

THALYTA MORANDI RIDOLFI DE CARVALHO

**"AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL,
CITOCINAS INFLAMATÓRIAS E GASTO
ENERGÉTICO BASAL EM PACIENTES COM
CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO ANTES E
APÓS O TRATAMENTO PADRÃO"**

**CAMPINAS
2012**



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Ciências Médicas

**"AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL,
CITOCINAS INFLAMATÓRIAS E GASTO ENERGÉTICO
BASAL EM PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E
PESCOÇO ANTES E APÓS O TRATAMENTO PADRÃO"**

THALYTA MORANDI RIDOLFI DE CARVALHO

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de Mestre em Clínica Médica, área de concentração em Ciências Básicas. Sob orientação da Profa. Dra. Sarah Monte Alegre e co-orientação da Profa. Dra. Carmen Silvia Passos Lima

Campinas, 2012

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
ROSANA EVANGELISTA PODEROSO – CRB8/6652
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

C253a

Carvalho, Thalyta Morandi Ridolfi de, 1985 -
Avaliação da composição corporal, citocinas
inflamatórias e gasto energético basal em pacientes com
câncer de cabeça e pescoço antes e após o tratamento
padrão / Thalyta Morandi Ridolfi de Carvalho. –
Campinas, SP : [s.n.], 2012.

Orientador : Sarah Monte Alegre.

Coorientador : Carmen Silvia Passos Lima.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Avaliação nutricional. 2. Carcinoma. 3.
Calorimetria indireta. 4. Caquexia. 5. Metabolismo. I.
Alegre, Sarah Monte. II. Lima, Carmen Silvia Passos.
III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de
Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Assessment of body composition, inflammatory cytokines and resting energy expenditure in patients with head and neck cancer before and after treatment standard.

Palavras-chave em inglês:

Nutrition Assessment

Carcinoma

Indirect calorimetry

Cachexia

Metabolism

Titulação: Mestre em Clínica Médica

Área de concentração: Ciências Básicas

Banca examinadora:

Sarah Monte Alegre [Orientador]

Carlos Takahiro Chone

Ludmila Thomé Domingos Chinen

Data da defesa: 23-01-2012

Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica

Banca examinadora da Dissertação de Mestrado
Thalyta Morandi Ridolfi de Carvalho

Orientador: Profa. Dra. Sarah Monte Alegre

Membros:

1. Profa. Dra. Ludmilla Thomé Domingos Chinen

Ludmilla Thomé Domingos Chinen

2. Prof. Dr. Carlos Takahiro Chone

Carlos Takahiro Chone

3. Profa. Dra. Sarah Monte Alegre

Sarah Monte Alegre

Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 23/01/2012

*Aos meus pais Paulo Roberto e
Valdete, e a minha irmã Thayla.*

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, por estar presente em cada segundo da minha vida, iluminando todas as etapas da minha carreira profissional e colocando pessoas maravilhosas no meu caminho.

À **Profa. Dra. Sarah Monte Alegre** por ter me recebido de braços abertos desde o primeiro momento e pela dedicação intensa em todas as etapas da minha pesquisa, dando o máximo de sua sabedoria e conhecimento, não medindo esforços para a concretização deste projeto, me ajudando a enfrentar todos os desafios e a clarear todas as dúvidas. Por toda a amizade e empenho, que ultrapassou as barreiras profissionais e tornou-se uma grande amiga.

À **Profa. Dra. Carmen Silvia Passos Lima** pelo apoio prestado em todas as fases do projeto, principalmente quando relacionados ao Hospital das Clínicas e pela prontidão em esclarecer as minhas dúvidas. Sempre otimista e alegre.

À **minha família** que sempre me apoiou e se orgulhou da carreira que eu escolhi e que me deu a oportunidade de dedicar com os estudos, e a **minha irmã** que sempre me salvou quando o assunto era informática.

À **Daniela Miguel Marin** pela enorme amizade e pelo imenso empenho em me tornar uma pesquisadora, não poupando ajuda para a concretização desta tese e pela grande amiga que se tornou.

À **Conceição e ao Aglécio** pela realização das coletas de sangue, pela humanidade e carinho ao lidar com os meus pacientes e aos inúmeros serviços executados ao longo da pesquisa.

À **Michele, Milena, Amanda, Gisele, Aldri, Raquel e Walessa** pelos momentos de descontração, risadas, comemorações, companhia nos intervalos de aula e pela importância que cada um teve nesta minha fase de mestranda.

À nutricionista **Maristela Talamoni** pelo apoio e por dividir comigo todo conhecimento na área e por me tornar uma nutricionista com uma visão mais ampla na área, além de estar sempre pronta para compartilhar os atendimentos prestados aos pacientes,

A todos os **profissionais do ambulatório de Oncologia Clínica**, que me receberam como parte integrante do ambulatório e por estarem sempre dispostos a me ajudarem a procurar pacientes perdidos e tirar minhas dúvidas sobre a rotina do ambulatório.

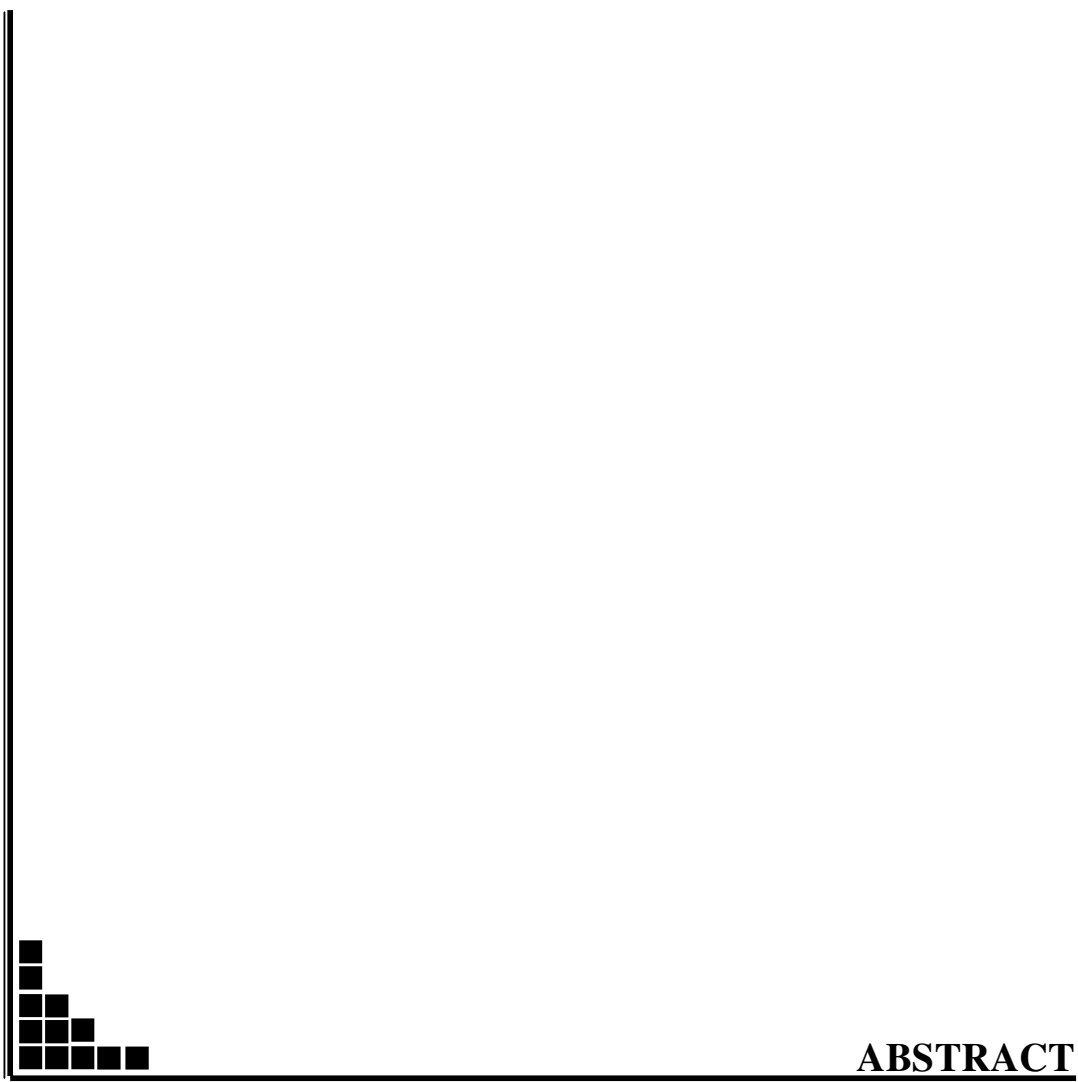
A todos os **profissionais do Hospital das Clínicas** pela ajuda e paciência ao localizar pacientes, solicitar prontuários, esclarecer dúvidas e por me receberem como parte integrante do hospital.

A todos os **pacientes e seus familiares**, fundamentais a qualquer pesquisa clínica que preze pelo desenvolvimento científico, pelo exemplo de força, compreensão e colaboração prestadas, mesmo em seus momentos mais difíceis de tratamento, sem os quais este projeto jamais seria possível.

À **Capes** pela bolsa de estudos, o apoio financeiro foi importante para a realização deste projeto.

A mente que se abre a uma nova ideia jamais
voltará ao seu tamanho original
(Albert Einstein)

Mundialmente estimam-se 644.000 novos casos de câncer de cabeça e pescoço no mundo com dois terços dos casos ocorrendo em países em desenvolvimento. Os principais sinais e sintomas clínicos são dificuldade para engolir os alimentos, aumento do volume da região cervical, roquidão, sangramento e em alguns casos dor que guiam o paciente à perda de peso. O presente estudo teve como objetivo avaliar o gasto energético basal e os fatores que mais influenciam na perda de peso de trinta e dois pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço em estádios III e IV do sistema TNM antes e após 30 dias do término da radioterapia e quimioterapia, compreendidos numa faixa etária de 30 a 65 anos, de ambos os sexos. A seleção dos indivíduos foi realizada no ambulatório de Oncologia do Hospital das Clínicas -Universidade Estadual de Campinas. A coleta de dados realizou-se na Unidade Metabólica, 6º andar do HC-UNICAMP que englobou o preenchimento de um questionário com informações pessoais (idade, sexo, tabagismo), avaliação do estado nutricional (peso, altura e avaliação subjetiva global preenchida pelo próprio paciente), avaliação da composição corporal (bioimpedância elétrica, circunferência braquial, prega cutânea do tríceps e circunferência muscular do braço), avaliação do gasto energético basal (calorimetria indireta), avaliação metabólica/bioquímica (colesterol total e frações, triglicérides, glicemia, insulinemia, adiponectina, leptina, fator de necrose tumoral (TNF- α), interleucina 1 (IL-1 β), interleucina 6 (IL-6) e avaliação da sensibilidade à insulina (*HOMA*). Além disso os pacientes foram avaliados em relação à ingestão alimentar por meio do recordatório de 24 horas e do Índice de Alimentação Saudável. Os dados foram digitados em banco de dados utilizando-se o programa Excel e para a análise estatística utilizou-se o programa SAS para Windows versão 9.1.3. com nível de significância $\leq 5\%$. Nosso estudo mostrou que não podemos justificar a perda de peso pelo aumento do gasto energético basal e/ou diminuição do gasto energético basal, sendo a mesma influenciada por fatores derivados do tumor e pelo início de um processo inflamatório e sugerimos que o aporte nutricional precoce e a ressecção tumoral antes de iniciar o tratamento poderiam melhorar o prognóstico do paciente.



