela 3 - Comparação entre a fase inicial e a fase após a suplementação nutricional do grupo intervenção

	Grupo Intervenção Fase Inicial (n=34)	Grupo Intervenção Fase após Suplementação (n=34)	Valor de <i>p</i>
Peso (Kg)	63,5 (58,1-69,8)	64,6 (58,9-69,2)	0,331
Escore ASG-PPP	10,5 (5,0-15,0)	5,5 (2,0-9,0)	0,001
IMC (Kg/m²)	24,2 (20,4-26,3)	23,8 (21,3-26,6)	0,308
PCT (mm)	13,0 (8,0-20,0)	15,0 (8,7-20)	0,178
CMB (cm)	23,9 (22,0-25,4)	23,6 (22,0-26,7)	0,552
IMME (Kg/m²)	8,9 (7,9-10,2)	9,1 (8,5-10,5)	0,775
AMB (cm²)	45,7 (38,0-51,5)	44,1 (39,6-56,1)	0,09
Albumina (g/dL)	4,3 (3,8-4,6)	4,1 (3,7-4,5)	0,115
Pré-Albumina (g/L)	0,26 (0,2-0,3)	0,28 (0,2-0,3)	0,120
PCR (mg/dL)	0,37 (0,1-1,1)	0,76 (0,1-1,8)	0,224
Relação PCR/Albumina	0,08 (0,0-0,3)	0,23 (0,0-0,5)	0,079
Leucócitos (µl)	6935 (6162-9290)	7440 (6400-9800)	0,270
Linfócitos (µl)	1992 (1497-2508)	2045 (1570-2301)	0,673
CD4 (% adequação)	41,4 (32,4-50,3)	37,1 (28,9-42,8)	0,569
CD8 (% adequação)	22,8 (16,7-30,0)	25,6 (19,3-28,2)	0,836
CD4/CD8	1,7 (1,0-2,5)	1,3 (1,0-1,7)	0,469
IL-6 (pg/mL)	5,7 (4,8-6,3)	5,7 (4,1-6,4)	0,455
MM Kg	49,0 (42,0-55,4)	50,3 (42,5-54,9)	0,939
% MM	76,6 (71,6-80,6)	77,3 (71,6-80,6)	0,966
MG Kg	15,2 (11,7-19,5)	14,1 (9,6-21,0)	0,954
% MG	23,9 (19,4-28,4)	22,6 (19,4-28,4)	0,864
Ângulo de Fase	7,3 (6,3-7,8)	7,6 (6,7-10,2)	0,088
Kcal em 24h	1248,5 (934,7-1485,2)	1873,8 (1174,6-1995,2)	0,001
Proteína em 24h (g)	64,1 (44,2-92,2)	82,4 (63,3-113,3)	0,009
Proteína g/kg peso	0,9 (0,7-1,3)	1,4 (1,0-1,8)	0,009
ACT (L)	36,7 (31,6-41,4)	37,0 (31,7-41,6)	0,553

Legenda: IMC: índice de massa corpórea; PCT: Prega cutânea tricípital; CMB: Circunferência muscular do braço; PCR: Proteína C reativa; IL-6: Interleucina 6; CD4: Linfócitos T-helper; CD8: Linfócitos T-citotóxicos; AMB: Área muscular do braço; IMME: índice de massa muscular esquelética; MM: Massa magra; MG: Massa gorda; ACT: Água corporal total; ASG-PPP: Avaliação subjetiva global produzida pelo paciente. Dados apresentados como mediana e intervalo interquartil. E teste não paramétrico de Mann Whitney.

Fonte: A autora, 2017.

Observou-se que em relação ao escore da ASG-PPP, houve melhora da fase inicial para a fase após suplementação nutricional, com significância estatística, $p < 0,05$. Assim como houve melhora da ingestão calórico-proteica desses pacientes após a primeira consulta nutricional, com significância estatística $p < 0,05$. Esse dado observado nos demonstra a importância da intervenção nutricional nesses pacientes.

Em relação ao escore da ASG-PPP foi observado nesse grupo uma redução significativa na mediana de pontuação das caixas de avaliação 1 (caixa de ganho ou perda de peso) (Anexo A), que passou de 28 pontos para 11 pontos, $p = 0,001$ e caixa de avaliação 3 (caixa de sinais e sintomas) e passou de 124 pontos para 81 pontos, $p = 0,007$, isto é houve melhora no escore de peso e sintomas presentes nesses pacientes. Em relação às demais caixas de avaliação houve redução da mediana da pontuação, porém sem significância estatística.

Foi observado também um aumento de peso de 1,1 kg nesses pacientes após suplementação nutricional com ômega-3, porém sem significância estatística.

Em relação ao IMC e o peso na fase inicial, a distribuição dos dados encontrados não foi normal (foi não paramétrico), isto é, a média foi diferente da mediana. Já na fase após suplementação, o IMC e o peso tiveram distribuição normal, ou seja, paramétrica, isto é, média semelhante à mediana. Por isso o IMC da fase após suplementação aparenta ser menor, embora não haja diferença estatística.

Na tabela 4 encontram-se as características e os parâmetros nutricionais do grupo controle, na fase inicial do estudo e após a suplementação nutricional.

Tabela 4 - Comparação entre a fase inicial e a fase após a suplementação nutricional do grupo controle

	Grupo Controle Fase Inicial (n=34)	Grupo Controle Fase após Suplementação (n=34)	Valor de <i>p</i>
Peso (Kg)	66,1 (51,7-75,4)	66,1 (52-75,3)	0,562
Escore ASG-PPP	8,5 (5,0-12,0)	6,0 (2,0-9,2)	0,001
IMC (Kg/m²)	22,8 (20,1-28,3)	22,5 (20,3-28,2)	0,751
PCT (mm)	14,5 (7,0-19,2)	14,5 (6,7-20,0)	0,060
CMB (cm)	24,0 (22,2-26,2)	23,3 (21,7-26,1)	0,010
IMME (Kg/m²)	9,7 (7,7-10,9)	8,7 (7,4-10,1)	0,689
AMB (cm²)	45,7 (38,9-54,4)	43,2 (36,7-54,4)	0,027
Albumina (g/dL)	4,4 (4,1-4,7)	4,3 (3,8-4,5)	0,018
Pré-Albumina (g/L)	0,26 (0,2-0,3)	0,25 (0,2-0,3)	0,736
PCR (mg/dL)	0,23 (0,1-1,3)	0,37 (0,1-2,8)	0,004
Relação PCR/Albumina	0,05 (0,0-0,3)	0,09 (0,0-0,7)	0,040
Leucócitos (µl)	7145 (6082-8997)	7525 (5237-9980)	0,588
Linfócitos (µl)	1792 (1424-2272)	1805 (1305-2325)	0,057
CD4 (% adequação)	39,0 (33,5-44,8)	41,5 (31,0-49,8)	0,317
CD8 (% adequação)	22,7 (18,6-31,1)	22,6 (16,7-30,3)	0,587
CD4/CD8	1,7 (1,2-2,3)	1,9 (1,2-2,5)	0,253
IL-6 (pg/mL)	5,9 (5,3-7,6)	6,3 (5,6-8,6)	0,003
MM Kg	50,2 (43,0-60,6)	50,4 (39,0-56,0)	0,939
% MM	77,9 (67,3-84,6)	76 (69-81,2)	0,539
MG Kg	14,9 (10,1-21,1)	14,3 (11,0-21,1)	0,954
% MG	22,1 (15,4-32,7)	24 (18,1-31,0)	0,548
Ângulo de Fase	7,8 (6,4-12,7)	7,1 (6,3-8,4)	0,935
Kcal em 24h	1364,0 (1058,5-1813,6)	1747,4 (1361,5-2289,7)	0,005
Proteína em 24h (g)	83,7 (55,5-96,8)	97,0 (65,3-121,6)	0,750
Proteína g/kg peso	1,0 (0,7-1,8)	1,6 (1,0-2,0)	0,054
ACT (L)	41,0 (31,6-46,0)	37,0 (28,7-44,0)	0,819

Legenda: IMC: índice de massa corpórea; PCT: Prega cutânea tricipital; CMB: Circunferência muscular do braço; PCR: Proteína C reativa; IL-6: Interleucina 6; CD4: Linfócitos T-helper; CD8: Linfócitos T-citotóxicos; AMB: Área muscular do braço; IMME: Índice de massa muscular esquelética; MM: Massa magra; MG: Massa gorda; ACT: Água corporal total; ASG-PPP: Avaliação subjetiva global produzida pelo paciente. Dados apresentados como mediana e intervalo interquartil. E teste não paramétrico de Mann Whitney.

Fonte: A outra, 2017

Observou-se que em relação ao escore da ASG-PPP, houve melhora da fase inicial para a fase após suplementação nutricional, com significância estatística, $p < 0,05$. Assim como houve melhora da ingestão calórico-proteica desses pacientes após a primeira consulta nutricional, com significância estatística $p < 0,05$. Mais uma vez demonstrando a importância da intervenção nutricional nesses pacientes. Demonstrando também a uniformidade da orientação nutricional fornecida para ambos os grupos.

Em relação ao escore da ASG-PPP foi observado nesse grupo, uma redução significativa na mediana de pontuação apenas da caixa de avaliação 1 (caixa de ganho ou perda de peso), que passou de 30 pontos para 11 pontos, $p = 0,001$, isto é, também houve melhora no escore de peso nesses pacientes. Em relação às demais caixas de avaliação houve redução da mediana, porém sem significância estatística.

Foi observado também manutenção do peso no grupo de pacientes que fizeram uso de suplementação de fórmula padrão, sem significância estatística.

Já em relação aos parâmetros inflamatórios avaliados, os pacientes que receberam suplementação padrão, ou seja, grupo controle observou-se aumento no perfil inflamatório desses pacientes, assim como piora de alguns parâmetros antropométricos com significância estatística. Foi encontrada redução na mediana dos níveis de albumina da fase inicial para a fase após suplementação, de 4,4g/dL (4,1-4,7) para 4,3g/dL (3,8-4,5), respectivamente com $p = 0,018$. Houve aumento também nas medianas da concentração de PCR de 0,23mg/dL (0,1-1,3) fase inicial, para 0,37mg/dL (0,1-2,8) da fase após suplementação, com $p = 0,004$. Com consequente aumento da relação PCR/Albumina que passou de 0,05 (0,0-0,3) fase inicial para 0,09 (0,0-0,7) fase após suplementação com $p = 0,040$. Outro parâmetro inflamatório que houve aumento foi a IL-6, que passou de 5,9pg/mL (5,3-7,6) na fase inicial para 6,3pg/mL (5,6-8,6) na fase após suplementação com $p = 0,003$. E isso demonstra que os pacientes do grupo controle tiveram piora do seu perfil inflamatório após a suplementação de fórmula padrão sem ômega-3.

Em relação aos parâmetros antropométricos, foi observado também uma piora da mediana em algumas variáveis. Em relação à CMB que passou de 24,0cm (22,2-26,2) na fase inicial para 23,3cm (21,7-26,1) na fase após suplementação com $p = 0,010$. E redução também na AMB de 45,7cm² (38,9-54,4) na fase inicial para 43,2cm² (36,7-54,4) na fase após suplementação, com $p = 0,027$. Essa piora nesses parâmetros antropométricos está de acordo com a afirmação de que com a piora do perfil inflamatório dos pacientes, pode levar a redução

do peso, assim como das reservas corpóreas dos mesmos. Apesar de ter ocorrido manutenção do peso no presente grupo.

A tabela 5 contém as características e os parâmetros nutricionais dos dois grupos (intervenção e controle) após a suplementação nutricional.

Tabela 5 - Características e parâmetros nutricionais, bioquímicos, inflamatórios e imunes dos dois grupos na fase após suplementação nutricional

	Grupo Intervenção Fase após Suplementação (n=34)	Grupo Controle Fase após Suplementação (n=34)	Valor de <i>p</i>
Peso (Kg)	64,6 (58,9-69,2)	66,1 (52-75,3)	0,699
Modificação Peso (Kg)	0,9 (-0,9-1,3)	0,0 (-1,1-0,6)	0,118
GP (Kg)	1,2 (0,9-2,0)	0,7 (0,4-1,3)	0,034
Escore ASG-PPP	5,5 (2,0-9,0)	6,0 (2,0-9,2)	0,887
IMC (Kg/m²)	23,8 (21,3-26,6)	22,5 (20,3-28,2)	0,759
PCT (mm)	15,0 (8,7-20)	14,5 (6,7-20,0)	0,499
CMB (cm)	23,6 (22,0-26,7)	23,3 (21,7-26,1)	0,690
IMME (Kg/m²)	9,1 (8,5-10,5)	8,7 (7,4-10,1)	0,372
AMB (cm²)	44,1 (39,6-56,1)	43,2 (36,7-54,4)	0,615
Albumina (g/dL)	4,1 (3,7-4,5)	4,3 (3,8-4,5)	0,269
Pré-Albumina (g/L)	0,28 (0,2-0,3)	0,25 (0,2-0,3)	0,173
PCR (mg/dL)	0,76 (0,1-1,8)	0,37 (0,1-2,8)	0,864
Relação PCR/Albumina	0,23 (0,0-0,5)	0,09 (0,0-0,7)	0,829
Leucócitos (µl)	7440 (6400-9800)	7525 (5237-9980)	0,599
Linfócitos (µl)	2045 (1570-2301)	1805 (1305-2325)	0,242
CD4 (% adequação)	37,1 (28,9-42,8)	41,5 (31,0-49,8)	0,143
CD8 (% adequação)	25,6 (19,3-28,2)	22,6 (16,7-30,3)	0,572
CD4/CD8	1,3 (1,0-1,7)	1,9 (1,2-2,5)	0,090
IL-6 (pg/mL)	5,7 (4,1-6,4)	6,3 (5,6-8,6)	0,032
MM Kg	50,3 (42,5-54,9)	50,4 (39,0-56,0)	0,776
% MM	77,3 (71,6-80,6)	76 (69-81,2)	0,601
MG Kg	14,1 (9,6-21,0)	14,3 (11,0-21,1)	0,707
% MG	22,6 (19,4-28,4)	24 (18,1-31,0)	0,601
Ângulo de Fase	7,6 (6,7-10,2)	7,1 (6,3-8,4)	0,349
Kcal em 24h	1873,8 (1174,6-1995,2)	1747,4 (1361,5-2289,7)	0,784
Proteína em 24h (g)	82,4 (63,3-113,3)	97,0 (65,3-121,6)	0,504
Proteína g/kg peso	1,4 (1,0-1,8)	1,6 (1,0-2,0)	0,583
ACT (L)	37,0 (31,7-41,6)	37,0 (28,7-44,0)	0,869

Legenda: IMC: índice de massa corpórea; PCT: Prega cutânea tricípita; CMB: Circunferência muscular do braço; PCR: Proteína C reativa; IL-6: Interleucina 6; CD4: Linfócitos T-helper; CD8: Linfócitos T-citotóxicos; AMB: Área muscular do braço; IMME: Índice de massa muscular esquelética; MM: Massa magra; MG: Massa gorda; ACT: Água corporal total; GP: Ganho de peso; ASG-PPP: Avaliação subjetiva global produzida pelo paciente. Dados apresentados como mediana e intervalo interquartil. E teste não paramétrico de Mann Whitney.