Worldwide, an estimated 644,000 new cases of head and neck cancer are diagnosed each year, with two-thirds of cases occurring in underdeveloped countries. They are usually seen as a set of signs and symptoms which include lesions of the oral cavity, swelling of the neck, difficulty in swallowing food, hoarseness, bleeding and ultimately pain that in some cases can lead to malnutrition. Furthermore, the standard treatment increases weight loss. The main of this study was to evaluate the resting energy expenditure and the factors that had the most influence on weight loss of thirty-two patients (aged between 30 and 65 years of both genders) with squamous cell carcinoma of head and neck in stage III and IV of the TNM system before and after 30 days of completion radiotherapy and chemotherapy. The selection of subjects was performed at the Hospital Oncology Clinic, University of Campinas. Data collection took place in the Metabolic Unit which included filling out a questionnaire with personal information such as (age, sex, smoker or non-smoker ...), assessment of nutritional status (weight, height and subjective global assessment completed by the patient), evaluation of body composition (bioelectrical impedance, arm circumference, triceps skinfold and arm muscle circumference), evaluation of resting energy expenditure (indirect calorimetry), evaluation of metabolic / biochemical factors (total cholesterol and fractions, triglycerides, glucose, insulin, adiponectin, leptin, tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin 1 β (IL-1 β), interleukin 6 (IL-6) and evaluation of insulin sensitivity (HOMA). In addition, the patient was evaluated in relation to food intake by 24-hour recall and the Healthy Eating Index. The data were entered into the database using the program Excel and the statistical analysis used the SAS for Windows version 9.1.3. with a significance level $\leq 5\%$. Our study demonstrated that we cannot justify the weight loss either by increasing the resting energy expenditure or decreasing; it is influenced by factors derived from the tumor and the beginning of an inflammatory process. Nutritional support and early tumor resection before starting treatment improves the nutritional prognosis.

ABREVIATURAS

AgRP	<i>Agouti related peptide</i>
ASG-PPP	Avaliação Subjetiva Global Produzida Pelo Próprio Paciente
ATP	Trifosfato de Adenosina
ARC	Núcleo Arqueado
BIA	Bioimpedância Elétrica
BIA	Bioempedância Elétrica
CART	<i>Cocaine – and Amphetamine – Regulated Transcription</i>
CB	Circunferência Braquial
CCE	Carcinoma de Células Escamosas
CCECP	Carcinoma de Células Escamosas de Cabeça e Pescoço
CCP	Câncer de Cabeça e Pescoço
CMB	Circunferência Muscular do Braço
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay</i>
FML	Fator Mobilizador de Lipídeos
GEB	Gasto Energético Basal
GLUT 4	Transportador de Glicose Insulino-Sensível
HC	Hospital de Clinicas
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HPV	Vírus Papiloma Humano
IAS	Índice de Alimentação Saudável
IL-1	Interleucina 1
IL-1 β	Interleucina 1 β

IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice Massa Corporal
INCA	Instituto Nacional do Câncer
Kcal	Kilocalorias
LPL	Lipase lipoprotéica
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NPY	Neuropeptídeo Y
PCT	Prega Cutânea Tríceps
POMC	Pró- Ópio- Melanocortina
SNC	Sistema Nervoso Central
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral - α
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
USDA	<i>United State Departament of Agriculture</i>
USDHHS	<i>United State Departament of Health and Human Services</i>
VUP	Via Ubiquitina Proteasoma
ZAG	Zinco- α 2-glicopoteína
α -MSH	<i>Melanocyte Stimulating Hormone</i>

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características clínicas basais dos 32 pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço em relação a sexo, idade, estágio da doença, localização tumoral, grau de diferenciação e ressecção tumoral.	49
Tabela 2. Distribuição dos 32 pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço quanto aos hábitos de fumar e ingerir bebidas alcoólicas.	50
Tabela 3. Estado Nutricional dos 32 pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço de acordo com IMC e ASG no período basal.	51
Tabela 4. Estado Nutricional dos 32 pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço de acordo com CB, CMB e PCT antes e após o tratamento.	52
Tabela 5. Estado Nutricional dos 32 pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço de acordo com medidas antropométricas, composição corporal e gasto energético basal antes e após o tratamento.	53
Tabela 6. Parâmetros metabólicos dos 32 pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço antes e após o tratamento.	54
Tabela 7. Ingestão Dietética dos 32 pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço antes e após o tratamento.	54
Tabela 8. Comparação entre os pacientes com e sem ressecção tumoral antes e após o tratamento.	55
Tabela 9. Comparação da ingestão dietética entre os pacientes com e sem ressecção tumoral antes e após do tratamento.	56
Tabela 10. Comparação dos parâmetros metabólicos entre os pacientes com e sem ressecção tumoral antes e após do tratamento.	56
Tabela 11. Comparação do estado nutricional de acordo com IMC e ASG entre os pacientes com e sem ressecção tumoral antes e após do tratamento.	57
Tabela 12. Comparação do estado nutricional de acordo com CB, CMB e PCT entre os pacientes com e sem ressecção antes e após o tratamento.	59
Tabela 13. Frequência de caquexia entre os pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço antes e após o tratamento.	60

Tabela 14. Comparação da frequência de caquexia entre os grupos com e sem ressecção tumoral antes e após do tratamento.....	61
Tabela 15. Comparação do Índice de Alimentação Saudável entre os pacientes com e sem ressecção tumoral antes e após do tratamento.....	61

Figura 1. Estado Nutricional dos 32 pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço de acordo com CB, CMB e PCT antes e após o tratamento.	52
Figura 2. Comparação do estado nutricional de acordo com IMC entre os pacientes com e sem ressecção tumoral antes e após do tratamento.	58
Figura 3. Comparação do estado nutricional de acordo com ASG entre os pacientes com e sem ressecção tumoral antes e após do tratamento.	58
Figura 4. Comparação do estado nutricional de acordo com CB,CMB e PCT entre os pacientes com e sem ressecção antes e após o tratamento.	60
Figura 5. Frequência de caquexia entre os pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço antes e após o tratamento.	61

RESUMO	10
ABSTRACT	12
ABREVIATURAS	14
LISTA DE TABELAS	16
LISTA DE TABELAS	16
LISTA DE FIGURAS	18
SUMÁRIO	19
1. INTRODUÇÃO	21
1.1. Impacto do Câncer de Cabeça e Pescoço no Brasil e no Mundo	22
1.2 Aspectos etiológicos	23
1.3 Aspectos clínicos	24
1.4 Caquexia e Hormônios	27
1.5. Câncer, Metabolismo e Gasto Energético	29
1.5.1. Alterações do Metabolismo de Carboidratos	29
1.5.2. Alteração do Metabolismo Lipídico	30
1.5.3. Alteração do Metabolismo de Proteínas	31
1.5.4. Gasto Energético Basal	32
1.6. Tratamento de Radioterapia com Quimioterapia Concomitante	33
2. OBJETIVOS	34
2.1. Objetivos Específicos	35
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	36
3.1. Tipo, população e local de estudo	37
3.1.2. Tamanho da Amostra	37
3.1.3. Métodos de Convocação/Acompanhamento	37
3.1.4. Critérios de Inclusão/Exclusão	37
3.1.5. Variáveis	37
3.1.6. Avaliação da Ressecção Tumoral nos Parâmetros Metabólicos	38
3.1.7. Acompanhamento nutricional e Recomendações Nutricionais	38
3.2. Aspectos Éticos	38
3.3. Protocolo Experimental	39
3.4. Avaliação Clínica em Relação ao Tabagismo e Etilismo	39
3.5. Avaliação Clínica em Relação ao Tumor	40
3.6. Classificação do Estágio de Caquexia	40
3.7. Classificação da Anorexia	40
3.8. Avaliação de Ingestão Alimentar	41

3.8.1. Recordatório 24 horas	41
3.8.2. Índice de Alimentação Saudável Adaptado	41
3.9. Avaliação Estado Nutricional	42
3.9.1. Avaliação Subjetiva Global Produzida Pelo Próprio Paciente (ASG-PPP)	42
3.10. Medidas Antropométricas.....	43
3.10.1 - Avaliação da Composição Corporal	43
a. Avaliação pela Bioimpedância Elétrica	43
b. Medida das Pregas Cutâneas.....	44
b.1. Prega cutânea tricipital	44
3.10.3 - Medida das Circunferências	44
a. Circunferência do Braço (CB)	44
b. Circunferência Muscular do Braço (CMB)	45
3.10.4 - Avaliação do Gasto Energético Basal.....	45
3.10.5- Estudo Metabólico.....	46
a. Avaliação da Sensibilidade à Insulina	46
3.10.6 - Exames Laboratoriais	46
a. Acondicionamento das Amostras	46
b. Métodos Laboratoriais.....	46
3.11. DISSEMINAÇÃO E AVALIAÇÃO	47
4. RESULTADOS	48
6. CONCLUSÕES	71
7. REFERÊNCIAS	73
8. ANEXOS	95
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	96



1. INTRODUÇÃO

1.1. Impacto do Câncer de Cabeça e Pescoço no Brasil e no Mundo

O Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (CCECP) representa um grave problema de saúde e estima-se mundialmente que 780.000 novos casos são diagnosticados a cada ano (Lothaire *et al.*, 2006). Nos EUA representa cerca de 48.000 casos (Jemal *et al.*, 2009) representando mais de 350.000 mortes ao ano (Kamangar *et al.*, 2006; Ragin *et al.*, 2007).

No Brasil, as estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA), para o ano de 2010, foram de 10.330 casos novos de câncer de cavidade oral para o sexo masculino e de 3.790 para o sexo feminino. Já para o estado de São Paulo as estimativas são de 3.230 novos casos para o sexo masculino e 890 para o feminino. Estes valores estendem-se para o ano de 2011 (INCA, 2011-<http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/index.asp?link=mapa.asp&ID=9> acessado em 11/10/2011 às 11:00 hs).

Segundo o Registro Geral do Câncer, boletim epidemiológico do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP foram diagnosticados 110 novos casos de CCECP no ano de 2009 no ambulatório de Oncologia do HC UNICAMP.

A incidência da doença aumenta com a idade, à semelhança das demais neoplasias, (Bernardi *et al.*, 2005; Mendenhall *et al.*, 2005) acometendo indivíduos com idade maior que 40 anos, sendo que, a maioria dos casos, é identificada em indivíduos com idade superior a 50 anos (Mehrota *et al.*, 2003; Bernardi *et al.*, 2005; Mendenhall *et al.*, 2005). É freqüente nos indivíduos do sexo masculino com uma relação de 5:2 (Brennan *et al.*, 2004; Sidransky, 2005) em relação ao sexo feminino. Entretanto, foi observado o declínio desta proporção nos últimos anos, possivelmente, devido ao fato de que as mulheres adquiriram os hábitos antes considerados masculinos, como o tabagismo e a ingestão de bebidas alcoólicas.

Setenta e cinco por cento dos pacientes diagnosticados com a doença apresentam-se em estádios avançados (III ou IV). Estima-se sobrevida de 65% em cinco anos para os casos de doentes diagnosticados em estádios iniciais (I e II) e, menor de 30 % para aqueles com tumores em estádios mais avançados (III e IV) (Holland *et al.*, 2003).

A alta incidência da doença e a baixa sobrevida em cinco anos justificam a busca de maior conhecimento sobre a sua etiologia e fisiopatologia nas diferentes populações e etnias.

1.2 Aspectos etiológicos

Os aspectos ambientais são de grande importância para a origem da doença. É bastante conhecido o fato de que indivíduos com o hábito de fumar ou de ingerir bebidas alcoólicas têm maior probabilidade de desenvolver CCECP (Brennan *et al.*, 2004).

Em 1957, fumar cigarro foi identificado como o 1º fator de risco independente para câncer oral e orofaríngeo (Wynder & Bross, 1957). Mais tarde o uso dos produtos do tabaco (cigarro, cachimbo, tabaco mastigável) foi confirmado, junto com o hábito de ingerir álcool. Ambos foram considerados os dois principais fatores de risco para o desenvolvimento desses cânceres (Franceschi *et al.*, 1999). Vários estudos demonstram que o álcool e o tabaco aumentam o risco de CCP em dose-resposta ao hábito (Talamini *et al.*, 2002)

O usuário de tabaco tem cinco a vinte e cinco vezes mais chance de desenvolver CCECP, do que os não fumantes. O consumo associado de álcool ao fumo aumenta este risco para 40 vezes (Goldenberg *et al.*, 2004).

Uma pesquisa realizada por Marron *et al.* (2010) analisou os dados de treze estudos onde os participantes cessaram o consumo de bebidas alcoólicas (9167 casos e 12593 controles) e de 17 estudos onde os participantes cessaram o hábito de fumar (12040 casos e 16884 controles) e concluíram que parar de fumar durante 1-4 anos reduz o risco de CECCP em 30% quando comparado com fumantes atuais; e quem parou de fumar por 20 anos ou mais, alcança os níveis de quem nunca fumou. Já, para os usuários de bebidas alcoólicas, os efeitos benéficos da interrupção do consumo foram observados apenas após vinte anos ou mais, alcançando os níveis de quem nunca ingeriu álcool.

Estudo realizado por Wiseman *et al.* (2003) com 1648 casos de CCECP, incluiu 40 casos sem história de uso de tabaco e álcool e relatou que os não fumantes e não usuários de bebidas alcoólicas foram principalmente as mulheres (78%) com idade média de 60 anos e com tendência a tumor na cavidade oral (primariamente na língua).

No estudo de Koch *et al.* (1999) o tumor em não fumantes também ocorreu na cavidade oral (primariamente na língua) enquanto que em ex-fumantes e fumantes apareceram na laringe, hipofaringe e assoalho de boca. Estas variações que ocorrem entre fumantes e não fumantes sugerem que os mecanismos que contribuem para o CCECP podem ser diferentes.

O padrão da dieta também parece contribuir para a ocorrência da doença, sendo o risco de CCECP inversamente proporcional à ingestão de vegetais e frutas frescas. A carência de ferro está associada à ocorrência do carcinoma de células escamosas de faringe e área posterior da cavidade oral. Além disso, o alto consumo de carnes cozidas a elevadas temperaturas pode levar à produção de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos considerados carcinógenos que podem causar o CCECP (Brennan *et al.*, 2004).

Outro fator etiológico estudado desde os anos oitenta é o papel do vírus do papiloma humano (HPV) no CCECP e estudos posteriores revelaram que o HPV 16, em particular, está envolvido no CCECP, sua presença é mais comum em tumores de orofaringe e estes foram associados a um prognóstico clínico mais favorável (Leemans *et al.*, 2011 ; Gillison *et al.*, 2000).

1.3 Aspectos clínicos

O tipo histopatológico mais comum é o carcinoma de células escamosas (CCE), identificado em cerca de 90-95% dos casos de câncer de cabeça e pescoço (Brennan *et al.*, 2004). Este é usualmente classificado de acordo com o grau de diferenciação celular em: indiferenciado, pouco diferenciado, moderadamente diferenciado e bem diferenciado (Mori *et al.*, 1998). Outro fator com valor prognóstico para pacientes com CCECP é o estadiamento do sistema TNM (Edge *et al.*, 2010). O sistema TNM considera a extensão de acometimento local do tumor (T) e a identificação da presença ou da ausência de metástases para linfonodos (N) e regiões à distância (M) (Edge *et al.*, 2010). Cinco grupos de pacientes podem ser identificados por este sistema (estádios 0,

I, II, III e IV), sendo que as maiores probabilidades de sobrevivência são observadas naqueles com doença localizada (Mori *et al.*, 1998).

Quando o diagnóstico é precoce, o tratamento cirúrgico radical ou a radioterapia com ou sem quimioterapia oferecerem sobrevida de 60-80% aos pacientes em cinco anos após o tratamento (Lang *et al.*, 2004; Yukako *et al.*, 2005). Entretanto, a maioria deles chega aos hospitais de referência com a doença avançada, o que torna o prognóstico reservado. De fato, a taxa de sobrevivência livre de doença em cinco anos para pacientes com o câncer oral dos estádios I e II é 76%. Já para pacientes com envolvimento dos linfonodos cervicais e metástases abaixo da clavícula, as taxas de sobrevida livre da doença em cinco anos são de 41% e 9%, respectivamente, mesmo quando adequadamente tratados (Neville *et al.*, 1998; O'Sullivan, 2005).

Os cânceres de cabeça e pescoço, usualmente, apresentam-se com um conjunto de sinais e sintomas, que incluem lesão de cavidade oral, o aumento de volume da região cervical, dificuldade de ingestão de alimentos, rouquidão, sangramento e em alguns casos dor (Holland *et al.*, 2003; Sidransky, 2005).

A detecção precoce e os tratamentos coadjuvantes têm aumentado a sobrevida de doentes oncológicos, porém, quando a doença alcança estádios mais avançados, surgem sintomas progressivos de desconforto, como dor, fraqueza, anorexia, aversões alimentares, depressão entre outros (Waitzberg, 2006). Esses sinais contribuem para a desnutrição do paciente com câncer e a sua expressão máxima, é chamada de caquexia. Em 1.000 pacientes com câncer avançado e em cuidados paliativos, a caquexia esteve presente em 66% dos casos (Walsh *et al.*, 2000) e constitui uma complicação clínica caracterizada por intenso consumo dos tecidos muscular e adiposo, com consequente perda involuntária de peso, além de anemia, astenia, balanço nitrogenado negativo, devido alterações fisiológicas, metabólicas e imunológicas e é reconhecida como fator de mal prognóstico, contribuindo marcadamente para a mortalidade há mais de 2.000 anos (Marks & Cone, 2003; da Silva, 2003; Ottery, 1994).

Os pacientes com CCECP são usualmente desnutridos por várias razões, tais como hábitos alimentares inadequados associados ao consumo excessivo de álcool e tabaco (George *et al.*, 2007). Além disso, os tumores de faringe e cavidade oral podem provocar disfagia, odinofagia, trismo, anorexia e alterações do paladar, resultando em diminuição da ingestão alimentar (Oliveira & Angelis, 2003).

Segundo Andrade *et al.* (2004) a desnutrição é, rotineiramente, encontrada em pacientes com câncer, com uma incidência que varia de 30 – 90% sendo, freqüentemente, associada a CCECP e trato digestivo superior e é um preditor independente para mortalidade em pacientes em estágio tumoral avançado (Silver *et al.*, 2007).

A evidente depleção nutricional nesses pacientes reduz a taxa de resposta à quimioterapia e radioterapia assim como a tolerância ao tratamento, com influência desfavorável na sobrevida dos mesmos (Lees, 1997; Van Bokhorst *et al.*, 1997).

O controle da ingestão alimentar acontece por circuitos neuronais, sendo o núcleo arqueado (ARC) o local onde há a interação dos sinais envolvidos na regulação do apetite (Elmquist *et al.*, 1999). No hipotálamo há dois grandes grupos de neuropeptídeos envolvidos nos processos orexígenos e anorexígenos (Schwartz *et al.*, 2000). Dentre os neuropeptídeos orexigênicos envolvidos destacam-se o neuropeptídeo Y (NPY) (Stephens *et al.*, 1995) e o *Agouti related peptide* (AgRP) (Shutter *et al.*, 1997), enquanto dentre os anorexigênicos, estão o *cocaine – and amphetamine – regulated transcription* (CART) (Kristensen *et al.* 1998) e o *melanocyte stimulating hormone* (α -MSH) (Fan *et al.*, 1997). Os neurônios que expressam esses neuropeptídeos interagem entre si e com sinais periféricos, como a insulina, leptina, grelina) e atuando na regulação do controle da ingestão alimentar e do gasto energético (Flier, 2004).

Apesar da etiologia da síndrome anorexia-caquexia não ser bem definida, várias hipóteses têm sido exploradas, incluindo a participação de óxido nítrico, citocinas inflamatórias, hormônios circulantes, neuropeptídeos, neurotransmissores e fatores derivados de tumores (Schwartz *et al.* 1995; Plata-Salaman, 1997; Larkin, 1998) e as características clínicas mais associadas a síndrome são estadiamento T4, aumento de marcadores inflamatórios, anemia, baixa albumina sérica, fadiga, anorexia e diminuição da massa magra (Richey *et al.*, 2007).

As citocinas inflamatórias [(IL-1 β), (IL-6), (TNF- α)] são produzidas pelo próprio tumor e o mesmo desencadeia uma resposta inflamatória crônica que colaboram para o emagrecimento e desenvolvimento da anorexia que culminam na síndrome anorexia caquexia (Gordon *et al.*, 2005) e estas podem ter ação cerebral direta (via modulação de processos neurais) ou indireta (via modulação neuroquímica) e o sítio hipotalâmico associado com a alimentação é o alvo de ação das mesmas (Plata-Salamán, 1991). Pelo fato de interagirem com os neuropeptídeos e neurotransmissores

elas podem causar uma exacerbação de manifestações neurológicas e neuropsiquiátricas, que incluem dor, depressão, ansiedade, aversões alimentares e saciedade precoce, que levam à anorexia (Plata- Salamán, 1996 ; MacDonald, 1995).