Fonte: A autora, 2017.

Porém quando comparamos os dados dos dois grupos na fase após suplementação, não encontramos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em quase todos os parâmetros, excesso no ganho de peso e nos níveis de IL-6.

É possível observar que houve modificação de peso entre os pacientes do grupo intervenção com mediana de 0,9 kg (-0,9-1,3), em relação ao grupo controle que apresentou mediana de 0,0 kg (-1,1-0,6), porém sem significância estatística. Mas já em relação ao GP, os pacientes do grupo intervenção ganharam mais peso em relação aos pacientes do grupo controle, com significância estatística. O grupo intervenção apresentou uma mediana de ganho de 1,2 Kg (0,9-2,0) e o grupo controle uma mediana de 0,7 Kg (0,4-1,3), com $p=0,034$. Entre os pacientes do grupo intervenção, 61,7% apresentaram ganho de peso, enquanto no grupo controle apenas 47% dos pacientes apresentaram ganho de peso.

Observa-se também que nos parâmetros antropométricos, o grupo intervenção obteve maior mediana, porém sem significância estatística, como é o caso, por exemplo, da PCT, que no grupo intervenção a mediana foi de 15,0mm (8,7-20,0) e no grupo controle foi de 14,5mm (6,7-20,0), com $p = 0,499$ e da AMB que no grupo intervenção a mediana foi de 44,1cm² (39,6-56,1) e no grupo controle foi de 43,2cm² (36,7-54,4) com $p = 0,615$.

Houve diminuição nos escores da ASG-PPP em ambos os grupos, assim como melhora da ingestão calórico proteica como já falado anteriormente.

Já nos níveis de IL-6 observou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos. No grupo intervenção a mediana foi de 5,7pg/mL (4,1-6,4), enquanto no grupo controle foi de 6,3pg/mL (5,6-8,6), com $p = 0,032$. Diante disso pode-se sugerir que a suplementação com ômega-3, consegue modular a resposta inflamatória dos pacientes com câncer, fazendo com que ela seja menos exacerbada. E o mesmo não acontece no grupo suplementado sem ômega-3.

Encontramos também que o número de pacientes sarcopênicos dos dois grupos nas diferentes fases não teve significância estatística. No grupo intervenção na fase inicial havia 15 pacientes sarcopênicos e 19 não sarcopênicos e na fase após suplementação nutricional, havia 13 pacientes sarcopênicos e 21 não sarcopênicos. E no grupo controle na fase inicial havia 11 pacientes sarcopênicos e 23 pacientes não sarcopênicos e na fase após suplementação nutricional havia 14 pacientes sarcopênicos e 20 não sarcopênicos. Embora o número de pacientes sarcopênicos do grupo intervenção após a suplementação nutricional tenha diminuído e do grupo controle tenha aumentado, não houve significância estatística entre esses dados, com $p = 0,500$.

Na tabela 6 demonstramos as modificações durante as duas fases dos grupos intervenção e controle.

Tabela 6 - Características e parâmetros nutricionais, bioquímicos, inflamatórios e imunes das modificações durante as duas fases dos grupos controle e intervenção

	Grupo Intervenção Delta (n=34)	Grupo Controle Delta (n=34)	Valor de <i>p</i>
Peso (Kg)	0,9 (-0,9-1,3)	0,0 (-1,1-0,6)	0,118
Escore ASG-PPP	-3,00 (-6,00-0,2)	-3,0 (-6,2-2,0)	0,768
IMC (Kg/m²)	0,3 (-0,4-0,6)	0,0 (-0,4-0,3)	0,183
PCT (mm)	0,0 (0,0-1,0)	-1,0 (-2,0-1,0)	0,014
CMB (cm)	-0,1 (-1,1-0,6)	-0,6 (-1,3-0,2)	0,269
IMME (Kg/m²)	0,05 (-0,4-0,4)	-0,18 (-0,5-0,6)	0,782
AMB (cm²)	-2,1 (-4,3-2,0)	-2,1 (-4,7-0,9)	0,713
Albumina (g/dL)	-2,0 (-0,4-0,2)	-0,1 (-0,3-0,1)	0,812
Pré-Albumina (g/L)	0,02 (0,0-0,1)	-0,01 (-0,03-0,03)	0,094
PCR (mg/dL)	0,04 (-0,0-0,2)	0,14 (0,0-1,5)	0,199
Relação PCR/Albumina	0,00 (-0,00-0,07)	0,03 (0,00-0,37)	0,271
Leucócitos (µl)	0,0 (-640-1500)	40,0 (-1185-1642)	0,753
Linfócitos (µl)	85 (-275-448)	-48,5 (-309-18)	0,122
CD4 (% adequação)	-0,8 (-8,0-2,9)	0,6 (-1,7-4,1)	0,258
CD8 (% adequação)	0,4 (-1,1-3,0)	-0,6 (-1,7-2,0)	0,508
CD4/CD8	-0,06 (-0,4-0,2)	0,0 (-0,1-0,4)	0,194
IL-6 (pg/mL)	0,07 (-0,3-0,4)	0,4 (0,0-1,7)	0,068
MM Kg	0,0 (-1,8-2,3)	-0,4 (-2,4-2,1)	0,831
MG Kg	1,0 (-2,2-1,9)	0,4 (-2,4-1,9)	0,807
Ângulo de Fase	0,5 (-0,3-3,2)	0,0 (-1,3-0,8)	0,069
Kcal em 24h	290,6 (-90,2-709,8)	235,5 (-305,2-915,1)	0,961
Proteína em 24h (g)	12,9 (-5,3-50,5)	12,5 (-40,8-52,0)	0,759
Proteína g/kg peso	0,2 (-0,1-0,7)	0,3 (-0,4-0,9)	0,893
ACT (L)	0,2 (-0,9-2,4)	-0,4 (-1,6-1,8)	0,758

Legenda: IMC: índice de massa corpórea; PCT: Prega cutânea tricípita; CMB: Circunferência muscular do braço; PCR: Proteína C reativa; IL-6: Interleucina 6; CD4: Linfócitos T-helper; CD8: Linfócitos T-citotóxicos; AMB: Área muscular do braço; IMME: índice de massa muscular esquelética; MM: Massa magra; MG: Massa gorda; ACT: Água corporal total; ASG-PPP: Avaliação subjetiva global produzida pelo paciente; GP: Ganho de peso. Dados apresentados como mediana e intervalo interquartil. E teste não paramétrico de Mann Whitney.

Fonte: A autora, 2017.

Não houve diferença estatística entre os grupos em relação as modificações nos parâmetros avaliados no estudo, exceto em relação à PCT, que no grupo intervenção apresentou uma mediana de 0,0mm (0,0-1,0) e no grupo controle de -1,0mm (-2,0-1,0), com $p = 0,014$.

Porém observou-se uma tendência a aumento das concentrações de IL-6 no grupo controle, que apresentou mediana de 0,4pg/mL (0,0-1,7) e grupo intervenção apresentou mediana de 0,07pg/mL (-0,3-0,4) com $p = 0,068$. Outra tendência que também foi observada foi no maior ângulo de fase no grupo intervenção, que a mediana foi de 0,5 (-0,3-3,2) e grupo controle foi de 0,0 (-1,3-0,8) e $p = 0,069$.

As Tabelas 7 e 8 apresentam as correlações de Spearman entre as variáveis antropométricas, bioquímicas e inflamatórias durante a fase inicial e a fase após suplementação, onde foram consideradas apenas aquelas correlações com coeficiente de correlação (r^2) maior que 0,3.

Tabela 7 - Correlações entre as variáveis antropométricas, bioquímicas e inflamatórias da fase inicial com a fase após suplementação (n=68)

Variáveis	Correlação de Spearman (r^2)	Valor de p
Pré-albumina (fi) x GP	0,395	0,002
Pré-albumina (fi) x PCT	0,393	0,002
Pré-albumina (fi) x Peso	0,367	0,004
Pré-albumina (fi) x CMB	0,522	0,000
IL-6 (fi) x GP	-0,332	0,016
IL-6 (fi) x CMB	-0,332	0,016
IL-6 (fi) x Ângulo de Fase	-0,308	0,053
IMME (fi) x Peso	0,491	0,000
IMME (fi) x CMB	0,503	0,000

Legenda: fi: Fase inicial; CMB: Circunferência muscular do braço; PCT: Prega cutânea tricipital; IL-6: Interleucina 6; AMB: Área muscular do braço; IMME: índice de massa muscular esquelética; GP: Ganho de peso.

Fonte: A autora, 2017.

Observamos que aqueles pacientes que apresentavam na fase inicial da pesquisa, antes da intervenção nutricional maiores concentrações de pré-albumina e melhores valores de índice de massa muscular esquelética, apresentaram melhores resultados de ganho de peso, maior prega cutânea tricipital, circunferência muscular do braço, ou seja, apresentaram uma correlação positiva entre esses parâmetros com p estatisticamente significativo. Como é o caso da pré-albumina, por exemplo, que observamos correlação positiva (r^2 0,522) com a melhora dos parâmetros da CMB, com valor de p estatisticamente significativo de 0,000. E também do IMME, onde foi também observada correlação positiva (r^2 0,503) com a melhora dos parâmetros da CMB, com valor de p de 0,000.

Porém foi observada uma correlação negativa entre as concentrações de IL-6 na fase inicial e dados antropométricos da fase após suplementação. Foi verificada correlação negativa com r^2 -0,332 da IL-6 e o ganho de peso e melhores parâmetros de CMB, ambos com p estatisticamente significativo de 0,016. Ou seja, pacientes que apresentaram na fase inicial maiores concentrações de IL-6, ganharam menos peso e não melhoraram seus parâmetros de CMB.

Tabela 8 - Correlações entre as variáveis antropométricas, bioquímicas e inflamatórias na fase após suplementação (n=68)

Variáveis	Correlação de <i>Sperman</i> (r^2)	Valor de p
Escore ASG-PPP x AMB	-0,342	0,004
Escore ASG-PPP x Relação PCR/Albumina	-0,345	0,007
Escore ASG-PPP x GP	-0,510	0,000
Escore ASP-PPP x PCR	0,342	0,007
GP x IL-6	-0,311	0,025
CMB x IL-6	-0,309	0,026
CMB x Escore ASG-PPP	-0,374	0,002
PCR x IL-6	0,341	0,015
Albumina x IL-6	-0,686	0,000
IL-6 x Relação PCR/Albumina	0,357	0,011
IL-6 x AMB	-0,325	0,019
Ângulo de Fase x AMB	0,319	0,021

Legenda: CMB: Circunferência muscular do braço; PCR: Proteína C reativa; IL-6: Interleucina 6; AMB: Área muscular do braço; ASG-PPP: Avaliação subjetiva global produzida pelo paciente; GP: Ganho de peso.

Fonte: A autora, 2017.

Foi observada correlação negativa entre a IL-6 e a CMB, ganho de peso e área muscular do braço. Foi encontrada correlação negativa da IL-6 (r^2 -0,309) com a CMB com p de 0,026, com o GP com r^2 de -0,311 e p de 0,025 e com a AMB, com r^2 de -0,325 e p de 0,019. Todos estatisticamente significativos. Ou seja, quanto maior os níveis de IL-6 menores são os parâmetros de CMB, AMB e menor é o GP.

Encontramos também no grupo intervenção correlação positiva entre o GP e índice de massa muscular esquelética, onde o r^2 foi de 0,407, com p estatisticamente significativo de 0,049, isto é quanto maior o ganho de peso, melhor será o parâmetro do IMME. E apenas no grupo controle foi encontrada correlação negativa entre IL-6 e AMB, onde o r^2 foi de -0,453 e o p estatisticamente significativo de 0,020. Isto quer dizer que maiores concentrações de IL-6 levam a menores parâmetros de AMB.