Altos níveis circulantes de IL-1 β , TNF- α e IL-6 são encontrados em alguns, mas não em todos os pacientes oncológicos, e se correlacionam com a progressão do tumor (Moldawer, 1992; Noguchi, 1996; Matthys, 1997). A inflamação causa dano tecidual, aumenta a atividade de proliferação celular e desenvolvimento tumoral. Estudos revelam uma forte associação entre condições inflamatórias crônicas e carcinogênese em vários cânceres humanos (Wang *et al.*, 1998; Balkwill & Mantovani, 2001; Coussens & Werb, 2002; Okada, 2002; Philip *et al.*, 2004).

As citocinas podem ser liberadas na circulação e transportadas para o cérebro através da barreira hematoencefálica e órgãos circunventriculares. Por outro lado, também, são produzidas por neurônios e células da glia no sistema nervoso central, em resposta ao aumento das citocinas periféricas (Hopkins, 1995; Licinio, 1997; Sternberg, 1997; Haslett, 1998; Mantovani, 1998). Embora o local da síntese de citocinas no sistema nervoso central (SNC) seja dependente da natureza do estímulo, as doenças sistêmicas parecem influenciar, predominantemente, a atividade hipotalâmica, área com a maior densidade de receptores para a maioria das citocinas (Hopkins, 1995).

Além disso, em pacientes com CCE e adenocarcinoma de esôfago, elevados níveis de proteína C reativa pré-operatório estão associados ao aumento da extensão tumoral, aumento do número de metástases e pior prognóstico (Gockel *et al.*, 2006).

1.4 Caquexia e Hormônios

Outras substâncias, como os hormônios leptina e insulina, agem na modulação da ingestão alimentar. A leptina, produzida pelo tecido adiposo, informa o estado nutricional do indivíduo a centros hipotalâmicos, que regulam a ingestão alimentar e o gasto energético. Assim, a redução da quantidade de tecido adiposo leva a diminuição dos níveis circulantes de leptina, estimulando a ingestão alimentar e reduzindo o gasto energético. Contrariamente, o aumento do estoque de tecido adiposo está associado à elevação dos níveis séricos de leptina (Schwartz, 2000).

Alguns estudos têm demonstrado que os níveis de leptina estão aumentados em humanos obesos, no entanto, a hiperleptinemia talvez não reduza o apetite ou aumente o gasto energético; já estudos em ratos obesos (ob/ob) com deficiência de leptina, a

administração exógena da mesma reduz efetivamente a hiperfagia e a obesidade (Enriori *et al.*, 2006). Vários mecanismos contribuem para a resistência a leptina e as prováveis hipóteses são as alterações nos níveis de leptina ou falhas nas vias de sinalização da leptina, a partir do seu receptor (ObRb) (Enriori *et al.*, 2006). Estudo realizado por Mantovani *et al.* (2000), relata que a leptina liberada pelos adipócitos se liga a receptores específicos encontrados no hipotálamo, controlando ingestão alimentar e metabolismo energético, diminuindo no hipotálamo a biosíntese e liberação de neuropeptídeo Y responsável pela estimulação do apetite. Neste mesmo estudo, os autores observaram que os níveis de leptina sérica em pacientes com câncer é significativamente menor, do que em indivíduos saudáveis e existe uma correlação direta entre Índice Massa Corporal (IMC) e nível de leptina.

Além de sua função endócrina, a leptina, pode também atuar como um fator mitógeno e angiogênico. Estudos recentes abordam o possível papel da leptina no desenvolvimento e progressão do câncer e a melhor evidência, de que esse hormônio pode realmente estar envolvido em processos neoplásicos, foi demonstrada em modelos animais de câncer colorretal ou mamário, enquanto os resultados para outros tipos de câncer são muito limitados e necessitam maiores esclarecimentos (Garofalo & Surmacz, 2006).

A insulina, por sua vez, assim como a leptina, sinaliza ao hipotálamo o estoque de tecido adiposo e modula a ingestão alimentar (Woods, 1985) por meio de seus receptores presentes em neurônios envolvidos no controle da ingestão alimentar (Baskin, 1988 ;Cheung, 1997;Baskin, 1999). A administração de insulina diretamente no SNC reduz a ingestão alimentar e diminui o peso corporal, enquanto a deficiência desse hormônio causa hiperfagia (Sipols, 1995). Após a ativação dos receptores de leptina e/ou insulina no cérebro e das proteínas envolvidas na transmissão dos sinais desses hormônios, respostas neuronais integradas são necessárias, para modular a ingestão alimentar e o gasto energético. Tanto a leptina como a insulina regulam o balanço energético, diminuindo os níveis de neuropeptídeos anabólicos NPY e AgRP e aumentando a concentração de neuropeptídeos catabólicos : pró-ópio - melanocortina (POMC) , *Cocaine – and Amphetamine – Regulated Transcription* (CART) e *Melanocyte Stimulating Hormone* α -(MSH).

A adiponectina, também secretada pelo tecido adiposo, está inversamente relacionada ao IMC. Baixas concentrações de adiponectina têm sido observadas em

pacientes com câncer de mama, de endométrio, rim e câncer gástrico e parece ser fator de risco para o desenvolvimento deste último (Ishikawa, 2005). É também um importante regulador da proliferação celular, e pode atuar diretamente nas células cancerígenas ou, indiretamente, pela regulação da sensibilidade insulínica corporal (Barb *et al.*, 2007).

1.5. Câncer, Metabolismo e Gasto Energético

O crescimento tumoral é frequentemente associado ao desenvolvimento de anorexia, sendo a perda de peso consequência do consumo muscular e gorduroso, além de aumento do gasto energético (Cohn *et al.*, 1981). As alterações laboratoriais mais frequentes são anemia, hipoalbuminemia, hipoglicemia, lactacidemia, hiperlipidemia e intolerância à glicose (Laviano, 1996).

1.5.1. Alterações do Metabolismo de Carboidratos

As alterações no metabolismo dos carboidratos se caracterizam por alta taxa de glicólise anaeróbica e aumento da taxa de captação de glicose pelas células tumorais (10 a 50 vezes mais em relação às células normais) diretamente relacionadas ao grau de malignidade e poder de invasão celular do câncer (Guppy *et al.*, 2002). Maior utilização tumoral da glicose por via anaeróbica, com aumento da liberação de lactato na circulação sanguínea e consequente estímulo para o Ciclo de Cori com aumento de até 300 Kilocalorias ao dia (Tisdale, 2001; Eden *et al.*, 1984). O aumento da liberação de lactato é utilizado como substrato no fígado para maior produção hepática de glicose, representando um acréscimo de 40% nesta produção. Acidose metabólica, intolerância à glicose, resposta anormal à ação da insulina e alteração na sensibilidade das células beta do pâncreas à liberação da insulina (Ehrmann-Jóska *et al.*, 2006; Farooki & Schneider, 2007), perda de proteína corpórea, aumento da excreção de nitrogênio urinário e balanço nitrogenado negativo também estão presentes (Tisdale, 2001).

Segundo Yoshikawa *et al.*, (1994) a resistência à insulina está associada a uma variedade de cânceres não, necessariamente, relacionada à desnutrição e/ou ao estágio da doença, pois a captação normal de glicose é restaurada após remoção completa do tumor.

A resistência à insulina em tecidos periféricos de pacientes oncológicos pode ser devido à indução pelo TNF- α , que contribui para menor translocação do transportador de glicose insulino-sensível (GLUT 4) (Noguchi *et al.*, 1998). Em ratos com carcinoma Walker 256 com indução de caquexia, a resistência à insulina está associada à menor capacidade de secreção de insulina pelas ilhotas de Langerhans (Fernandes *et al.*, 1990).

1.5.2. Alteração do Metabolismo Lipídico

O metabolismo dos lipídeos se caracteriza por diminuição das taxas de lipogênese e aumento da lipólise no tecido adiposo. A presença do tumor favorece o aumento da concentração de citocinas catabólicas e a produção do fator mobilizador de lipídeos (FML) (Laviano, 2003) contribuindo para o aumento da oxidação de ácidos graxos. O FML é um fator lipolítico derivado do tumor e do tecido adiposo marrom. É homólogo à proteína humana Zinco- α 2-glicoproteína (ZAG) e foi encontrado na urina de pacientes e ratos caquéticos (Bing *et al.*, 2004; Hirai *et al.*, 1998). Sabe-se que ele causa uma redução na gordura corporal e pode ser responsável pela atrofia do tecido adiposo em pacientes caquéticos (Hirai *et al.*, 1998).

Há consideráveis evidências experimentais que o TNF- α também induz depleção lipídica em tecido adiposo branco, considerando a inibição da enzima lipase lipoprotéica (LPL), pela supressão transcricional (Price; Olivecrona; Pekala 1986) ou pela estimulação da lipólise (Ryden *et al.*, 2004). Além disso, ele tem sido implicado na diminuição da expressão de várias enzimas envolvidas na lipogênese, incluindo Acetil CoA- Carboxilase, Ácido Graxo Sintase e Acil-CoA Sintase (Espat *et al.*, 1995).

As dislipidemias decorrem, pelo menos em parte, pela significativa redução (Evans & Williamson, 1988) da atividade da LPL, enzima responsável pela remoção do triacilglicerol plasmático nos tecidos periféricos. Adicionalmente, Mulligan & Tisdale (1991) sugeriram que maior taxa de lipogênese hepática também possa estar contribuindo para a elevação do conteúdo de lipídeos no plasma. Demonstrou-se que o fígado de animais caquéticos possui reduzida capacidade de oxidar ácidos graxos e de sintetizar corpos cetônicos (Kazantz; Seelaender, 2005).

O TNF- α estimula a lipólise em culturas de adipócitos isolados de pacientes com câncer após incubação em torno de 6 a 12 horas, diferente do FML/ZAG que apresenta um efeito imediato na lipólise. Outro ponto importante é que, o TNF- α , também pode estimular a termogênese, já que uma única injeção em ratos mostrou

induzir um aumento significativo na expressão das proteínas desacopladoras UCP2 e UCP3 na musculatura esquelética (Busquets *et al.*, 1998). Já que a função das proteínas desacopladoras é a de gerar calor, por isso recebeu o nome de termogenina. A UCP está localizada na membrana interna da mitocôndria e seu mecanismo de ação é desacoplar a fosforilação oxidativa da molécula de ADP. A UCP1 está presente no tecido adiposo marrom, a UCP2 pode ser encontrada nos mais variados tipos de tecidos, incluindo o tecido adiposo branco, enquanto a UCP3 é encontrada apenas nos músculos esqueléticos (Fleury *et al.*, 1997).