6 DISCUSSÃO

O câncer gástrico é um dos tumores de pior prognóstico (Brasil, 2014; 2015a). Os sinais e sintomas presentes no câncer gástrico, podem levar a redução da ingestão alimentar e consequentemente a desnutrição (Waitzberg et al., 2006; Mariette et al., 2012; Brasil, 2013b). Além disso, o retardo do diagnóstico do câncer gástrico faz com que esses pacientes descubram a doença já em estágio mais avançado, o que além de comprometer o tratamento curativo, pode exacerbar ainda mais a perda de peso e a desnutrição encontrada nessa população.

O perfil epidemiológico dos pacientes desse estudo foi em maior percentual de indivíduos do sexo masculino, que compreende 64,7% do total de 68 pacientes. Achado semelhante é encontrado em centros de referências mundiais. Segundo (Brasil, 2015a), a incidência do câncer gástrico é mais alta no sexo masculino do que no feminino, podendo chegar a uma relação de 2:1 de incidência em homens. Achado semelhante também foi encontrado por (Arregi et al., 2009), que avaliou o perfil epidemiológico dos pacientes com câncer gástrico atendidos no período de 2000-2004, no Hospital do Câncer do Ceará, e encontrou do total de pacientes, um percentual de 63,3% de homens. Em outro estudo que avaliou 195 pacientes com câncer gástrico, foi encontrada relação de incidência 3 vezes maior do sexo masculino para o feminino (Sultan et al., 2012). E no estudo de IDA et al (2017), a relação de incidência entre homens e mulheres foi de aproximadamente 2 vezes maior em homens.

Os casos de câncer gástrico em mais de 50% ocorrem em idades superiores a 50 anos. Assim como outras doenças a sua incidência aumenta de forma progressiva com o avançar da idade, tendo seu pico entre 50 e 70 anos (Crew e Neugut, 2004; Araújo, 2013; Oliveira et al., 2016). Nesse estudo foi observada uma mediana de idade de 58 anos em ambos os grupos, demonstrando assim a ocorrência do câncer gástrico com o avanço da idade, além disso, foi encontrado nesse estudo 44,1% da amostra na faixa etária de idoso (> 60 anos), assim como é encontrado em alguns estudos (Alberts et al., 2003; Crew e Neugut, 2004; Brasil., 2015a). Assim como no estudo de SULTAN et al. (2012), onde dentre os pacientes com câncer gástrico estudados, foi observada mediana de idade de maior que 60 anos. Já no estudo de ISIDRO E LIMA (2012), dos 32 pacientes acompanhados, a média de idade encontrada foi de $55,8 \pm 14,9$ anos.

No presente estudo foi encontrado dentre os 68 pacientes estudados, 53% dos pacientes com estadiamento mais avançado da doença (estágio III/IV). Sabe-se que o estadiamento é um fator prognóstico importante, pois pacientes com câncer nos estágios iniciais tem melhor prognóstico, do que em estágios mais avançados, onde a sobrevida em 5 anos é em torno de 33% (Mandorwski et al., 2002; Zheng et al., 2007). Esse grande percentual de pacientes em estágio avançado da doença encontrado no presente estudo e a falta de estadiamento observada em 17,6% dos pacientes nos afirma a grande dificuldade de se diagnosticar o câncer gástrico nas fases iniciais.

Em relação à triagem nutricional realizada pela ASG-PPP, foi encontrado no presente estudo que no momento do primeiro atendimento (fase inicial), 72,1% dos pacientes apresentavam algum grau de desnutrição ou estavam em risco nutricional, classificações da ASG-PPP B e C. Embora seja normalmente esperado que pacientes com câncer estejam com déficit nutricional, alguns estudos demonstram mudança nesse perfil (Ramos et al., 2010). Essa mudança do perfil nutricional dos pacientes pode ser demonstrada no estudo de SHIM et al (2013), onde 279 pacientes com câncer gástrico tiveram seu estado nutricional avaliado pela ASG-PPP e foi encontrado que 86,4% dos pacientes estavam bem nutridos (ASG-PPP=A) e somente 2,2% dos pacientes encontravam-se desnutridos (ASG-PPP=C). Outro estudo que avaliou nutricionalmente 80 pacientes com câncer gástrico, através da avaliação subjetiva global encontrou desnutrição em 31% desses pacientes (Ryu e Kim, 2010).

Sabemos que o tabagismo e o álcool tem papel importante no aumento do risco para câncer gástrico (Lindblad et al., 2005; Brasil, 2015a). Porém foi verificada nesse estudo, uma baixa prevalência de tabagismo e etilismo entre os pacientes. Somente 26,5% eram tabagistas e 2,9% eram etilistas. O inverso foi identificado em um estudo, onde 65% dos pacientes com câncer gástrico tinham hábito de fumar, ou já haviam fumado (Magalhães et al., 2008). O mesmo aconteceu em um estudo realizado em São Paulo, onde 70,8% dos pacientes relataram consumo de bebida alcoólica (Teixeira e Nogueira, 2003). Ademais, no estudo de HU et al. (2015), foi observado dos 1.181 pacientes com câncer gástrico estudados, 72,8% eram fumantes e 20% dos pacientes bebiam mais de 22g de álcool por dia.

Alguns estudos vêm sendo realizados para identificar fatores genéticos que podem influenciar no desenvolvimento da neoplasia. No presente estudo 67,6% dos pacientes tinham história familiar de câncer. E a influência genética era até pouco tempo desconhecida e estudada (Cutait et al., 2001).

Em relação ao percentual de perda de peso, os pacientes do estudo apresentaram mediana de 4 e de 7,6 Kg para o grupo intervenção e controle respectivamente, no momento

da primeira consulta (fase inicial), sem diferença estatística. A perda de peso é um fator de pior prognóstico para os pacientes com câncer. Essa perda de peso está associada a sinais e sintomas presentes no câncer gástrico, que podem levar a desnutrição e a caquexia, conseqüentemente levam a um pior prognóstico, dificuldade no tratamento e redução da qualidade de vida desses doentes (Tian e Chen, 2005).

Não foi observada diferença estatística em relação ao IMC dos pacientes de ambos os grupos, no momento da primeira consulta, fase inicial. Foram encontradas medianas de IMC de 24,2 e 22,8, Kg/m² no grupo intervenção e controle, respectivamente. Resultado semelhante foi observado no estudo SULTAN et al (2012), onde 195 pacientes foram alocados em três grupos: intervenção com imunomoduladores, intervenção sem imunomoduladores e controle, e a média de IMC encontrada nos três grupos foi respectivamente de 25,8, 26,7 e 25,9 Kg/m². Resultado similar encontrado também no estudo de RYU E KIM (2010), onde os pacientes bem nutridos apresentavam média de IMC de 24,26 Kg/m² e os pacientes desnutridos a média de IMC era de 22,47 Kg/m².

Foi observado no presente estudo na fase inicial, a prevalência de 38,2% de pacientes sarcopênicos, ou seja, dos 68 pacientes, 26 eram sarcopênicos. Estudos com análise de composição corporal por Tomografia Computadorizada (TC) em pacientes com tumores gástricos em vários estágios, considerando apenas a redução de massa magra, encontraram de 20,6% a 49,4% de sarcopenia. Mesmo utilizando técnica diferente de avaliação, os achados são compatíveis com o presente estudo (Tan et al., 2015; Zhuang et al, 2016; Huang et al., 2017; Palmela et al., 2017).

Em ambos os grupos foi observado melhoria na ingestão alimentar em relação à quantidade calórica e proteica ingerida pelos pacientes. O que demonstra a importância da orientação nutricional e seu benefício para esses pacientes, pois tais orientações o auxiliam a minimizar ou prevenir sinais e sintomas presentes no câncer gástrico e com isso propiciar uma melhor ingestão calórica, e também a oferta proteica diária. Por esse motivo, a intervenção nutricional deve ser realizada durante todo o tratamento antineoplásico, devendo ter seu início antes do começo do tratamento (Mariette et al., 2012; Alshadwi et al., 2013). No grupo intervenção houve melhora na ingestão calórica diária de 1248,5 Kcal na fase inicial para 1873,8 Kcal na fase após suplementação, e no grupo controle essa melhora foi de 1364 Kcal na fase inicial, para 1747,4 Kcal na fase após suplementação. O que nos reafirma a importância de uma intervenção nutricional eficaz no manejo dos sinais e sintomas para melhor ingestão alimentar.

Foi observado também em detrimento à intervenção nutricional, redução do escore da ASG-PPP, em ambos os grupos, com significância estatística. No grupo intervenção o escore da ASG-PPP passou da mediana de 10,5 na fase inicial para 5,5 após a intervenção nutricional e o mesmo aconteceu no grupo controle, onde a mediana do escore da ASG-PPP passou de 8,5 para 6 após a intervenção nutricional.

Em uma revisão da literatura realizada por VAN DER MEIJ et al. (2011), a suplementação com ômega-3 trouxe benefícios no ganho de peso, porém não na massa magra. Resultado semelhante foi observado no presente estudo quando comparamos os grupos após a suplementação. Os pacientes do grupo intervenção, ou seja, suplementados com ômega-3, apresentaram aumento na mediana de modificação de peso, que passou de 63,5Kg para 64,6Kg (aumento de 1,1 Kg, sem significância estatística), assim como aumento do GP, onde o grupo intervenção apresentou uma mediana de 1,20Kg, comparados ao grupo controle que foi de 0,7Kg, com $p=0,034$ e manutenção nos parâmetros que avaliam a massa magra, como CMB, IMME, AMB e o % MM, todos sem significância estatística. Já no grupo controle foi observado manutenção de peso, sem significância estatística, e redução de parâmetros antropométricos, como CMB e AMB, com significância estatística, onde p foi de 0,010 e 0,027 respectivamente.

Vários estudos corroboram com os achados no presente estudo, como o de MURPHY et al. (2011), onde foram analisados 40 pacientes com câncer de pulmão e estes foram alocados em dois grupos, intervenção e controle. O grupo intervenção recebeu 2,5g de EPA/DHA ao dia por 10 semanas. Foi observado no grupo intervenção manutenção do peso, além de maior ganho de massa magra, já no grupo controle, foi observado média de perda de peso de 2,3 Kg e menores ganhos de massa magra. Nesse mesmo estudo foi observado que no grupo intervenção cerca de 69% dos pacientes manteve massa magra e no grupo controle apenas 29% dos pacientes mantiveram massa magra, mas em geral perderam 1 Kg de massa magra. No estudo de WEED et al. (2011), onde 31 pacientes com câncer de cabeça e pescoço foram suplementados com suplemento nutricional contendo EPA duas semanas antes da cirurgia, e observaram ganho de 2,2 Kg de massa magra, porém esse estudo tem como limitação a falta de um grupo controle.

No estudo de IDA et al. (2017), 124 pacientes com câncer gástrico foram randomizados e alocados em dois grupos (suplementação sem EPA e intervenção com 2,2 g de ômega-3), por 7 dias antes da cirurgia e 21 dias após a cirurgia, e foram avaliados perda de peso após a cirurgia em dois momentos (um mês e três meses após a cirurgia). Foi observado que não houve diferença estatística na perda de peso dos dois grupos nos dois momentos de

avaliação, também não foi observado diferença estatística nas taxas de complicações e mortalidade pós-operatória de ambos os grupos.

SANCHEZ-LARA et al. (2014), ao analisar um grupo de 92 pacientes com câncer de pulmão em quimioterapia, alocados em dois grupos, intervenção com e sem EPA, foram analisados parâmetros no início da pesquisa, após o primeiro ciclo e segundo ciclo de quimioterapia. Os pacientes que receberam suplementação com EPA ganharam uma média de 1,6 Kg de massa magra, enquanto o grupo que foi suplementado sem EPA apresentou em média perda de 2,0 Kg de massa magra, com significância estatística ($p=0,01$).

E por último, o estudo de RYAN et al. (2009), analisou 53 pacientes cirúrgicos com câncer esofágico. Os pacientes foram suplementados por 5 dias antes da cirurgia e 21 dias após a cirurgia (28 pacientes receberam EPA 2,2 g/dia; 25 pacientes receberam suplementação *standard*). Foi observada a manutenção da composição corporal no grupo suplementado com EPA, comparados com perda de 1,9 Kg de massa magra no grupo *standard*, com significância estatística ($p=0,030$).

Vários outros estudos verificaram a suplementação com ômega-3 em pacientes com câncer, no ganho de peso e no ganho de massa magra. E o que se concluiu nesses estudos é o real benefício do uso de suplementos com ômega-3, na manutenção ou ganho de peso e massa magra, comparados com a manutenção ou perda de peso e massa magra nos pacientes que não são suplementados com ômega-3 (Fearon et al., 2003; Taylor et al., 2010; Van Der Meij et al., 2010; Murphy et al., 2011; Weed et al., 2011).

MARIN CARO et al. (2007), recomendam que há a necessidade de que a suplementação do ômega-3 seja por pelo menos 3 semanas na dose adequada a fim de alcançar estabilização do peso corporal.

KIM et al. (2009), identificaram aumento dos níveis de IL-6 e da PCR conforme a progressão da doença. Ao analisarem 115 pacientes com câncer gástrico, observaram que pacientes no estágio I da doença apresentavam IL-6 que variava de $7,36 \pm 5,52$ pg/mL e PCR variando de $0,06 \pm 0,29$ mg/dL, em pacientes estágio II da doença foi observado IL-6 em torno de $7,66 \pm 2,24$ pg/mL e PCR em torno de $0,07 \pm 0,15$ mg/dL, os pacientes que se encontravam no estágio III da doença foi observado IL-6 variando de $11,87 \pm 14,90$ pg/mL e PCR variando de $0,12 \pm 0,30$ mg/dL e pacientes em estágio IV os níveis de IL-6 estavam em torno de $13,92 \pm 10,76$ pg/mL e PCR em torno de $0,39 \pm 0,50$ mg/dL.