1.5.3. Alteração do Metabolismo de Proteínas

O metabolismo das proteínas, assim como os metabolismos, glicídico e lipídico, também está alterado no câncer.

No adulto a massa muscular permanece constante na ausência de estímulos, como por exemplo, o exercício físico. A síntese protéica e a degradação neste cenário permanecem em equilíbrio, porém na caquexia ocorre uma atrofia muscular que resulta da diminuição da síntese protéica (Emery *et al.*, 1984) ou do aumento da degradação protéica ou da combinação de ambas (Eley & Tisdale, 2007).

A degradação protéica pode ocorrer por diferentes meios - lisossomal, não lisossomal e do Sistema do Cálcio Ativado, entre esses, o lisossomal é o principal responsável pela degradação de proteínas extracelulares e receptores celulares (Hasselgren *et al.*, 2002).

Porém, uma via bastante estimulada é a Via da Ubiquitina Proteasoma (VUP) considerado um caminho proteolítico não lisossomal e dependente de ATP (trifosfato de adenosina), responsável pela degradação de proteínas defeituosas e aquelas destinadas à rápida degradação - que são previamente marcadas por uma proteína altamente conservada - a Ubiquitina (Varshavsky, 1997).

A ação da ubiquitina estimula a via ubiquitina-proteasoma nas células musculares, induzindo catabolismo protéico na caquexia do câncer (Laviano, 2003; Camps, 2006).

Além do aumento do catabolismo protéico, existe também o prejuízo do anabolismo muscular e o mecanismo envolvido é o desequilíbrio fisiológico no *pool* de

aminoácidos; expressão de miosina reduzida e aumento da regulação do gene miostatina.

A excessiva degradação da proteína esquelética gera aumento da quantidade de aminoácidos livres, que no fígado serão convertidos em proteína de fase aguda, para satisfazer a necessidade energética da inflamação crônica na caquexia e este direcionamento contribuirá para a inibição da síntese protéica no músculo esquelético (George *et al.*, 2007).

O aumento da expressão da miostatina, também pode suprimir a proliferação das células musculares (George *et al.*, 2007). Todos esses aspectos somados demonstram a inibição da síntese protéica como um dos fatores causadores da caquexia.

1.5.4. Gasto Energético Basal

O gasto energético diário compreende os gastos basais e durante a atividade física, assim como o efeito térmico dos alimentos (Houssay *et al.*, 1969). O gasto basal representa a energia despendida por um indivíduo mantido em repouso, em um ambiente termicamente neutro, pela manhã, ao acordar após 12 horas de jejum, e depende da massa corporal magra e, em menor extensão, da idade, do sexo e de fatores familiares (Bogardus *et al.*, 1986). Este índice representa 60% a 75% do gasto energético diário e inclui a energia gasta com a bomba de sódio-potássio e outros sistemas, que mantêm o gradiente eletroquímico das membranas celulares, e a energia necessária para síntese dos componentes do organismo, para o funcionamento dos sistemas cardiovascular e respiratório e a energia despendida pelos mecanismos termorregulatórios para manter a temperatura corporal (Elwyn *et al.*, 1981; Devlin & Horton, 1991).

Estudo realizado por Cao *et al.* (2009) demonstrou que o tipo de câncer, estágio patológico e duração da doença são responsáveis pelas alterações no gasto energético basal. O estudo analisou 714 pacientes com detecção precoce de câncer e 642 pacientes com doenças não malignas e verificou que 46,7 % dos pacientes oncológicos são hipermetabólicos, comparados a apenas 25,2% do outro grupo.

O gasto energético do paciente oncológico é elevado, principalmente, devido às alterações relacionadas à utilização de substratos energéticos, ocasionando perda de peso e alterações na composição corporal que, eventualmente, culminam com a caquexia (Cao *et al.*, 2009).

Estudo realizado por Weinhouse; Millington; Wenner (1951) comparou a oxidação de substratos entre tecidos neoplásicos e saudáveis de ratos "in vitro" e concluíram que a capacidade do tecido neoplásico em oxidar a glicose, ácido láctico e o palmitato foi tão rápida quanto a do tecido normal.

A avaliação nutricional de pacientes com CCECP em tratamento com quimioterapia é indispensável, pois existe uma alta prevalência de desnutrição, principalmente energética e um risco de déficit nutricional aumentado nestes pacientes (Garcia- Peris *et al.*, 2005).

Por esta razão é necessário um suporte nutricional adequado e adaptado, para evitar falhas terapêuticas, que acontecem quando existe falta de informação sobre o gasto energético basal e suas alterações durante o tratamento quimioterápico. (Garcia-Peris *et al.*, 2005).

1.6. Tratamento de Radioterapia com Quimioterapia Concomitante

Segundo Adelstein *et al.*(2003) o melhor tratamento para pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço sem ressecção cirúrgica é a radioterapia associada a altas doses de cisplatina intra-venosa (75-100 mg/m²) nos dias D1, D22 e D43 pois melhora, significativamente, a sobrevida embora aumente a toxicidade.

Os efeitos secundários associados ao tratamento quimioterápico incluem desconforto gastrointestinal, nefrotoxicidade, ototoxicidade, supressão da medula óssea. Alguns destes efeitos secundários podem ser aliviados parcialmente com tratamento clínico de antieméticos e hidratação adequada (Trimmer & Essigmann, 1999).

Já os efeitos colaterais mais frequentes associados à radioterapia para tumores bucais e em campos cérvico-faciais são: xerostomia, mucosite, candidíase, alteração da capacidade gustativa, cáries de radiação, osteorradionecrose, radiodermatite e trismo (Rosthstein *et al.*, 1994; Whitmyer *et al.*, 1997; Lopes *et al.*, 1998; Andrews,2001).

Diante do exposto, é necessário um estudo que analise o gasto energético basal e a influência inflamatória causada pelo tratamento de radioterapia com quimioterapia concomitante e até que ponto a ressecção tumoral altera os parâmetros metabólicos, a fim de esclarecer quais são os principais fatores responsáveis pela perda de peso que acomete estes pacientes.

2. OBJETIVOS

Este estudo teve como objetivo avaliar o estado nutricional de pacientes com CCECP em estágio avançado, atendidos no ambulatório de Oncologia Clínica do Hospital das Clínicas da Unicamp, antes e após 30 dias do término da radio/quimioterapia.

2.1. Objetivos Específicos

- Identificar o gasto energético basal destes pacientes por meio de Calorimetria Indireta, antes e após 30 dias do término do primeiro ciclo de radioterapia/quimioterapia;
- Avaliar sensibilidade à insulina pelo HOMA-IR;
- Avaliar composição corporal e a ingestão alimentar;
- Avaliar estado inflamatório e sua relação com o quadro metabólico – nutricional;
- Avaliar influência da ressecção tumoral nos parâmetros metabólicos antes e após 30 dias da radio/quimo;

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. Tipo, população e local de estudo

O estudo, do tipo longitudinal prospectivo, acompanhou pacientes adultos na faixa etária de 30 a 65 anos com diagnóstico confirmado de CCECP, atendidos no ambulatório de Oncologia do HC-UNICAMP.

3.1.2. Tamanho da Amostra

Avaliou-se 32 pacientes, todos em estágio avançado da doença (estágio III e IV) e quanto a localização do câncer, distribuídos em 14 cavidade oral, 9 laringe e 9 faringe.

3.1.3. Métodos de Convocação/Acompanhamento

Os pacientes agendados para acompanhamento ambulatorial foram avaliados e aqueles que apresentaram os critérios de inclusão foram convidados a participar do estudo. Estes pacientes foram previamente esclarecidos a respeito da metodologia do estudo e em seguida assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (vide Anexo 1), sempre na presença de um familiar e/ou acompanhante responsável.

No momento da assinatura do termo de consentimento, o voluntário foi orientado para comparecer em data e local específico para a realização da primeira avaliação, no caso a Unidade Metabólica localizada no Hospital de Clínicas da UNICAMP.

3.1.4. Critérios de Inclusão/Exclusão

O estudo foi realizado com os indivíduos que aceitaram participar e que apresentavam idade entre 30 a 65 anos com diagnóstico de CCECP submetidos a tratamento com quimioterapia e radioterapia. Os critérios de exclusão foram insuficiência renal, respiratória, hepática e cardíaca, alteração da função da medula óssea, desordens psiquiátricas, infecção sistêmica ativa, metástase cerebral, uso de

terapia anticonvulsivante ou anti-tumor no momento da avaliação, hipo ou hipertireodismo.

3.1.5. Variáveis

Os pacientes foram avaliados quanto às medidas antropométricas, de composição corporal, gasto calórico, sensibilidade a insulina, dosagens bioquímicas e marcadores inflamatórios. Também foi avaliado o consumo alimentar detalhado e realizada a avaliação subjetiva global.

3.1.6. Avaliação da Ressecção Tumoral nos Parâmetros Metabólicos

Para avaliar a influência do tumor nos parâmetros metabólicos, os pacientes foram divididos em dois grupos. O grupo que teve como parte do tratamento a ressecção prévia do tumor e o grupo sem ressecção prévia do tumor.

3.1.7. Acompanhamento nutricional e Recomendações Nutricionais

Vale ressaltar que o estudo não teve como objetivo realizar o atendimento nutricional e conduta de suporte nutricional. Pois, este trabalho já é realizado pelo serviço de nutrição do ambulatório de Oncologia Clínica. Os pacientes foram acompanhados individualizadamente e quando necessário, houve indicação de suplementação nutricional via oral ou enteral. A recomendação mais frequente é a dieta caseira ou Diet Soy ®. Fornecido pelo serviço de assistência social do próprio ambulatório ou através de ONG's.

3.2. Aspectos Éticos

Todos os voluntários incluídos foram informados e esclarecidos, previamente, sobre o estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, aprovado pelo Comitê de Ética do HC da UNICAMP, através do Parecer CEP: N° 1081/2009 (vide Anexo 2) juntamente com a autorização de familiares. A participação na pesquisa foi voluntária e a coleta de dados realizada somente naqueles que a aceitaram. O estudo englobou o registro de dados como idade, sexo, tabagismo, etilismo, uso de medicamentos e antecedentes familiares, exames bioquímicos e a realização de procedimentos de avaliação nutricional, avaliação da composição corporal, avaliação da sensibilidade à insulina e questionário para análise da ingesta alimentar. Os

procedimentos foram realizados por profissionais da área da saúde capacitados, respeitando o bem estar físico, moral e social do paciente. As coletas de amostras de sangue foram realizadas, após jejum mínimo de 12 horas, por pessoas devidamente capacitadas e o volume coletado atingiu um total máximo de 10 ml de sangue.

Os resultados dos exames laboratoriais necessários ao diagnóstico, à determinação do tipo histológico, localização, grau de diferenciação e do estágio do tumor foram obtidos dos prontuários de cada paciente.

3.3. Protocolo Experimental

Os voluntários compareceram em cada período de estudo, inicial – quinze dias antes do início do tratamento e, final – 30 dias após o término do tratamento realizado com radioterapia, cinco vezes por semana durante seis semanas (35 sessões de 2 Gy) e aplicação de cisplatina intravenosa 75-100 mg/m² nos dias D1, D22 e D43 (Adelstein *et al.*, 2003).E, também, para a realização do protocolo experimental que incluiu avaliações antropométrica e dietética, calorimetria indireta e coleta de sangue para dosagens bioquímicas nos dois períodos.

3.4. Avaliação Clínica em Relação ao Tabagismo e Etilismo

Foram considerados tabagistas os pacientes que mantiverem o hábito de fumar até o momento do diagnóstico do CCECP. Foram considerados não tabagistas aqueles que nunca fumaram e ex-tabagistas aqueles que mantiveram o hábito de fumar até, no máximo, cinco anos antes do diagnóstico do CCECP, de acordo com o proposto por Freedman *et al.* (1996). Os tabagistas por sua vez foram classificados como tabagistas discretos, ou seja, aqueles que fumaram menos de dez cigarros por dia por menos de dez anos, ou como tabagistas acentuados, aqueles que fumaram 30 ou mais cigarros por dia por 30 anos ou mais, ou que fumaram charuto ou cachimbo. Foram considerados tabagistas moderados aqueles indivíduos situados em qualquer outro tipo de situação (Huang *et al.*, 2003).

Foram considerados usuários de bebidas alcoólicas aqueles que ingeriam algum tipo de bebida alcoólica pelo menos uma vez na semana de forma regular. Estes foram classificados em etilistas discretos, ou seja, aqueles que ingeriram bebida alcoólica na proporção de 1 até 7 doses por semana, etilistas moderados, 8 até 42 doses por semana, e como etilistas acentuados, 43 doses ou mais por semana. Nos demais

casos, foram classificados como não usuários de bebidas alcoólicas, de acordo com critério estabelecido por Huang *et al.* (2003). Vale comentar que a quantidade de um drinque é o equivalente a 355 ml de cerveja ou 148 ml de vinho ou ainda 44 ml de bebida destilada de acordo com padrão estabelecido pelo United State Department of Agriculture (USDA) e United State Department of Health and Human Services (USDHHS) (NATIONAL INSTITUTE ON ALCOHOL ABUSE AND ALCOHOLISM-NIAAA, 1995). Os dados referentes ao hábito de fumar e ingerir bebidas alcoólicas estão nos Anexos 3 e 4.

3.5. Avaliação Clínica em Relação ao Tumor

A estratificação dos pacientes foi realizada considerando-se a região topográfica do tumor e estadiamento descritos no exame anátomo-patológico. Os tumores foram classificados em três diferentes grupos: cavidade oral, faringe e laringe. Foram excluídos os pacientes com carcinoma de nasofaringe e de seios paranasais já que os mesmos têm comportamento clínico diferente dos demais.

O diagnóstico do CCCP foi realizado em cortes histológicos de fragmentos do tumor incluídos em parafina e corados por hematoxilina e eosina. O tumor foi classificado de acordo com o grau de diferenciação: bem diferenciado, moderadamente diferenciado, pouco diferenciado e indiferenciado (Mori *et al.*, 1998).

O estadiamento do tumor foi realizado com base nos resultados obtidos do exame clínico, da tomografia computadorizada do pescoço e do raio X de tórax, de acordo com o proposto pelo American Joint Committee on Cancer (Greene *et al.*, 2004).

3.6. Classificação do Estágio de Caquexia

Para classificar o estágio de caquexia dos pacientes foi utilizada a referência de Fearon *et al.* (2011) que classifica a caquexia em três estádios:

- **Pré- caquexia:** perda de peso involuntária nos últimos seis meses $\leq 5\%$ em relação ao peso habitual acompanhada de anorexia e alterações metabólicas,
- **Caquexia:** perda de peso involuntária nos últimos seis meses $> 5\%$ ou IMC < 20 kg/m² acompanhada de perda de peso involuntária $> 2\%$ ou sarcopenia acompanhada de perda de peso $> 2\%$ sendo todos estes critérios acompanhados de processo inflamatório
- **Caquexia Refratária:** grau variável de caquexia, estágio pró-catabólico e não responsivo ao tratamento com expectativa de vida inferior a três meses.

3.7. Classificação da Anorexia

Os principais sintomas que interferem na ingestão alimentar dos pacientes com câncer são: saciedade precoce, alterações do paladar e do olfato, aversão a carne, náusea e vômito. Pacientes que relataram pelo menos um destes sintomas foram definidos como anoréticos de acordo com Laviano, 2003.

3.8. Avaliação de Ingestão Alimentar

3.8.1. Recordatório 24 horas

Para avaliar a ingestão calórica e de macronutrientes dos pacientes, foi realizado o recordatório de 24 horas que é um método fácil e rápido de ser administrado, de baixo custo, fornece estimativas da ingestão usual do indivíduo, não altera dieta usual, pode ser utilizado em grupos de baixo nível de escolaridade, sendo usado para estimar o valor energético total da dieta e a ingestão de macronutrientes (Fisberg *et al.*, 2005); e seus valores foram calculados através do Software NutWin versão 1.5 da Unifesp (São Paulo). O exemplo da ficha segue no Anexo 5.

3.8.2. Índice de Alimentação Saudável Adaptado

O índice de alimentação saudável (IAS) foi elaborado pelo Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA, 1989-1990) a fim de avaliar a qualidade global da dieta americana, levando em consideração tanto o consumo de nutrientes como o de alimentos, refletindo em uma única variável a situação de diversos componentes da dieta (Vieira *et al.*, 2005; Cervato & Vieira, 2003).

Para a metodologia do estudo, optou-se pela utilização do IAS adaptado ao guia alimentar da população brasileira (Mota *et al.*, 2008) que trás como vantagem a avaliação do consumo de grupos alimentares ao invés de nutrientes, fornecendo resultados que se aplicam mais facilmente à avaliação dietética e pode ser utilizado para indivíduos a partir de dois anos de idade, além de ser o método que melhor se correlaciona a variáveis representativas de uma dieta adequada (Mertz, 1984).

Para o cálculo das porções de todos os grupos alimentares utilizou-se pirâmide alimentar adaptada por Philippi *et al.* (1999). Logo, a partir da pontuação obtida das variáveis avaliadas no IAS adaptado, recomenda-se que as dietas sejam classificadas em dieta de boa qualidade (superior a 100 pontos), precisando de melhorias (71-100 pontos)

e má qualidade (inferior a 71 pontos). A pontuação do IAS adaptado se diferenciou daquela do índice de alimentação saudável que classificava o consumo alimentar dos sujeitos analisados como dieta de má qualidade (inferior a 51 pontos), precisando de melhorias (51-80 pontos) e boa qualidade (superior a 80 pontos). Tal alteração deve-se ao acréscimo de três novos componentes (grupos das leguminosas, açúcares e gorduras) e à exclusão do componente sódio (Mota *et al.*, 2008).

3.9. Avaliação Estado Nutricional

3.9.1. Avaliação Subjetiva Global Produzida Pelo Próprio Paciente (ASG-PPP)

O questionário de avaliação subjetiva global preenchido pelo próprio paciente (ASG-PPP) é uma adaptação feita por Ottery *et al.* (1994) do questionário de ASG feita por Detsky *et al.* (1987) para pacientes oncológicos. Trata-se de um questionário auto-aplicativo, dividido em duas partes e específico para o doente com câncer. A ficha segue no Anexo 6.

A primeira parte é respondida pelo paciente e engloba questões sobre perda de peso, alteração da ingestão dietética, sintomas relacionados aos pacientes oncológicos (náuseas, vômitos, diarreia, constipação, anorexia, enjôos, lesão na boca) e alterações da capacidade funcional.

A segunda parte é respondida pelo profissional que aplica o questionário e faz o exame físico, incluindo aspectos como a perda de gordura subcutânea (na região abaixo dos olhos, clavícula, escápula, costelas, músculos interósseos do dorso da mão, joelho, panturrilha e quadríceps), e presença de edema e ascite resultante da desnutrição, definidos como normal, leve, moderado ou grave.

O paciente refere o seu peso habitual, atual e de seis meses antes em quilos e, também o peso atual nas duas últimas semanas. Ele informa ainda, as alterações ocorridas na ingestão alimentar: se houve alteração na quantidade de alimento (menores ou maiores que o normal), se houve alteração da comida sólida, líquida e pastosa e se houve apenas ingestão de suplementos nutricionais.

No final, através da combinação destes parâmetros subjetivos o paciente é classificado em bem nutrido (A), leve/moderadamente desnutrido (B) ou desnutrido grave (C) (Detsky *et al.* 1987).

Este questionário foi aplicado aos pacientes (sempre na presença de seu acompanhante, principalmente os traqueostomizados) pela própria aluna de mestrado

antes e após 30 dias do tratamento de radio/químico, sempre no mesmo dia da avaliação completa e para a realização do cálculo do score final foi utilizada a referência de Detsky *et al.* (1987) em anexo.

3.10. Medidas Antropométricas

A mensuração de peso foi realizada através da utilização de balança mecânica da marca Welmy com precisão de 100g, com o paciente vestindo roupas leves e sem sapatos. Para a medida da altura foi utilizado estadiômetro acoplado à balança com divisão de 0,5 cm. E a medição foi realizada com o indivíduo descalço (WHO, 2000). O estado nutricional foi avaliado pelo IMC preconizado pela Organização Mundial da Saúde 1995 e 1997.

3.10.1 - Avaliação da Composição Corporal

A avaliação da composição corporal foi realizada por Bioimpedância elétrica (BIA) utilizando-se o aparelho Biodynamics Modelo 310, após um jejum de doze horas. Os pacientes foram orientados a não ingerir bebida alcoólica, café, coca-cola, guaraná, chá mate ou preto, e não praticar atividade física no dia anterior ao estudo (Máttar, 1995). No exame de bioimpedância, os valores de massa magra, peso de água e gordura corporal e porcentagem de gordura corporal foram estimados através de equações específicas para o grupo estudado utilizando os valores de bio-resistência obtidos em cada paciente.

a. Avaliação pela Bioimpedância Elétrica

A bioimpedância elétrica é considerada um método simples, não-invasivo, para quantificação dos componentes da composição corporal, além de ser de fácil aplicação e desempenho, requer pouco tempo para a medida, não causa desconforto e resulta em medida precisa, permitindo estimar, de forma válida e precisa, a massa livre de gordura, a gordura corporal total, a água corporal total e a massa celular (Máttar, 1995).