Foi observado no presente estudo, a manutenção dos parâmetros bioquímicos como albumina, pré-albumina e parâmetros inflamatórios como linfócitos, PCR, IL-6 e relação PCR/Albumina no grupo intervenção antes e após suplementação. Porém foi observado piora

em alguns parâmetros do grupo controle após suplementação, como é o caso da albumina, onde a mediana que era de 4,4 g/dL passou para 4,3 g/dL, com significância estatística ($p = 0,018$), assim como em parâmetros inflamatórios, como PCR (passou de 0,23 para 0,37 mg/dL, $p = 0,004$), Relação PCR/Albumina (0,05 para 0,09, $p = 0,040$) e IL-6 (5,9 para 6,3 pg/mL, $p = 0,003$). E uma tendência de piora das concentrações dos linfócitos (7145 para 7525 μ l, $p = 0,057$). Porém quando comparamos os dois grupos na fase após suplementação, observamos diferença significativa nos níveis de IL-6 no grupo intervenção para o grupo controle, ou seja, os pacientes alocados no grupo controle ficaram significativamente mais inflamados, do que os pacientes do grupo intervenção com ômega-3, $p = 0,032$.

Achado semelhante foi observado no estudo de INUI (2002), onde pacientes foram suplementados com cápsulas de EPA/DHA por 3 semanas, e foi encontrado redução nos níveis de proteínas de fase aguda, como a PCR e também a supressão na produção de IL-6. Porém a suplementação de ômega-3 deve ser utilizada juntamente com antioxidantes, para que sejam evitados efeitos adversos como a peroxidação de tecidos lipídicos e depleção da defesa antioxidante e supressão da imunidade mediada por células (Abcouwer e Souza, 2003).

No estudo de RYAN et al. (2009), 53 pacientes com câncer esofágico foram alocados em dois grupos: intervenção com 2,2 g de EPA e intervenção sem EPA. Não foi encontrada diferença estatística nos parâmetros albumina, PCR, IL-6 entre os grupos, porém observaram diferença estatística nos níveis de TNF- α , IL-8 e IL-10, onde o grupo intervenção com EPA obtiveram atenuação da resposta inflamatória, comparados com o grupo sem EPA, com $p < 0,05$.

No estudo de FABIAN et al. (2015), foi analisado o uso de ômega-3 na prevenção e sobrevivência de pacientes com câncer de mama, foi observado após 5 meses de suplementação progressiva de EPA/DHA (chegando até 1,8g/dia) uma redução nos níveis de TNF- α e IL-6.

Já no estudo de WEI et al. (2014), foi avaliado o uso de ômega-3 em pacientes cirúrgicos de câncer gástrico via parenteral. Onde 48 pacientes foram divididos em grupo intervenção com EPA/DHA e controle (sem EPA), e foi observado redução dos níveis de marcadores inflamatórios nos pacientes do grupo intervenção, $p < 0,01$. Porém não foram observadas diferenças estatísticas nos níveis de albumina e pré-albumina entre os grupos.

Foi observado redução dos parâmetros inflamatórios após suplementação de EPA em pacientes com câncer de pulmão durante a quimioterapia. Os pacientes foram alocados em grupo suplementados com EPA e sem EPA e foi observada redução significativa nos níveis de

PCR e TNF- α no grupo suplementado com EPA, além da redução da fadiga e melhora do apetite (Sanchez-Lara et al., 2014).

No estudo da IDA et al. (2017), onde pacientes cirúrgicos com câncer gástrico foram suplementados com adição de EPA e sem adição de EPA e foram avaliados após a gastrectomia em dois momentos. Não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos nos parâmetros de albumina e PCR.

RODRIGUES et al. (2017), analisaram 37 pacientes com câncer gástrico em três diferentes momentos, na primeira consulta, após suplementação com fórmula padrão e após suplementação com imunomoduladores, entre eles ômega-3. Foi observado que os níveis de PCR, IL-6 e relação PCR/albumina não tiveram diferença estatística nos três momentos de avaliação.

No presente estudo foi observado que os níveis de CD4 e CD8 no primeiro atendimento, fase inicial, eram menores do que os citados na literatura para indivíduos saudáveis, onde CD4 gira em torno de 42-44% e CD8 em torno de 24-32% (Torres, 2013). Entretanto os níveis achados nesse estudo foram semelhantes ao do estudo de ZHANG et al. (2014), onde ao analisar o perfil imune de pacientes com câncer gástrico foi identificado que esses pacientes tinham níveis de CD4 e CD8 menores, quando comparados com indivíduos saudáveis (CD4 30,7% vs 51,2% e CD8 15,4 vs 31,9%). Também não foi observada diferença estatística entre os níveis de CD4 e CD8 em ambos os grupos após a suplementação. Achado semelhante foi encontrado em WEI et al. (2014), que analisou a resposta imune de pacientes cirúrgicos com câncer gástrico, suplementados com ou sem ômega-3, e após a intervenção cirúrgica foi observado que não houve diferença estatística nos níveis de CD4 e CD8 entre os grupos. Assim como no trabalho de RODRIGUES et al. (2017), que ao analisar o perfil imune dos pacientes em três momentos (fase inicial, após suplementação fórmula padrão e após suplementação com imunomoduladores, incluindo o ômega-3), não encontrou diferença estatística nos níveis de CD4 e CD8 nos três momentos de avaliação. Já no estudo de OKAMOTO et al. (2009), foi analisada a resposta imune de pacientes com câncer gástrico, suplementados com ou sem imunomoduladores, incluindo o ômega-3, no pós-operatório. Foi encontrado que em ambos os grupos os níveis de CD4 e CD8 ficam menores no pós-operatório, porém o declínio desses níveis no grupo intervenção com ômega-3 foi significativamente menor comparado com o grupo sem suplementação de ômega-3 ($p = 0,019$). O mesmo resultado foi encontrado no estudo de MARANO et al. (2013). Entretanto no trabalho de GOGOS et al. (1998), onde foi testada a suplementação em cápsula de ômega-3 em combinação com vitamina E por 40 dias em pacientes com diferentes tipos de câncer

versus placebo, foi demonstrado um aumento significativo da relação CD4/CD8 após a suplementação.

Na fase inicial, foi encontrada correlação negativa entre os níveis de IL-6 e o ganho de peso e IL-6 e circunferência muscular do braço, com $p = 0,016$ em ambos os casos. Ou seja, os pacientes que inicialmente apresentavam maiores concentrações de IL-6, ganharam menos peso e apresentaram menores parâmetros de CMB na fase após suplementação. Essa correlação está relacionada com o aumento da inflamação, pois a IL-6 desempenha papel importante na resposta inflamatória, induzindo a produção de proteínas de fase aguda como a PCR, que está associado à perda de peso no paciente com câncer (Silva, 2006). As citocinas estão envolvidas no desenvolvimento da caquexia, influenciando tanto na anorexia, na perda de peso e conseqüentemente em menores parâmetros de CMB (Silva, 2006). Essas citocinas podem também inibir a ingestão alimentar fazendo com que os tecidos adiposos liberem leptina, um sinal de saciedade (Argiles et al., 2005).

Foi observado na fase após suplementação uma correlação positiva entre IL-6 e PCR e entre IL-6 e relação PCR/Albumina, com significância estatística. Essas correlações estão relacionadas com o aumento da inflamação concomitante a progressão da doença, além de estar relacionadas com o desenvolvimento da caquexia em pacientes com câncer (Kemik et al., 2010; Szczepanik et al., 2011). Foi observado também, correlação negativa entre parâmetros inflamatórios como IL-6 e PCR e parâmetros nutricionais como GP, CMB, Albumina e pré-albumina. E como dito anteriormente a desregulação do perfil inflamatório está envolvido na caquexia, que leva a degradação do perfil nutricional desses pacientes com câncer, como observado nessas correlações.

Fazendo uma estratificação entre os grupos, foi observado que, apenas no grupo controle foi encontrado uma correlação negativa entre IL-6 e AMB, com significância estatística, $p = 0,020$. E apenas no grupo intervenção, foi observado uma correlação positiva entre GP e IMME, com $p = 0,049$. O que nos reafirma a importância da modulação do perfil inflamatório nesses pacientes oncológicos, para que se possa garantir o ganho de peso e melhores parâmetros nutricionais que favorecem de forma eficaz a melhor resposta ao tratamento do câncer e ao melhor desfecho clínico.

Porém ainda existem na literatura poucos estudos em pacientes com câncer gástrico, que comprovem realmente os benefícios do uso do ômega-3 no pré-tratamento e conseqüentemente melhor prognóstico.

As vantagens do presente estudo foram que foi realizado com grupo intervenção e controle, de forma randomizada. Como limitações do presente estudo, foi que não foi cegado,

o número de pacientes foi menor do que calculado para o estudo, o que não nos permitiu avaliar se o tempo de intervenção e a dose do ômega-3 foi o ideal para garantir ganho de peso e massa magra nos pacientes com câncer gástrico, já que a atenuação da resposta inflamatória foi possível ser observada.

CONCLUSÕES

Nos pacientes com câncer gástrico:

Ambas as suplementações (padrão e com ômega-3), juntamente com a intervenção nutricional, foram capazes de melhorar a ingestão nutricional dos pacientes, assim como, a redução da pontuação da ASG-PPP.

A suplementação nutricional padrão se associou com elevação nas concentrações de PCR e IL-6, assim como, redução dos parâmetros nutricionais que medem massa magra (como CMB, AMB) fato que não foi observado no grupo que recebeu a suplementação com ômega-3. Assim, os pacientes não suplementados com ômega-3 ficaram mais inflamados e tiveram perda de massa magra, em comparação aos pacientes do grupo intervenção com ômega-3.

A suplementação nutricional com ômega-3 foi capaz de manter os parâmetros nutricionais, imunes e inflamatórios no pré-tratamento. Além de promover ganho de peso nos pacientes de forma significativa.

Apesar do efeito do ômega-3, sobre as citocinas pró-inflamatórias, as proteínas de fase aguda e fatores tumorais, mais estudos são necessários para definir a via de administração mais adequada e a qual a dose mais recomendada para promover manutenção ou ganho do peso e massa magra e benefício no perfil inflamatório.

REFERÊNCIAS

ACS. American Cancer Society. **Cancer Facts & Figures 2011**. Atlanta: American Cancer Society: 60 p. 2011.

_____. **Cancer Facts & Figures 2017**. Atlanta: American Cancer Society: 76 p. 2017.

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; POBER, J. S. Células e tecidos de sistema imune. In: ABBAS, A. K. e LICHTMAN, A. H. P., JORDAN S. (Ed.). **Imunologia celular e molecular**. 3. Rio de Janeiro: Revinter, 2000. p.16-32.

ABBAS, A. K. L., A.H.; SHIV, P. **Imunologia Celular e Molecular**. 8^a edição. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda, 2015.

ABCOUWER, S. F.; SOUZA, W. W. Glutamina e arginina. In: SHILS, M. E.; OLSON, J. A., *et al* (Ed.). **Tratado de Nutrição Moderna na Saúde e na Doença**. 9^a edição. São Paulo: Manole, 2003. p.597-608.

AGGARWAL, B. B.; GEHLOT, P. Inflammation and cancer: how friendly is the relationship for cancer patients? **Curr Opin Pharmacol**, v. 9, n. 4, p. 351-69, Aug 2009.

ALBERTS, S. R.; CERVANTES, A.; VAN DE VELDE, C. J. Gastric cancer: epidemiology, pathology and treatment. **Ann Oncol**, v. 14 Suppl 2, p. ii31-6, 2003.

ALLUM, W. H. et al. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. **Gut**, v. 60, n. 11, p. 1449-72, Nov 2011.

ALMEIDA-OLIVEIRA, A.; DIAMOND, H. R. Atividade antileucêmica das células natural killer (NK). **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 54, n. 3, p. 297-305, 2008.

ALSHADWI, A. et al. Nutritional considerations for head and neck cancer patients: a review of the literature. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 71, n. 11, p. 1853-60, 2013.

ANDRADE, R. S.; KALNICKI, S.; HERON, D. E. Considerações nutricionais na radioterapia. In: WAITZBERG, D. L. (Ed.). **Dieta, nutrição e câncer**. São Paulo: Atheneu, 2004. p.106-116.

ARAB, L.; STECK-SCOTT, S. Cancer and diet. In: GIBNEY, M. J.; MARGETTS, B. M., *et al* (Ed.). **Public Health Nutrition**. Oxford: Blackwell Science, p. 341-356, 2004.

ARAÚJO, A. K. C. Tumores de Estômago. In: HOFF, P. M. G. (Ed.). **Tratado de Oncologia**. São Paulo: Editora Atheneu, 2013. cap. 118, p.1647-1664.

ARENDS, J. et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. **Clin Nutr**, v. 36, n. 1, p. 11-48, Feb 2017.

ARGILES, J. M.; BUSQUETS, S.; LOPEZ-SORIANO, F. J. Cytokines in the pathogenesis of cancer cachexia. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 6, n. 4, p. 401-6, Jul 2003.

_____. The pivotal role of cytokines in muscle wasting during cancer. **Int J Biochem Cell Biol**, v. 37, n. 10, p. 2036-46, 2005.

ARGILES, J. M.; LOPEZ-SORIANO, F. J.; BUSQUETS, S. Mechanisms and treatment of cancer cachexia. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, v. 23 Suppl 1, p. S19-24, 2013.

ARREGI, M. M. U. et al. Perfil clínico-epidemiológico das neoplasias de estômago atendidas no Hospital do Câncer do Instituto do Câncer do Ceará, no período 2000-2004. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 55, n. 2, p. 121-128, 2009.

AUGUST, D. A.; HUHMANN, M. B. 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.

BALDWIN, C. et al. Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. **J Natl Cancer Inst**, v. 104, n. 5, p. 371-85, Mar 07 2012.

BARBER, M. D. et al. Effect of a fish oil-enriched nutritional supplement on metabolic mediators in patients with pancreatic cancer cachexia. **Nutr Cancer**, v. 40, n. 2, p. 118-24, 2001.

BARBOSA-SILVA, M. C. et al. Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. **Am J Clin Nutr**, v. 82, n. 1, p. 49-52, 2005.

BARRERA, R. Nutritional support in cancer patients. **JPEN J Parenter Enteral Nutr**, v. 26, n. 5 Suppl, p. S63-71, 2002.

BASTOS, J. et al. Dietary patterns and gastric cancer in a Portuguese urban population. **Int J Cancer**, v. 127, n. 2, p. 433-41, Jul 15 2010.

BILATE, A. M. B. Inflamação, citocinas, proteínas de fase aguda e implicações terapêuticas. **Temas de Reumatologia Clínica**, v. 8, número 2, p. 47-50, 2007.

BONASSA E. M. A.; SANTANA, T. R. Marcadores tumorais e escalas funcionais. In: *Enfermagem em terapêutica oncológica*. 3ª ed. São Paulo: Atheneu, 2005. p.16-18.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Consenso Nacional de Nutrição Oncológica/Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva; organização Nivaldo Barroso de Pinho**. Rio de Janeiro: INCA: 126 p. 2009.

_____. **Estimativa 2012 : Incidência de Câncer no Brasil/Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**. Rio de Janeiro: INCA: 118 p. 2011.

_____. **Políticas e ações para prevenção do câncer no Brasil: alimentação, nutrição e atividade física**. 2ª reimpressão/Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro: INCA: 16 (Sumário Executivo) p. 2012.

_____. **Informe técnico sobre a vacina contra o papilomavírus humano (HPV)**. Brasília: Ministério da Saúde. Dezembro: 12 p. 2013a.

_____. **Inquérito Brasileiro de Nutrição Oncológica/Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva; organização Cristiane Aline D'Almeida, Nivaldo Barroso de Pinho**. Rio de Janeiro: INCA: 136 p. 2013b.

_____. **Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil/Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**. Rio de Janeiro: INCA: 124 p. 2014.

_____. **Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil/Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**. Rio de Janeiro: INCA: 122 p. 2015a.

_____. **Consenso Nacional de Nutrição Oncológica/Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva; organização Nivaldo Barroso de Pinho**. Rio de Janeiro: INCA. 2. ed. rev. ampl. atual: 182 p. 2015b.

CABAL-MANZANO, R. et al. Proteolysis-inducing factor is expressed in tumours of patients with gastrointestinal cancers and correlates with weight loss. **Br J Cancer**, v. 84, n. 12, p. 1599-601, 2001.

CARMO, M. C. N. S.; CORREIA, M. I. T. D. A Importância dos Ácidos Graxos Ômega-3 no Câncer. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 55 (3), p. 279-287, 2009.

CASANOVA, M. A.; MEDEIROS, F. Recentes evidencias sobre os ácidos graxos poliinsaturados da família ômega-3 na doença cardiovascular. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ**, v. Ano 10, n. Julho/Setembro, p. 10, 2011.

CATALANO, V. et al. Gastric cancer. **Crit Rev Oncol Hematol**, v. 71, n. 2, p. 127-64, Aug 2009.

CEDERHOLM, T. et al. Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement. **Clin Nutr**, v. 34, n. 3, p. 335-40, 2015.

CHEN, Y.; SEGERS, S.; BLASER, M. J. Association between Helicobacter pylori and mortality in the NHANES III study. **Gut**, v. 62, n. 9, p. 1262-9, 2013.

COOPER, M. A.; FEHNIGER, T. A.; CALIGIURI, M. A. The biology of human natural killer-cell subsets. **Trends Immunol**, v. 22, n. 11, p. 633-40, Nov 2001.

COPLAND, L. et al. Effects of nutritional support long time after total gastrectomy. **Clin Nutr**, v. 26, n. 5, p. 605-13, Oct 2007.

COPPINI, L. Z. Avaliação nutricional no paciente com câncer. In: WAITZBERG, D. L. (Ed.). **Dieta, Nutrição e Câncer**. São Paulo: Atheneu Editora, 2004. p.385-391.

CREW, K. D.; NEUGUT, A. I. Epidemiology of upper gastrointestinal malignancies. **Seminars in Oncology**, v. 31, n. 4, p. 450-464, 2004.

CUTAIT, R.; GARICOCHEA, B.; COTTI, G. C. C. Diagnóstico e manejo do câncer gástrico familiar. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 28, n. 4, p. 288-292, 2001.

DAVID, J. R.; TERHORST, C. Orgns and cells of the immune system. **ACP Medicine**, p. 1-8, 2003.

DAVIDSON, W. et al. Weight stabilisation is associated with improved survival duration and quality of life in unresectable pancreatic cancer. **Clin Nutr**, v. 23, n. 2, p. 239-47, 2004.

DONOHOE, C. L.; RYAN, A. M.; REYNOLDS, J. V. Cancer cachexia: mechanisms and clinical implications. **Gastroenterol Res Pract**, v. 2011, p. 601434, 2011.

DURNIN, J. V.; RAHAMAN, M. M. The assessment of the amount of fat in the human body from measurements of skinfold thickness. **Br J Nutr**, v. 21, n. 3, p. 681-9, Aug 1967.

EFSA (European Food Safety Authority) Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on the tolerable upper intake level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA). **EFSA Journal**, 2012;10(7):2815.

FABIAN, C. J.; KIMLER, B. F.; HURSTING, S. D. Omega-3 fatty acids for breast cancer prevention and survivorship. **Breast Cancer Res**, v. 17, p. 62, May 04 2015.

FEARON, K. et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. **Lancet Oncol**, v. 12, n. 5, p. 489-95, 2011.

FEARON, K. C. et al. Effect of a protein and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. **Gut**, v. 52, n. 10, p. 1479-86, 2003.

FERLAY, J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **Int J Cancer**, v. 136, n. 5, p. E359-86, 2015.

FRIO, C. C. et al. Influência da Composição Corporal sobre a Qualidade de Vida de Pacientes com Câncer. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 61 (4), p. 351-357, 2015.

FRISANCHO, A. R. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. **Am J Clin Nutr**, v. 34, n. 11, p. 2540-5, 1981.

_____. **Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status**. United States of America: University of Michigan: 189 p. 1990.

GARTH, A. K. et al. Nutritional status, nutrition practices and post-operative complications in patients with gastrointestinal cancer. **J Hum Nutr Diet**, v. 23, n. 4, p. 393-401, Aug 2010.

GARÓFOLO, A.; PETRILLI, A. S. Balanço entre ácido graxo ômega-3 e 6 na resposta inflamatória em pacientes com câncer e caquexia. **Revista de Nutrição, Campinas**, v. 19, n. 5, p. 611-621, 2006.

GOGOS, C. A. et al. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids plus vitamin E restore immunodeficiency and prolong survival for severely ill patients with generalized malignancy: a randomized control trial. **Cancer**, v. 82, n. 2, p. 395-402, 1998.

GONZALEZ, M. C. et al. Validação da versão em português da avaliação subjetiva global produzida pelo paciente. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, v. 25 (2), p. 102-108, 2010.

GUGLIELMI, F. W. et al. Bioelectric impedance analysis: experience with male patients with cirrhosis. **Hepatology**, v. 13, n. 5, p. 892-5, 1991.

GUNERHAN, Y. et al. Effect of preoperative immunonutrition and other nutrition models on cellular immune parameters. **World J Gastroenterol**, v. 15, n. 4, p. 467-72, Jan 28 2009.

HOCHBERG, M. C. et al. **Rheumatology**. Philadelphia Mosby/Elsevier, 2015. 183-198.

HOLT, T. L. et al. Clinical applicability of bioelectric impedance to measure body composition in health and disease. **Nutrition**, v. 10, n. 3, p. 221-4, 1994.

HU, J. et al. Macronutrient intake and stomach cancer. **Cancer Causes Control**, v. 26, n. 6, p. 839-47, 2015.

HUANG, D. D. et al. Impact of different sarcopenia stages on the postoperative outcomes after radical gastrectomy for gastric cancer. **Surgery**, v.16, n.3, p. 680-693, 2017.

IDA, S. et al. Randomized clinical trial comparing standard diet with perioperative oral immunonutrition in total gastrectomy for gastric cancer. **Br J Surg**, v. 104, n. 4, p. 377-383, 2017.

INUI, A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. **CA Cancer J Clin**, v. 52, n. 2, p. 72-91, 2002.

ISENRING, E. A.; BAUER, J. D.; CAPRA, S. Nutrition support using the American Dietetic Association medical nutrition therapy protocol for radiation oncology patients improves dietary intake compared with standard practice. **J Am Diet Assoc**, v. 107, n. 3, p. 404-12, 2007.

ISIDRO, M. F.; LIMA, D. S. C. Adequação calórico-proteica da terapia nutricional enteral em pacientes cirúrgicos. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 58, p. 580-586, 2012.

JACQUELIN-RAVEL, N.; PICHARD, C. Clinical nutrition, body composition and oncology: a critical literature review of the synergies. **Crit Rev Oncol Hematol**, v. 84, n. 1, p. 37-46, 2012.

JANSSEN, I. et al. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. **J Appl Physiol (1985)**, v. 89, n. 2, p. 465-71, 2000.

JHO, D. et al. Omega-3 fatty acids: implications for the treatment of tumor-associated inflammation. **The American surgeon**, v. 69, n. 1, p. 32-36, 2003.

JOHNSON, I. T. Understanding the association between diet and nutrition in upper gastrointestinal cancer. **Expert Rev Gastroenterol Hepatol**, v. 9, n. 11, p. 1347-9, 2015.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. 12. Rio de Janeiro: 2013.

KELLEY, D. S. Modulation of human immune and inflammatory responses by dietary fatty acids. **Nutrition**. 2001; 17:669-73.

KEMIK, O. et al. The relationship among acute-phase response proteins, cytokines and hormones in cachectic patients with colon cancer. In: (Ed.). **World J Surg Oncol**, v.8, 2010. p.85.

KESLEY, R. Câncer do Estômago. In: CASTRO, L. S. e CORRÊA, J. H. S. (Ed.). **Tratamento Cirúrgico do Câncer Gastrintestinal**. Rio de Janeiro: Leonaldson dos Santos Castro, 2005. cap. 7, p.131-162.

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, 2009.

KIM, Y. S. et al. Impact of dietary components on NK and Treg cell function for cancer prevention. **Mol Carcinog**, v. 54, n. 9, p. 669-78, 2015.

KUSHNER, R. F.; SCHOELLER, D. A. Estimation of total body water by bioelectrical impedance analysis. **Am J Clin Nutr**, v. 44, n. 3, p. 417-24, 1986.

LAFFITTE, A. M.; POLAKOWSKI, C. B.; KATO, M. Realimentação precoce via oral em pacientes oncológicos submetidos à gastrectomia por câncer gástrico. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, v. 28, n. 3, p. 200-203, 2015.

LAVIANO, A. et al. Omega-3 fatty acids in cancer. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 16, n. 2, p. 156-61, 2013.

LEANDRO-MERHI, V. A. et al. Clinical and nutritional status of surgical patients with and without malignant diseases: cross-sectional study. **Arq Gastroenterol**, v. 48, n. 1, p. 58-61, 2011.

LEE, H. H. et al. Survival impact of postoperative body mass index in gastric cancer patients undergoing gastrectomy. **Eur J Cancer**, v. 52, p. 129-37, 2016.

LI, B. et al. The postoperative clinical outcomes and safety of early enteral nutrition in operated gastric cancer patients. **J buon**, v. 20, n. 2, p. 468-72, 2015.

LIM, L. et al. Adjuvant therapy in gastric cancer. **J Clin Oncol**, v. 23, n. 25, p. 6220-32, 2005.

LINDBLAD, M.; RODRIGUEZ, L. A.; LAGERGREN, J. Body mass, tobacco and alcohol and risk of esophageal, gastric cardia, and gastric non-cardia adenocarcinoma among men and women in a nested case-control study. **Cancer Causes Control**, v. 16, n. 3, p. 285-94, 2005.

LOH, K. W. et al. Unintentional weight loss is the most important indicator of malnutrition among surgical cancer patients. **Neth J Med**, v. 70, n. 8, p. 365-9, 2012.