Baseia-se no princípio de que a impedância, resultante das resistências e reatância ao fluxo elétrico, se relaciona ao volume do corpo como condutor. No organismo humano, o tecido magro, altamente condutivo, contém grandes quantidades de água e eletrólitos condutores e representa a via de baixa resistência elétrica (impedância), por outro lado, a gordura, composta de lipídeos e triacilgliceróis, e o osso

são fracos condutores, ou uma via de alta resistência elétrica, com baixa concentração de água e eletrólitos condutores (Rocha, 1994; Heyward & Stolarczyk, 2000).

b. Medida das Pregas Cutâneas

b.1. Prega cutânea tricipital

É a mais utilizada na prática clínica. Sua medida isolada é comparada ao padrão de referência de Frisancho, a adequação foi calculada por meio da equação abaixo e a classificação do estado nutricional foi realizada de acordo com Blackburn & Thornton, 1979.

$$\text{Adequação da PCT (\%)} = \frac{\text{PCT obtida (mm)}}{\text{PCT percentil 50}} \times 100$$

Para obtê-la, no mesmo ponto médio utilizado para a circunferência do braço, separou-se, levemente, a prega do braço não-dominante, desprendendo-a do tecido muscular, e aplicou-se o calibrador formando um ângulo reto. O braço permaneceu relaxado e solto ao lado do corpo (Lohman *et al.*, 1991).

3.10.3 - *Medida das Circunferências*

a. Circunferência do Braço (CB)

Esta medida representa a soma das áreas constituídas pelos tecidos ósseo, muscular e gorduroso do braço. Para sua obtenção, o braço a ser avaliado estava flexionado em direção ao tórax, formando um ângulo de 90°. Localizou e marcou o ponto médio entre o acrômio e o olécrano. Solicitou-se ao indivíduo que permanecesse com o braço estendido ao longo do corpo com a palma da mão voltada para a coxa. Contornou-se o braço com a fita métrica flexível no ponto marcado de forma ajustada evitando compressão da pele ou folga.

O resultado obtido foi comparado aos valores de referência do NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) demonstrados em tabelas de percentis por Frisancho. A adequação foi determinada por meio da equação abaixo e a classificação do estado nutricional realizou-se de acordo com Blackburn & Thornton, 1979.

$$\text{Adequação da CB (\%)} = \frac{\text{CB obtida (cm)}}{\text{CB percentil 50}} \times 100$$

b. Circunferência Muscular do Braço (CMB)

Esta medida avalia a reserva de tecido muscular sem correção da área óssea. Obtida a partir dos valores da CB e da prega cutânea tricipital.

$$\text{CMB (cm)} = \text{CB (cm)} - \pi \times [\text{PCT (mm)} \div 10]$$

Os valores de referência para CMB estão em Frisancho 1981.

O cálculo de adequação da CMB foi realizado por meio da equação abaixo e a classificação do estado nutricional de acordo com Blackburn & Thornton, 1979.

$$\text{Adequação da CMB (\%)} = \frac{\text{CMB obtida (cm)}}{\text{CMB percentil 50}} \times 100$$

Todos os valores referentes a medidas antropométricas, composição corporal e exames laboratoriais foram coletados e estão descritos em ficha específica no Anexo 7. Já os valores da CB, CMB e PCT podem ser visualizados no Anexo 8.

3.10.4 - *Avaliação do Gasto Energético Basal*

O gasto calórico basal foi avaliado pelo método da calorimetria indireta. Para tanto, foi utilizado um aparelho da marca Vmax Sensor Medics, modelo 29N, acoplado a uma canopla de troca gasosa. As medidas foram registradas em 1 intervalo de 30 minutos. No decorrer da calorimetria, os voluntários permaneceram em silêncio e acordados, a fim de evitar alterações respiratórias. Neste procedimento foram medidos o consumo de oxigênio (O₂) e a eliminação de gás carbônico (CO₂) em litros por minuto, bem como o volume corrente. A partir destas medidas primárias, obtiveram-se os valores do gasto energético em quilocalorias por dia e o coeficiente respiratório (QR). Foram consideradas as médias dos valores obtidos em *steady state*, prefixado como variações menores que 5% no QR e 10% no CO₂. Quando o *steady state* não foi atingido, considerou-se a média de todos os valores obtidos, após a exclusão daqueles muito discrepantes. As medidas obtidas nos primeiros 5 minutos foram, sistematicamente, excluídas.

3.10.5- Estudo Metabólico

a. Avaliação da Sensibilidade à Insulina

A sensibilidade à insulina foi estimada a partir da insulinemia e glicemia de jejum, utilizando a fórmula descrita em uso corrente:

HOMA-IR – para avaliar a sensibilidade: $(I_0 * G_0)/22,50$; (MATTHEWS *et al.*, 1985)

Onde G_0 = glicemia de jejum, mmol/dl e I_0 = insulinemia de jejum, μ U/ml.

3.10.6 - Exames Laboratoriais

As amostras de sangue venoso foram coletadas pela manhã após um jejum mínimo de 12 horas. As dosagens séricas de glicose, insulina, lipídeos, adiponectina, leptina, TNF- α , IL-6, IL-1 β , foram realizadas no Laboratório da Unidade Metabólica do Departamento de Clínica Médica, UNICAMP.

a. Acondicionamento das Amostras

As amostras de sangue, após centrifugação, foram aliquotadas e guardadas em freezer a – 20° C para dosagem posterior.

b. Métodos Laboratoriais

O método utilizado para as dosagens laboratoriais foi o ELISA (Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay) é um teste imunoenzimático que permite a detecção de anticorpos específicos no plasma sanguíneo. É usado no diagnóstico de várias doenças que induzem a produção de imunoglobulinas e, também, no diagnóstico de doenças auto-imunes ou alergias. Um imunoenensaio que usa anticorpos específicos para detectar antígenos e anticorpos. O complexo que contém o anticorpo é visualizado pelo acoplamento da enzima ao anticorpo. A adição de substrato ao complexo enzima-anticorpo-antígeno resulta em produto colorido e, assim, medindo-se a intensidade da cor da superfície, pode-se quantificar e verificar a presença de alguma substância de interesse (Abbas & Lichtman, 2012)

- Insulina- Método imunoenzimático, ELISA, com kit comercial específico da empresa Millipore Corporation, Billerica, MA, U.S.A. Sensibilidade: 2 μ U/ml.
- Glicemia - Método enzimático, automatizado através do equipamento bioanalisador de glicose YSI 2300.

- Adiponectina - Método imunoenzimático, ELISA, com kit comercial específico da empresa Millipore Corporation, Billerica, MA, U.S.A. Sensibilidade: 0,78 ng/ml
- Leptina - Método imunoenzimático, ELISA, com kit comercial específico da empresa Millipore Corporation, Billerica, MA, U.S.A. Sensibilidade: 0,125 ng/ml.
- TNF- α - Método imunoenzimático, ELISA, com kit comercial específico da empresa R&D System, Inc. Minneapolis, MN, USA. Sensibilidade: 0,038 pg/ml.
- IL-6 - Método imunoenzimático, ELISA, com kit comercial específico da empresa R&D System, Inc. Minneapolis, MN, USA. Sensibilidade: 0,016 pg/ml.
- IL-1 β - Método imunoenzimático, ELISA, com kit comercial específico da empresa R&D System, Inc. Minneapolis, MN, USA. Sensibilidade: 0,023 pg/ml.

3.11. Disseminação e Avaliação

Todas as informações obtidas e os resultados laboratoriais foram digitados em banco de dados utilizando-se o programa Excel e expressos em média $\pm$ desvio padrão.

Foi utilizado o teste de Wilcoxon e ANOVA para análise comparativa das variáveis numéricas entre os momentos pré e pós tratamento e o Teste de Simetria para análise comparativa das variáveis categóricas antes e após o tratamento. O teste de Mann - Whitney para análise comparativa das variáveis numéricas entre os grupos com e sem ressecção tumoral e o Teste exato de Fisher para comparação das variáveis categóricas entre os grupos com e sem ressecção tumoral e o Teste de Mann-Whitney. A análise estatística foi realizada através do programa SAS para Windows versão 9.1.3 com significância estatística $P \leq 0,05$.



4. RESULTADOS

4.1. Características Gerais do Grupo

Em relação às características clínicas basais houve predominância do sexo masculino entre os pacientes, com idade média de cinquenta e três anos, estágio IVA, sendo o grau de diferenciação mais frequente o moderadamente diferenciado. A maioria dos pacientes iniciaram o tratamento sem ressecção prévia do tumor os resultados são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Características clínicas basais dos 32 pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço em relação a sexo, idade, estágio da doença, localização tumoral, grau de diferenciação e ressecção tumoral.

Características	(n,(%))
Gênero	
Masculino	31 (96,88)
Feminino	1 (3,13)
Idade	
Idade	53±8,40
AJCC Estádio¹	
III	8 (25)
IV A	18 (56,25)
IVB	6 (18,75)
Localização	
Oral	14 (43,75)
Faringe	9 (28,13)
Laringe	9 (28,13)
Grau de Diferenciação	
Indiferenciado	1 (3,45)
Pouco	4 (13,79)
Moderadamente	21 (72,41)
Bem	3 (10,34)
Ressecção Tumoral	
Não	20 (62,50)
Sim	12 (37,50)

¹estádios definidos pelas normas do “American Joint Committee on Cancer – AJCC,2002”

Considerando os hábitos de vida demonstra-se que, quase a totalidade dos pacientes, eram tabagistas ou etilistas. Ainda, em relação ao hábito de fumar, 78.13% dos pacientes eram usuários de forma moderada com predomínio do cigarro de filtro. Já

em relação ao álcool 90.63%, utilizavam-no de forma acentuada com predomínio de ingestão de bebidas destiladas. Estes resultados são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Distribuição dos 32 pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço quanto aos hábitos de fumar e ingerir bebidas alcoólicas.

	(n,(%))
Fumante	
Não	1 (3,13)
Ex	6 (18,75)
Sim	25 (78,13)
Intensidade do Tabagismo	
Discreto	0
Moderado	20 (64,56)
Acentuado	11 (35,48)
Tipo de Cigarro	
Cigarro de filtro	30 (96,77)
Fumo de corda charuto/cachimbo	0
Cigarro de filtro + fumo de corda	1 (3,23)
Nenhum tipo	0
Usuário de Álcool	
Não	3 (9,38)
Sim	29(90,63)
Intensidade do Etilismo	
Discreto	3 (10,34)
Moderado	6 (20,69)
Acentuado	20 (68,97)
Tipo de Bebida	
Cerveja	2 (6,90)
Destilado	21 (72,41)
Destilado + cerveja	6 (20,69)

4.2. Avaliação do Estado Nutricional Antes e Após o Tratamento

Os resultados obtidos da avaliação do estado nutricional, do grupo como um todo, demonstram que, antes do tratamento, houve predomínio de pacientes eutróficos até mesmo com alguns casos de sobrepeso e obesidade e, após o tratamento, houve diminuição do eutrofismo com aparecimento de magreza. A ASG mostra a mesma situação visto que, antes do tratamento, houve predominância do escore "A", que significa um paciente bem nutrido, e após, do escore "B", ou seja, um paciente já

apresentando sinais de desnutrição moderada. Estes valores podem ser visualizados na Tabela 3. O estado nutricional, de acordo com as circunferências, demonstra que os pacientes já iniciaram o tratamento com desnutrição leve e que após, o estado nutricional apresentou piora atingindo o estágio de desnutrição moderada. Apresentado na Tabela 4 e na Figura 1.