- LORITE, M. J. et al. Activation of ATP-ubiquitin-dependent proteolysis in skeletal muscle in vivo and murine myoblasts in vitro by a proteolysis-inducing factor (PIF). **Br J Cancer**, v. 85, n. 2, p. 297-302, 2001.
- MAGALHÃES, L. P. et al. Variação de peso, grau de escolaridade, saneamento básico, etilismo, tabagismo e hábito alimentar pregresso em pacientes com câncer de estômago. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 45, p. 111-116, 2008.
- MANDORWSKI, S.; LOURENÇO, L. G.; FORONES, N. M. CA72-4 e CEA no soro e no lavado peritoneal de doentes com câncer gástrico. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 39, p. 17-21, 2002.
- 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. 3912-8, 2013.
- MARIETTE, C.; DE BOTTON, M. L.; PIESSEN, G. Surgery in esophageal and gastric cancer patients: what is the role for nutrition support in your daily practice? **Ann Surg Oncol**, v. 19, n. 7, p. 2128-34, 2012.
- MARIN CARO, M. M.; LAVIANO, A.; PICHARD, C. Nutritional intervention and quality of life in adult oncology patients. **Clin Nutr**, v. 26, n. 3, p. 289-301, 2007.
- MAUSKOPF, J. A. et al. Immunonutrition for patients undergoing elective surgery for gastrointestinal cancer: impact on hospital costs. **World J Surg Oncol**, v. 10, p. 136, 2012.
- MCCOLL, K. E. Clinical practice. Helicobacter pylori infection. **N Engl J Med**, v. 362, n. 17, p. 1597-604, 2010.
- MOREIRA, J. C.; WAITZBERG, D. L. Consequências Funcionais da Desnutrição. In: WAITZBERG, D. L. (Ed.). **Nutrição Oral, Enteral e Parenteral na Prática Clínica**. São Paulo: Editora Atheneu, 2000. p.399-410.
- MORLEY, J. E.; THOMAS, D. R.; WILSON, M. M. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. **Am J Clin Nutr**, v. 83, n. 4, p. 735-43, 2006.
- MOTA, M. A. et al. Avaliação subjetiva global e avaliação subjetiva global produzida pelo paciente em oncologia: um estudo comparativo. **Revista Brasileira de Nutricao Clinica**, v. 24, n.3, p. 196-2022, 2009.
- MULIAWATI, Y.; HAROEN, H.; ROTTY, L. W. Cancer anorexia - cachexia syndrome. **Acta Med Indones**, v. 44, n. 2, p. 154-62, 2012.
- MURPHY, K.; TRAVERS, P.; WALPORT, M. **Imunobiologia de Janeway**. 7ª. Artmed, 2009.
- MURPHY, R. A. et al. Nutritional intervention with fish oil provides a benefit over standard of care for weight and skeletal muscle mass in patients with nonsmall cell lung cancer receiving chemotherapy. **Cancer**, v. 117, n. 8, p. 1775-82, 2011.

MUSCARITOLI, M. et al. Therapy of muscle wasting in cancer: what is the future? **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 7, n. 4, p. 459-66, Jul 2004.

_____. New strategies to overcome cancer cachexia: from molecular mechanisms to the 'Parallel Pathway'. **Asia Pac J Clin Nutr**, v. 17 Suppl 1, p. 387-90, 2008.

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, Sep 2009.

OLIVEIRA, K. S. M. et al. Câncer de estômago: perfil epidemiológico de pacientes idosos **Revista UNINGÁ Review**, v. 28 (1), n. Outubro-Dezembro, p. 56-60, 2016.

OLIVEIRA, T. A. A importância do acompanhamento nutricional para pacientes com câncer. **Revista prática Hospitalar**, v. Ano IX, p. 51:150-154, 2007.

OTTERY, F. D. Cancer cachexia: prevention, early diagnosis, and management. **Cancer Pract**, v. 2, n. 2, p. 123-31, Mar-Apr 1994.

OMS. Organizacao Mundial da Saude. Defining the problem of overweight and obesity. In: (OMS), W. H. O. (Ed.). **Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a Who Consultation**. Geneva: OMS, 2000. p.241-243.

OPAS. Organizacao Pan-Americana da Saude. ENCUESTA MULTICÉNTRICA SALUD, B. Y. E. S. E. A. L. Y. E. C. **Informe Preliminar. División de promoción y protección de la salud (HPP)**. Washington D.C.: OPAS: 93 p. 2001.

PACCAGNELLA, A.; MORASSUTTI, I.; ROSTI, G. Nutritional intervention for improving treatment tolerance in cancer patients. **Curr Opin Oncol**, v. 23, n. 4, p. 322-30, 2011.

PALMELA, C. et al. Body Composition as a Prognostic Factor of Neoadjuvant Chemotherapy Toxicity and Outcome in Patients with Locally Advanced Gastric Cancer. **J Gastric Cancer**, 17(1):74-87, 2017.

PAPINI-BERTO, S. J.; BURINI, R. C. Causas da desnutrição pós-gastrectomia. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 38, p. 272-275, 2001. ISSN 0004-2803.

RATNAYAKE, W. M.; GALLI, C. Fat and fatty acid terminology, methods of analysis and fat digestion and metabolism: a background review paper. **Ann Nutr Metab**, v. 55, n. 1-3, p. 8-43, 2009.

RISO, S. et al. Postoperative enteral immunonutrition in head and neck cancer patients. **Clin Nutr**, v. 19, n. 6, p. 407-12, 2000.

RAMOS, M. C. et al. The diversity of nutritional status in cancer: new insights. **Oncologist**, v. 15, n. 5, p. 523-30, 2010.

RODRIGUES, V.D. et al. Nutrition and immune-modulatory intervention in surgical patients with gastric cancer. **Nutrition in Clinical Practice**. v. 32, n.1, p. 122-129, 2017.

RYAN, A. M. et al. Enteral nutrition enriched with eicosapentaenoic acid (EPA) preserves lean body mass following esophageal cancer surgery: results of a double-blinded randomized controlled trial. **Ann Surg**, v. 249, n. 3, p. 355-63, Mar 2009.

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. 3310-7, Jul 14 2010.

SANCHEZ-LARA, K. et al. Effects of an oral nutritional supplement containing eicosapentaenoic acid on nutritional and clinical outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer: randomised trial. **Clin Nutr**, v. 33, n. 6, p. 1017-23, 2014.

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

SCHREIBER, R. D.; OLD, L. J.; SMYTH, M. J. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. **Science**, v. 331, n. 6024, p. 1565-70, Mar 25 2011.

SEGURA, A. et al. An epidemiological evaluation of the prevalence of malnutrition in Spanish patients with locally advanced or metastatic cancer. **Clin Nutr**, v. 24, n. 5, p. 801-14, 2005.

SHIM, H. et al. Perioperative nutritional status changes in gastrointestinal cancer patients. **Yonsei Med J**, v. 54, n. 6, p. 1370-6, Nov 2013.

SILVA, M. P. N. Síndrome da anorexia-caquexia em portadores de câncer. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 52 (1), p. 59-77, 2006.

SILVA, V. C. S.; FELÍCIO, D. C. **Fatores de risco para o câncer gástrico em grupos de classe socioeconômico baixa: Revisão de literatura**. Três Corações: Revista de Iniciação Científica da Universidade Vale do Rio Verde. 6: 3-10 p., 2016.

SMIDERLE, C. A.; GALLON, C. W. Desnutrição em oncologia: revisão de literatura. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, v. 27, n. 4, p. 250-256, 2012.

SNYDERMAN, C. H. et al. Reduced postoperative infections with an immune-enhancing nutritional supplement. **Laryngoscope**, v. 109, n. 6, p. 915-21, Jun 1999.

SOBOTTA, J. **Atlas de Anatomia Humana 21**. São Paulo: Guanabara Koogan, 2000.

STEWART, B. W.; WILD, C. P. **World Cancer Report 2014** Geneva, Switzerland World Health Organization (WHO), International Agency for Research on Cancer (IARC) 630 p. 2014.

SULTAN, J. et al. Randomized clinical trial of omega-3 fatty acid-supplemented enteral nutrition versus standard enteral nutrition in patients undergoing oesophagogastric cancer surgery. **Br J Surg**, v. 99, n. 3, p. 346-55, Mar 2012.

SZCZEPANIK, A. M. et al. IL-6 serum levels predict postoperative morbidity in gastric cancer patients. In: (Ed.). **Gastric Cancer**. Tokyo, v.14, p.266-73, 2011.

TAN, B. H. et al. Sarcopenia is associated with toxicity in patients undergoing neo-adjuvant chemotherapy for oesophago-gastric cancer. **Eur J Surg Oncol**, v. 41, n.3, p.333-8, 2015.

TAYLOR, L. A. et al. Marine phospholipids--a promising new dietary approach to tumor-associated weight loss. **Support Care Cancer**, v. 18, n. 2, p. 159-70, 2010.

TEIXEIRA, J. B. A.; NOGUEIRA, M. S. Câncer gástrico: fatores de risco em clientes atendidos nos serviços de atenção terciária em um município do interior paulista. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 11, p. 43-48, 2003.

TIAN, J.; CHEN, J. S. Nutritional status and quality of life of the gastric cancer patients in Changle County of China. **World J Gastroenterol**, v. 11, n. 11, p. 1582-6, 2005.

TISDALE, M. J. Cachexia in cancer patients. **Nat Rev Cancer**, v. 2, n. 11, p. 862-71, 2002.

_____. The 'cancer cachectic factor'. **Support Care Cancer**, v. 11, n. 2, p. 73-8, Feb 2003.

_____. Molecular pathways leading to cancer cachexia. **Physiology (Bethesda)**, v. 20, p. 340-8, 2005.

_____. Mechanisms of cancer cachexia. **Physiol Rev**, v. 89, n. 2, p. 381-410, 2009.

TONETO, M. G. **Análise imunoistoquímica da expressão do fator tecidual e da densidade microvascular no câncer gástrico: correlação com fatores prognósticos e sobrevida.** p.100 Faculdade de Medicina da PUCRS, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, 2006.

TORRES, A. J. L. Establishing the reference range for T lymphocytes subpopulations in adults and children from Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**,55(5):323-328, 2013.

USTER, A. et al. Influence of a nutritional intervention on dietary intake and quality of life in cancer patients: a randomized controlled trial. **Nutrition**, v. 29, n. 11-12, p. 1342-9, 2013.

VAN DER MEIJ, B. S. et al. Oral nutritional supplements containing (n-3) polyunsaturated fatty acids affect the nutritional status of patients with stage III non-small cell lung cancer during multimodality treatment. **J Nutr**, v. 140, n. 10, p. 1774-80, 2010.

_____. n-3 PUFAs in cancer, surgery, and critical care: a systematic review on clinical effects, incorporation, and washout of oral or enteral compared with parenteral supplementation. **Am J Clin Nutr**, v. 94, n. 5, p. 1248-65, 2011.

VANNICE, G.; RASMUSSEN, H. Position of the academy of nutrition and dietetics: dietary fatty acids for healthy adults. **J Acad Nutr Diet**, v. 114, n. 1, p. 136-53, 2014.

VOSS, A. et al. Effect of a protein and energy dense eicosapentaenoic containing oral supplement on loss of weight and inflammation in cancer cachexia. **JPEN J Parenter Enteral Nutr**, v. 36 (1), p. A136, 2012.

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

WAITZBERG, D. L.; MAZZA, R. P. J.; ALVES, C. C. Consequências nutricionais do tratamento cirúrgico do trato gastrointestinal . In: WAITZBERG, D. L. (Ed.). **Dieta, Nutrição e Câncer**. 2ª revisada. São Paulo: Atheneu, 2006. cap. 47, p.407-424.

WAITZBERG, D. L. et al. Consenso Brasileiro de Anorexia/Caquexia em Cuidados Paliativos. **Revista Brasileira de Cuidados paliativos**. 3 (3) - Suplemento 1, p. 23, 2011.

WCRF/AICR. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC. **AICR**, p. 537, 2007.

WEED, H. G. et al. Lean body mass gain in patients with head and neck squamous cell cancer treated perioperatively with a protein- and energy-dense nutritional supplement containing eicosapentaenoic acid. **Head Neck**, v. 33, n. 7, p. 1027-33, 2011.

WEI, Z. et al. A prospective, randomized, controlled study of ω -3 fish oil fat emulsion-based parenteral nutrition for patients following surgical resection of gastric tumors. **Nutrition Journal**, v. 13, p. 25-25, 2014.

WIGMORE, S. J. et al. Effect of oral eicosapentaenoic acid on weight loss in patients with pancreatic cancer. **Nutr Cancer**, v. 36, n. 2, p. 177-84, 2000.

ZHUANG, C. L. Sarcopenia is an Independent Predictor of Severe Postoperative Complications and Long-Term Survival After Radical Gastrectomy for Gastric Cancer: Analysis from a Large-Scale Cohort. **Medicine (Baltimore)**, v. 95, n.13, 2016.

XIONG, Y.; BOSSELUT, R. The enigma of CD4-lineage specification. **Eur J Immunol**, v. 41, n. 3, p. 568-74, 2011.

YU, J. et al. Effects of omega-3 fatty acids on patients undergoing surgery for gastrointestinal malignancy: a systematic review and meta-analysis. **BMC Cancer**. 2017;17:271.

ZHANG, R. et al. The clinical significance of memory T cells and its subsets in gastric cancer. **Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico**, v. 16, n. 3, p. 257-265, 2014.

ZHENG, H. et al. Pathobiological characteristics of intestinal and diffuse-type gastric carcinoma in Japan: an immunostaining study on the tissue microarray. In: (Ed.). **J Clin Pathol**, v.60, p.273-7, 2007.

APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido

Projeto de Pesquisa: Impacto da Suplementação Oral com ômega-3 no Estado Nutricional, Perfil Imunológico e Inflamatório de Pacientes com Câncer Gástrico.

Você está sendo convidado (a) a participar de um projeto de pesquisa porque está sendo atendido (a) nesta instituição e teve diagnóstico ou suspeita de um tipo de câncer chamado Câncer Gástrico. Para que você possa decidir se quer participar ou não, precisa conhecer os benefícios, os riscos e as consequências pela sua participação.

Este documento é chamado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e tem esse nome porque você só deve aceitar participar deste estudo depois de ter lido e entendido este documento. Leia as informações com atenção e converse com o pesquisador responsável e com a equipe do estudo sobre quaisquer dúvidas que você tenha. Caso haja alguma palavra ou frase que você não entenda, converse com a pessoa responsável por obter este consentimento, para maiores esclarecimentos. Converse com os seus familiares, amigos e com a equipe médica antes de tomar uma decisão. Se você tiver dúvidas depois de ler estas informações, entre em contato com o pesquisador responsável.

Após receber todas as informações, e todas as dúvidas forem esclarecidas, você poderá fornecer seu consentimento por escrito, caso queira participar.

PROPÓSITO DO ESTUDO

Neste estudo vamos avaliar seu estado nutricional e componentes do sangue que medem a resistência do seu organismo no pré-tratamento: como quimioterapia e/ou radioterapia e/ou cirurgia, antes e após a utilização de suplemento nutricional contendo ou não ômega-3. Este suplemento será na forma líquida pronto para uso de 220ml ou de 200ml e deverá ser ingerido 2 (duas) vezes ao dia, durante 30 (trinta) dias.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Para realizar o diagnóstico de câncer é necessário que uma parte de seu tumor e de seu sangue sejam coletados para exames laboratoriais. Estes procedimentos são necessários para um diagnóstico correto e para a escolha de um tratamento adequado. Os materiais não utilizados, ou aqueles que sobram dos exames, são descartados conforme a Legislação Sanitária.

Se você concordar em participar deste projeto de pesquisa, os pesquisadores utilizarão uma parte de seu sangue para realizar exames laboratoriais complementares. Este procedimento

não comprometerá o diagnóstico uma vez que a parte principal destes materiais será encaminhada à Divisão de Patologia e a outros laboratórios do INCA responsáveis pelos exames laboratoriais de rotina para o diagnóstico.

A sua primeira coleta de sangue será no dia da sua consulta no Ambulatório de Nutrição. Nesse dia, será aplicado um questionário sobre seu peso, ingestão alimentar e presença de alguns sintomas. Para esse estudo será necessário uma segunda consulta no Ambulatório de Nutrição e uma segunda coleta de sangue após 30 dias. Tanto na primeira, quanto na segunda consulta, você responderá perguntas sobre sua alimentação e sintomas relacionados com sua alimentação e passará por um exame físico. A duração de cada consulta será de, aproximadamente, 30 (trinta) minutos, sendo 15 (quinze) minutos para os questionamentos e 15 (quinze) minutos para o exame físico.

Mesmo se você não aceitar participar do estudo, seu atendimento no Ambulatório de Nutrição antes do início de seu tratamento será realizado normalmente e se você precisar de suplemento nutricional, este também será fornecido. Este suplemento fornecido será sem ômega-3. Além disso, não haverá a necessidade das duas coletas de sangue e nem da bioimpedância elétrica, apenas o exame físico será necessário.

No exame físico serão aferidos seu peso, altura, circunferência do seu braço, com uma fita métrica, e a dobra cutânea na parte de trás do seu braço, com uma pinça especial chamada adipômetro. Além disso, você passará por uma avaliação chamada bioimpedância elétrica, que medirá a quantidade de água, gordura e músculo que tem no seu corpo. A análise da bioimpedância elétrica será realizada colocando quatro pequenos eletrodos na mão (extremidade distal) e no pé direito (extremidade distal) do paciente deitado em decúbito dorsal com os braços relaxados ao longo do corpo sem tocá-lo e com as pernas esticadas e separadas, evitando encostar as mãos no tronco, em jejum de pelo menos 2 horas, com a bexiga vazia. O exame físico e a bioimpedância elétrica não causarão dor e nem desconforto. Tanto para a primeira, quanto para a segunda consulta, você deverá ir em jejum de 8 horas para que sejam feitas a coleta de sangue e a bioimpedância elétrica. Será coletado 2 tubos de 5 ml cada, correspondente a uma colher de sobremesa, em cada coleta de sangue. Todas as amostras biológicas coletadas durante este estudo, conforme descrito acima, serão utilizadas apenas para os propósitos descritos neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Ao final do estudo ou depois que todos os resultados dos exames ficarem prontos, se tiver sobrado alguma quantidade de sangue, esta amostra será destruída. O laboratório não irá guardar suas amostras biológicas.

No dia da primeira consulta você receberá orientações dietéticas e os suplementos para os 30 (trinta) dias. Esses suplementos são na forma líquida pronto para uso de 200ml ou de 200ml, para ingestão duas vezes ao dia. Se sua alimentação for por sonda, o suplemento deverá ser utilizado apenas por esta via. Se sua alimentação for por via oral, o suplemento também deverá ser utilizado apenas por esta via. Se você não utilizar toda a quantidade de suplementos fornecida na primeira consulta, leve a quantidade que sobrar para a segunda consulta. Durante esses 30 dias, você será monitorado quanto à aceitação do suplemento, por contato telefônico realizado uma vez na semana.

MÉTODOS ALTERNATIVOS

Caso não consiga fazer uso do suplemento nutricional, fornecido para o estudo, devido à presença de intercorrências, como enjoos, vômitos, dor abdominal ou presença de qualquer outro sintoma que o impeça de continuar a fazer uso do suplemento, você deverá entrar em contato com a pesquisadora responsável para que seja agendada uma consulta extra. Nessa nova consulta será avaliada a adequação da ingestão do suplemento ou a suspensão do mesmo. Caso seja necessário suspender o uso do suplemento, será fornecido outro suplemento disponível na instituição e com isso sua participação do estudo será suspensa.

BENEFÍCIOS

Você não será remunerado por sua participação. Se você concordar com o uso das suas informações e do material do modo descrito acima, é necessário esclarecer que você não terá quaisquer benefícios ou direitos financeiros sobre eventuais resultados decorrentes deste projeto de pesquisa. O benefício principal da sua participação é possibilitar que no futuro, com os resultados alcançados com este projeto de pesquisa, o diagnóstico e o tratamento para esse tipo de câncer beneficiem outros pacientes.

A suplementação nutricional via oral ou por sonda 2 (duas) vezes por dia durante 30 (trinta) dias antes do início de um ou mais dos seguintes tratamentos: radioterapia, quimioterapia e cirurgia, poderá ou não contribuir para recuperar seu estado nutricional adequado, fortalecer o seu organismo e reduzir possíveis complicações durante o tratamento.

RISCOS

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

Toda pesquisa possui um risco e no caso de participar deste estudo você será submetido a um questionário onde seu maior desconforto será respondê-lo. As medidas de peso, altura, circunferência do braço, dobra cutânea do braço e o exame de bioimpedância elétrica não trarão desconforto. O exame físico poderá lhe causar uma sensação de cócegas, porém não será doloroso.

Os procedimentos experimentais podem causar reações alérgicas ou intolerâncias que podem existir no consumo dos suplementos nutricionais. Qualquer um dos dois suplementos, quando consumidos via oral, podem causar enjoos em alguns pacientes que tiverem sensibilidade ao gosto doce. Quando consumidos pela sonda com uma velocidade rápida de gotejamento, podem ocasionar dor abdominal e diarreia.

Estas punções venosas para exames laboratoriais, que são parte de seu tratamento regular, podem resultar em desmaios, uma leve dor no local da punção e/ou manchas roxas transitórias chamadas de equimoses. Raramente pode haver um pequeno coágulo sanguíneo ou infecção no local da picada da agulha.

Além desses riscos citados, não haverá outros riscos maiores.

CUSTOS

Se você concordar com o uso do seu sangue e das informações do seu prontuário médico como descrito acima, você não terá quaisquer custos ou despesas pela sua participação nesse projeto de pesquisa. Você não deverá pagar por qualquer procedimento, medicação em estudo ou teste exigido como parte deste estudo clínico.

Será fornecida a dieta via oral ou enteral para utilização no período pré-tratamento, gratuitamente a você.

Você e, eventualmente o/a seu/sua acompanhante serão adequadamente reembolsados pelas suas despesas com transporte e alimentação para cada dia de consulta do estudo, ou seja, todos os seus gastos para estar no centro de pesquisa e se alimentar nos dias das visitas serão reembolsados por meio do nutricionista responsável pelo seu cuidado.

CONFIDENCIALIDADE

Se você optar por participar deste projeto de pesquisa, as informações sobre a sua saúde e seus dados pessoais serão mantidas de maneira confidencial e sigilosa. Seus dados somente serão utilizados depois de anonimizados (ou seja, sem sua identificação). Apenas os pesquisadores autorizados terão acesso aos dados individuais, resultados de exames e testes bem como às

informações do seu registro médico. Mesmo que estes dados sejam utilizados para propósitos de divulgação e/ou publicação científica, sua identidade permanecerá em segredo.

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.

BASES DA PARTICIPAÇÃO

A sua participação é voluntária e a recusa em autorizar a sua participação não acarretará quaisquer penalidades ou perda de benefícios aos quais você tem direito, ou mudança no seu tratamento e acompanhamento médico nesta instituição. Você poderá retirar seu consentimento a qualquer momento sem qualquer prejuízo. Em caso de você decidir interromper sua participação no estudo, a equipe de pesquisadores deve ser comunicada e a coleta de amostras para os exames relativos ao estudo será imediatamente interrompida.

ACESSO A RESULTADOS DE EXAMES

Você tem o direito de ser atualizado (a) sobre os resultados parciais do estudo ou sobre resultados que sejam do conhecimento do nutricionista do estudo. Os resultados de seus exames e do seu tratamento são seus e estarão disponíveis.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS

A pessoa responsável pela obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido lhe explicou claramente o conteúdo destas informações e se colocou à disposição para responder às suas perguntas sempre que tiver novas dúvidas. Você terá garantia de acesso, em qualquer etapa do estudo, sobre qualquer esclarecimento de eventuais dúvidas e inclusive para tomar conhecimento dos resultados desta pesquisa. Neste caso, por favor, ligue para o **Nutricionista Patrícia Moreira Feijó, pesquisadora responsável** no telefone **(21) 3207-1568** de 7-19h. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do INCA, que está formado por profissionais de diferentes áreas, que revisam os projetos de pesquisa que envolvem seres humanos, para garantir os direitos, a segurança e o bem-estar de todos as pessoas que se voluntariam a participar destes. Se tiver perguntas sobre seus direitos como participante de pesquisa, você pode entrar em contato com o CEP do INCA na Rua do

Resende N°128, Sala 203, de segunda a sexta de 9:00 a 17:00 hs, nos telefones (21) 3207-4550 ou 3207-4556, ou também pelo e-mail: cep@inca.gov.br.

Este termo está sendo elaborado em duas vias, sendo que uma via ficará com você e outra será arquivada com os pesquisadores responsáveis.

CONSENTIMENTO

Li as informações acima e entendi o propósito da solicitação de permissão para o uso das informações contidas no meu registro médico e de parte de meu sangue obtidos durante o atendimento nesse hospital. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas foram respondidas. Ficaram claros para mim quais são procedimentos a serem realizados, riscos e a garantia de esclarecimentos permanentes.

Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso aos dados e de esclarecer minhas dúvidas a qualquer tempo.

Entendo que meu nome não será publicado e toda tentativa será feita para assegurar o meu anonimato.

Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidade ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.

Eu, por intermédio deste, dou livremente meu consentimento para participar neste projeto.

Nome e Assinatura do participante

___/___/___.
Data

Nome e Assinatura do Responsável Legal/Testemunha Imparcial Data
(quando pertinente)

___/___/___.

Eu, abaixo assinado, expliquei completamente os detalhes relevantes deste projeto de pesquisa ao paciente indicado acima e/ou pessoa autorizada para consentir pelo mesmo. Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente para a participação deste estudo.

Nome e Assinatura do Responsável pela obtenção do Termo

Data ___/___/___.

APÊNDICE B – Ficha de triagem – fase inicial**Fase Inicial: Triagem**

Número do paciente: _____

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:

- Baixo Peso (BP) – Peso Normal (PN) – Sobrepeso (SP) – Obesidade (O)

Antropometria:

PCT: _____ mm _____ Percentil. Classificação: D – RN - E – O

CB: _____ cm _____

CMB: _____ cm _____ Percentil. Classificação: DG - DM - E

BIA:

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: () Com Ômega-3 / () Sem Ômega-3

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

APÊNDICE C – Ficha de dados – fase após suplementação**Número do paciente:** _____**Sexo:** _____ **Idade:** _____ anos**Classificação:** () Adulto () Idoso **PS:** 0/1/2/3/4 **Estadiamento:** _____**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:

- Baixo Peso (BP) – Peso normal (PN) – Sobrepeso (SP) – Obesidade (O)

Antropometria:

PCT: _____ mm _____ Percentil. Classificação: D – RN - E – O

CB: _____ cm _____

CMB: _____ cm _____ Percentil. Classificação: DG - DM - E

BIA:

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: () Com Ômega-3 / () Sem Ômega-3

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

APÊNDICE D – Recordatório alimentar de 24h

Recordatório de 24h


Número do paciente: _____

Recordatório: 01 02 03 04 Data: / / Dia da semana:

Refeição	Hora	Lugar	Alimento/Bebida	Quantidade/Medida caseira

Observações:

ANEXO A – Avaliação subjetiva global produzida pelo paciente

 Ministério da Saúde		AVALIAÇÃO SUBJETIVA GLOBAL PRODUZIDA PELO 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"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
<p>1. PESO (veja anexo 1) Resumo do meu peso atual e recente: Eu atualmente peso aproximadamente: _____ Kg Eu tenho aproximadamente 1 metro e _____ cm Há um mês atrás eu pesava aproximadamente: _____ Kg Há seis meses atrás eu pesava aproximadamente: _____ Kg Durante as 2 últimas semanas meu peso: <input type="checkbox"/> Diminuiu (1) <input type="checkbox"/> ficou igual (0) <input type="checkbox"/> Aumentou (0)</p> <p style="text-align: right;">Caixa 1 <input type="checkbox"/></p>	<p>2. INGESTÃO ALIMENTAR: Em comparação a minha alimentação normal, eu poderia considerar minha ingestão alimentar durante o último mês como:</p> <input type="checkbox"/> sem mudanças (0) <input type="checkbox"/> mais que o normal (0) <input type="checkbox"/> menos que o normal (1) Atualmente, eu estou comendo: <input type="checkbox"/> comida normal (alimentos sólidos) em menor quantidade (1) <input type="checkbox"/> comida normal (alimentos sólidos) em pouca quantidade (2) <input type="checkbox"/> apenas líquidos (3) <input type="checkbox"/> apenas suplementos nutricionais (3) <input type="checkbox"/> muito pouco de qualquer comida (4) <input type="checkbox"/> apenas alimentos por sonda ou pela veia (0) <p style="text-align: right;">Caixa 2 <input type="checkbox"/></p>		
<p>3. SINTOMAS: Durante as 2 últimas semanas, eu tenho tido os seguintes problemas que me impedem de comer o suficiente (marque todos os que estiver sentindo):</p> <input type="checkbox"/> sem problemas para se alimentar (0) <input type="checkbox"/> sem apetite, apenas sem vontade de comer (3) <input type="checkbox"/> náusea (1) <input type="checkbox"/> vômito (3) <input type="checkbox"/> constipação (1) <input type="checkbox"/> diarreia (3) <input type="checkbox"/> feridas na boca (2) <input type="checkbox"/> boca seca (1) <input type="checkbox"/> alimentos têm gosto estranho ou não têm gosto (1) <input type="checkbox"/> os cheiros me enjoam (1) <input type="checkbox"/> problemas para engolir (2) <input type="checkbox"/> rapidamente me sinto satisfeito (1) <input type="checkbox"/> dor, onde? (3) _____ <input type="checkbox"/> outros** (1) _____ ** ex. depressão, problemas dentários ou financeiros <p style="text-align: right;">Caixa 3 <input type="checkbox"/></p>	<p>4. ATIVIDADES E FUNÇÃO: No último mês, eu consideraria minha atividade como:</p> <input type="checkbox"/> Normal, sem nenhuma limitação (0) <input type="checkbox"/> Não totalmente normal, mas capaz de manter quase todas as atividades normais (1) <input type="checkbox"/> Não me sentindo bem para a maioria das coisas, mas ficando na cama ou na cadeira menos da metade do dia (2) <input type="checkbox"/> capaz de fazer pouca atividade, e passando a maior parte do tempo na cadeira ou na cama (3) <input type="checkbox"/> bastante tempo acamado, raramente fora da cama (3) <p style="text-align: right;">Caixa 4 <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: right;">Somatório dos escores das caixas 1 a 4 <input type="checkbox"/> A</p>		
O restante do questionário será preenchido pelo seu médico, enfermeira ou nutricionista. Obrigada.			
<p>5. DOENÇA E SUA RELAÇÃO COM REQUERIMENTOS NUTRICIONAIS (Veja anexo 2) Todos os diagnósticos relevantes (especifique): _____ Estadiamento da doença primária (circule se conhecido ou apropriado) I II III IV Outro: _____ Idade: _____</p> <p style="text-align: right;">Escore numérico do anexo 2 <input type="checkbox"/> B</p>			
<p>6. DEMANDA METABÓLICA (Veja anexo 3)</p> <p style="text-align: right;">Escore numérico do anexo 3 <input type="checkbox"/> C</p>			
<p>7. EXAME FÍSICO (Veja anexo 4)</p> <p style="text-align: right;">Escore numérico do anexo 4 <input type="checkbox"/> D</p>			
<p>AVALIAÇÃO GLOBAL (Veja anexo 5)</p> <input type="checkbox"/> Bem Nutrido ou anabólico (ASG-A) <input type="checkbox"/> Desnutrição moderada ou suspeita (ASG-B) <input type="checkbox"/> Gravemente desnutrido (ASG-C) <p style="text-align: right;">Escore Total da ASG produzida pelo paciente: Escore numérico total de A+B+C+D acima <input type="checkbox"/> (Siga as orientações de triagem abaixo)</p>			

Recomendações de triagem nutricional: a somatória dos escores é utilizada para definir intervenções nutricionais específicas, incluindo a orientação do paciente e seus familiares, manejo dos sintomas incluindo intervenções farmacológicas e intervenção nutricional adequada (alimentos, suplementos nutricionais, nutrição enteral ou parenteral). A primeira fase da intervenção nutricional inclui o manejo adequado dos sintomas.

0 — 1: Não há necessidade de intervenção neste momento. Reavaliar de forma rotineira durante o tratamento.

2 — 3: Educação do paciente e seus familiares pelo nutricionista, enfermeira ou outro profissional, com intervenção farmacológica de acordo com o inquérito dos sintomas (caixa 3) e exames laboratoriais se adequados.

4 — 8: Necessita intervenção pelo nutricionista, juntamente com a enfermeira ou médico como indicado pelo inquérito dos sintomas (caixa 3).

≥ 9: Indica necessidade crítica de melhora no manejo dos sintomas e/ou opções de intervenção nutricional.

Responsável: _____ Nutricionista / Médico / Enfermeira / Outro _____ Data: ____/____/____

Regras para pontuação da Avaliação Subjetiva Global produzida pelo paciente (ASG-PPP)

As caixas de 1 a 4 da ASG-PPP foram feitas para serem preenchidas pelo paciente. O escore numérico da ASG-PPP é determinado usando: 1) os pontos entre parênteses anotados nas caixas 1 a 4 e 2) na folha abaixo para itens não pontuados entre parênteses. Os escores para as caixas 1 e 3 são aditivos dentro de cada caixa e os escores das caixas 2 e 4 são baseados no escore mais alto marcado pelo paciente.

Anexo 1 - Escore da perda de peso

Para determinar o escore, use o peso de 1 mês atrás se disponível. Use o peso de 6 meses atrás apenas se não tiver dados do peso do mês passado. Use os pontos abaixo para pontuar as mudanças do peso e acrescente pontos extras se o paciente perdeu peso nas 2 últimas semanas. Coloque a pontuação total na caixa 1 da ASG-PPP.

Perda de peso em 1 mês	Pontos	Perda de peso em 6 meses
10% ou mais	4	20% ou mais
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%

Pontuação para o anexo 1

Anote na caixa A

Anexo 2 - Critério de pontuação para condição

A pontuação é obtida pela adição de 1 ponto para cada condição listada abaixo que o paciente apresenta.

Categoria	Pontos
Câncer	1
AIDS	1
Coqueluzia pulmonar ou cardíaca	1
Úlcera de decúbito, ferida aberta ou fistula	1
Presença de trauma	1
Idade maior que 65 anos	1

Pontuação para o anexo 2

Anote na caixa B

Anexo 3 - Pontuação do estresse metabólico

O escore para o estresse metabólico é determinado pelo número de variáveis conhecidas que aumentam as necessidades calóricas e proteicas. O escore é aditivo sendo que se o paciente tem febre > 38,9°C (3 pontos) e toma 10mg de prednisona cronicamente (2 pontos) teria uma pontuação de 5 pontos para esta seção.

Estresse	Nenhum (0)	Baixo (1)	Moderado (2)	Alto (3)
Febre	Sem febre	> 37,2 e < 38,3°C	≥ 38,3 e < 38,9°C	≥ 38,9°C
Duração da Febre	Sem febre	< 72 horas	72 horas	> 72 horas
Corticosteróides	Sem corticosteróides	dose baixa (< 10mg prednisona/dia)	dose moderada (≥ 10 a < 30 mg prednisona)	dose alta (≥ 30 mg prednisona)

Pontuação para o anexo 3

Anote na caixa C

Anexo 4 - Exame físico

O exame físico inclui a avaliação subjetiva de 3 aspectos da composição corporal: gordura, músculo e estado de hidratação. Como é subjetiva, cada aspecto do exame é graduado pelo grau de déficit. O déficit muscular tem maior impacto no escore do que o déficit de gordura. Definição das categorias: 0 = sem déficit, 1+ = déficit leve, 2+ = déficit moderado, 3+ = déficit grave. A avaliação dos déficits nestas categorias não devem ser somadas, mas são usadas para avaliar clinicamente o grau de déficit (ou a presença de líquidos em excesso).

Reservas de gordura:

Região peri-orbital	0 + 1 + 2 + 3
Prega de tríceps	0 + 1 + 2 + 3
Gordura sobre as últimas costelas	0 + 1 + 2 + 3
Avaliação geral do déficit de gordura	0 + 1 + 2 + 3

Estado de hidratação:

Edema no tornozelo	0 + 1 + 2 + 3
Edema sacral	0 + 1 + 2 + 3
Ascite	0 + 1 + 2 + 3
Avaliação geral do estado de hidratação	0 + 1 + 2 + 3

Estado muscular:

Têmporas (músc. temporal)	0 + 1 + 2 + 3
Clavículas (peitorais e deltóides)	0 + 1 + 2 + 3
Ombros (deltóides)	0 + 1 + 2 + 3
Músculatura inter-óssea	0 + 1 + 2 + 3
Escápula (dorsal maior, trapézio, deltóide)	0 + 1 + 2 + 3
Coxa (quadríceps)	0 + 1 + 2 + 3
Panturrilha (gastrocnêmios)	0 + 1 + 2 + 3
Avaliação geral do estado muscular	0 + 1 + 2 + 3

A pontuação do exame físico é determinado pela avaliação subjetiva geral do déficit corporal total.

Sem déficit	escore = 0 pontos
Déficit leve	escore = 1 ponto
Déficit moderado	escore = 2 pontos
Déficit grave	escore = 3 pontos

Pontuação para o anexo 4

Anote na caixa D

Anexo 5 - Categorias da avaliação global da ASG-PPP

Categoria	Estágio A	Estágio B	Estágio C
	Bem Nutrido	Moderada desnutrido ou suspeito de desnutrição	Gravemente desnutrido
Peso	Sem perda OU ganho recente não líquido	> 5% PP em 1 mês (ou 10% em 6 meses) OU Sem estabilização ou ganho de peso (continua perdendo)	> 5% PP em 1 mês (ou 10% em 6 meses) OU Sem estabilização ou ganho de peso (continua perdendo)
Ingestão nutrientes	Sem déficit OU melhora significativa recente	Diminuição definitiva na ingestão	Déficit grave de ingestão
Sintomas com impacto nutricional	Nenhum OU melhora significativa recente permitindo ingestão adequada	Presença de sintomas de impacto nutricional (caixa 3 da ASG-PPP)	Presença de sintomas de impacto nutricional (caixa 3 da ASG-PPP)
Função	Sem déficit OU melhora significativa recente	Déficit funcional moderado OU piora recente	Déficit funcional grave OU piora recente significativa
Exame físico	Sem déficit OU déficit crônico porém com recente melhora clínica	Evidência de perda leve a moderada de gordura e/ou massa muscular e/ou tônus muscular à palpação	Sinais óbvios de desnutrição (ex. perda importante dos tecidos sub-cutâneos, possível edema)
Categorias Globais da ASG-PPP (A,B ou C) = <input type="text"/>			

ANEXO B – Tabela 1 – Composição nutricional da suplementação fórmula padrão

	<i>100ml</i>
Valor energético (Kcal)	150
Carboidratos (g)	18
Proteínas (g)	6,0
Gorduras totais (g)	6,0
Fibra alimentar (g)	2,0
Cálcio (mg)	60
Ferro (mg)	1,1
Sódio (mg)	121
Potássio (mg)	126
Cloreto (mg)	130
Fósforo (mg)	71
Magnésio (mg)	25
Iodo (µg)	12
Cobre (µg)	61
Manganês (mg)	0,19
Zinco (mg)	0,90
Cromo (µg)	4,4
Molibdênio (µg)	8,0
Selênio (µg)	5,5
Vitamina A (µg RE)	60
Vitamina D (µg)	1,2
Vitamina E (mg α TE)	1,8
Vitamina K (µg)	14,0
Tiamina (B1) (mg)	0,18
Riboflavina (B2) (mg)	0,14
Vitamina B6 (mg)	0,14
Vitamina B12 (µg)	0,24
Vitamina C (mg)	11
Biotina (µg)	2,2
Ácido Fólico (µg)	22
Niacina (mg)	1,1
Ácido Pantotênico (mg)	0,50
Colina (mg)	60
L-carnitina (mg)	-
Taurina (mg)	-
Inositol (mg)	-

Fonte: rótulo do produto

ANEXO C – Tabela II – Composição nutricional da suplementação fórmula enriquecida com ômega-3

	<i>100ml</i>
Valor energético (Kcal)	127
Carboidratos (g)	18
Proteínas (g)	6,7
Gorduras totais (g)	2,6
Ômega-3 (g)	0,8
Ômega-6 (g)	0,2
EPA (mg)	450
DHA (mg)	210
Fibra alimentar (g)	2,1
Cálcio (mg)	148
Ferro (mg)	0,65
Sódio (mg)	150
Potássio (mg)	200
Cloreto (mg)	152
Fósforo (mg)	105
Magnésio (mg)	42
Iodo (µg)	16
Cobre (µg)	78
Manganês (mg)	0,42
Zinco (mg)	2,5
Cromo (µg)	10
Molibdênio (µg)	14
Selênio (µg)	7,9
Vitamina A (µg RE)	205
Vitamina D (µg)	1,7
Vitamina E (mg α TE)	20
Vitamina K (µg)	10
Tiamina (B1) (mg)	0,25
Riboflavina (B2) (mg)	0,29
Vitamina B6 (mg)	0,34
Vitamina B12 (µg)	0,5
Vitamina C (mg)	43
Biotina (µg)	5
Ácido Fólico (µg)	169
Niacina (mg)	1,7
Ácido Pantotênico (mg)	1,1
Colina (mg)	51
L-carnitina (mg)	10
Taurina (mg)	20
Inositol (mg)	-

Fonte: rótulo do produto