Tabela 3. Estado Nutricional dos 32 pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço de acordo com IMC e ASG no período basal.

	Antes (n, (%))	Após (n, (%))	<i>P valor</i>
Estado Nutricional - IMC			
Magreza III	-	2 (6,25)	0,035
Magreza II	-	1(3,10)	
Magreza I	-	5(15,60)	
Eutrófico	21 (65,60)	18(56,25)	
Sobrepeso	8 (25)	5(15,63)	
Obesidade I	2 (6,25)	1(3,10)	
Obesidade II	1 (3,1)	-	
Estado Nutricional - ASG ²			
Escore A	20 (62,50) ¹	9 (28,10)	0,006
EscoreB	10 (31,25) ¹	14 (43,75)	
Escore C	2 (6,25) ¹	9 (28,13)	

¹ Teste de Simetria para categoria. Significância estatística foi aceita com $P \leq 0,05$.

²ASG: Avaliação Subjetiva Global

Tabela 4. Estado Nutricional dos 32 pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço de acordo com CB, CMB e PCT antes e após o tratamento.

	Antes	Após	P valor¹
	Média ± DP	Média ± DP	
Circunferência Braquial (CB)			
CB (cm)	28,22±4,35	25,81±4,01	0,024
Adequação da CB (%)	87,55±13,39	80,05±12,30	0,023
Estado Nutricional	desnutrição leve	desnutrição moderada	
Circunferência Muscular do Braço (CMB)			
CMB (cm)	24,81±3,10	23,17±3,07	0,037
Adequação da CMB (%)	89,21±10,13	83,34±10,09	0,023
Estado Nutricional CMB	desnutrição leve	desnutrição leve	
Prega Cutânea do Tríceps (PCT)			
PCT (mm)	10,84±5,78	8,41±4,56	0,065
Adequação da PCT (%)	93,06±50,57	71,90±40,02	0,068
Estado Nutricional PCT	eutrofia	desnutrição moderada	

¹ Teste ANOVA. Significância Estatística foi aceita com $P \leq 0,05$

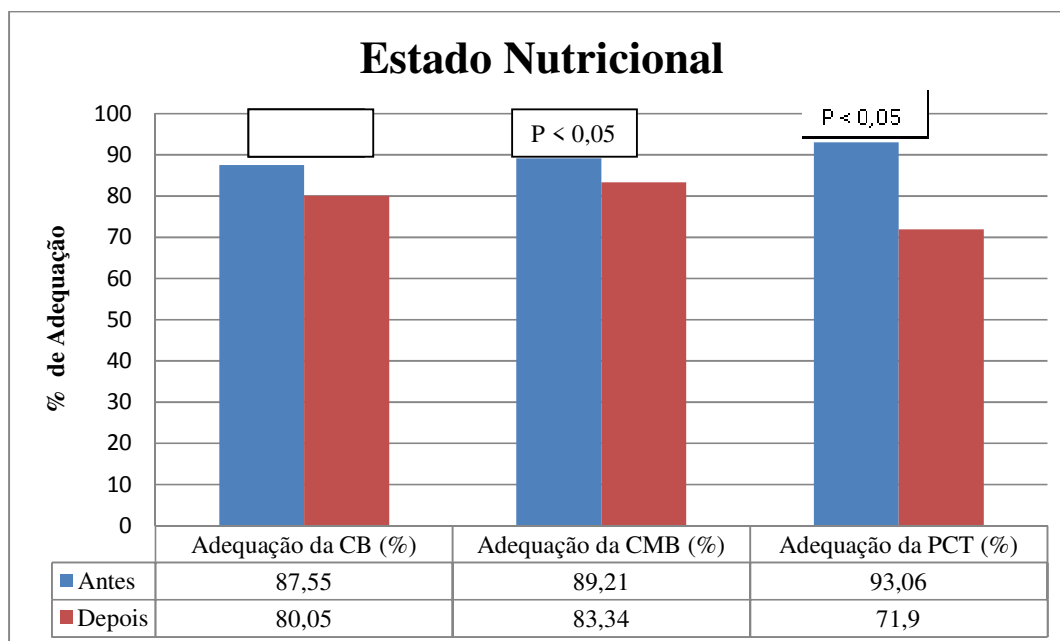


Figura 1. Estado Nutricional dos 32 pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço de acordo com CB, CMB e PCT antes e após o tratamento.

Na avaliação do grupo de pacientes, antes e após o tratamento, percebe-se uma diminuição significativa nas medidas antropométricas e na composição corporal visto que o peso, o índice de massa corporal e os valores de massa magra e massa gorda diminuíram significativamente. O gasto energético basal, ao contrário do esperado, também diminuiu, significativamente, pelo fato de depender principalmente da massa magra e a mesma ter diminuído, como pode ser visualizado na Tabela 5.

Tabela 5. Estado Nutricional dos 32 pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço de acordo com medidas antropométricas, composição corporal e gasto energético basal antes e após o tratamento.

	Basal/Antes	Após	¹P valor
	Média ± DP	Média ± DP	
Peso (kg)	67,0 ± 13,07	60,61± 11.80	0,001
IMC (kg/m ²)	23,95 ± 4,35	21,64 ± 3.94	0,001
Gordura Corporal (%)	27,27±7,44	23,36±7.70	0,005
Massa Magra (kg)	48,30±9,84	45,90±8.75	0,032
Prega Cutânea Tríceps (mm)	10,84±5,78	8,41±4.56	<0,001
Circunferência Muscular do Braço (cm)	24,81±3,10	23,17±3.07	<0,001
Gasto Energético Basal (Kcal/dia)	1122,5±251,57	961,13±232.31	<0,001
GEB (Kcal) / MM (kg)	23,76±4,64	21,09±4.65	0,002

¹ Teste de Wilcoxon. Significância estatística foi aceita com $P \leq 0,05$.

4.3.Parâmetros Metabólicos Antes e Após o Tratamento

Em relação aos parâmetros metabólicos não houve aumento significativo da IL-6, porém ela manteve-se alta nos dois períodos do estudo e, a perda de peso colaborou para diminuição significativa da leptina e aumento significativo da adiponectina, como pode ser elucidado na Tabela 6.

Tabela 6. Parâmetros metabólicos dos 32 pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço antes e após do tratamento.

	Basal/Antes	Após	²P valor
	Média ± DP	Média ± DP	
Glicose (mg/dl)	94,70±15,43	97,41±15,31	0,550
Insulina (uU/ml)	5,47±5,75	5,49±3,72	0,544
HOMA-IR ¹	1,26±1,32	1,32±0,85	0,310
IL-6 (pg/ml)	4,44±3,37	5,50±4,17	0,262
TNF-α (pg/ml)	3,21±4,69	2,82±4,21	0,048
Leptina (mg/ml)	3,35±3,61	2,57±4,04	0,025
Adiponectina (ug/ml)	10,07±9,47	15,55±12,61	0,001
IL-1β (pg/ml)	0,40±0,21	0,38±0,10	0,843

¹ HOMA-IR – avaliar sensibilidade: (IO * G0)/405; (MATTHEWS *et al.*, 1985).

²Teste de Wilcoxon. Significância estatística foi aceita com P ≤ 0,05

Em relação a ingestão alimentar, houve manutenção da quantidade e da qualidade da dieta, já que não houve diferença significativa entre os dois momentos em relação a ingestão calórica e proporção de macronutrientes vistos na Tabela 7. Mas, mesmo assim, não foi suficiente para amenizar a perda de peso vista nos nossos pacientes.

Tabela 7. Ingestão Dietética dos 32 pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço antes e após o tratamento.

	Basal/Antes	Após	P valor¹
	Média ± DP	Média ± DP	
Ingestão Calórica (kcal)	2038,00±1013,80	2130,8±715,95	0,403
Carboidratos (g)	289,92±155,99	283,66±100,48	0,896
(%)	55,41±6,41	52,88±6,97	0,169
Proteína (g)	83,91±40,47	90,81±30,47	0,133
(%)	16,73±3,40	17,22±3,48	0,150
Gordura (g)	62,86±30,63	72,90±32,67	0,090
(%)	27,87±5,06	29,90±6,16	0,186

¹ Teste de Wilcoxon. Significância estatística foi aceita com P ≤ 0,05

4.4. Comparação entre os Grupos Antes e Após o Tratamento

Na tentativa de avaliar qual o fator que mais contribuiu para perda de peso, decidimos avaliar os grupos com e sem ressecção tumoral, para enfatizar as influências do tumor nos parâmetros metabólicos.

O grupo submetido à ressecção tumoral como parte do tratamento apresentou melhor estado nutricional, pois os valores de índice de massa corporal, peso, massa magra e massa gorda foram, significativamente, maiores nos dois momentos da avaliação, como mostra a Tabela 8 e o grupo sem ressecção tumoral apresentou menor ingestão calórica (Tabela 9).

Tabela 8. Comparação entre os pacientes com e sem ressecção tumoral antes e após do tratamento.

	Antes		P valor ¹	Após		P valor ¹
	² SEM	³ COM		SEM	COM	
Peso (kg)	63,37±13,18	73,13±10,80	0,022	57,75±12,49	65,38±9,14	0,039
IMC (kg/m ²)	22,89±4,35	25,72±3,91	0,047	20,80±3,98	23,03±3,61	0,094
CB (cm)	26,95±4,27	30,33±3,75	0,029	24,83±4,30	27,45±2,95	0,076
CMB (cm)	23,79±2,85	26,51±2,83	0,029	22,34±3,34	24,55±2,00	0,052
PCT (mm)	10,05±5,80	12,17±5,75	0,037	7,90±4,82	9,25±4,16	0,233
⁵ GC(%)	27,24±7,55	27,32±7,61	0,646	24,46±8,61	21,28±5,36	0,291
GC(g)	17,31±5,97	19,99±7,13	0,491	14,32±6,51	14,10±5,90	0,748
MM (kg)	46,19±10,11	52,32±8,34	0,057	43,59±9,59	50,29±4,65	0,023
GEB (kcal) BIA	1403,6±306,93	1590,20±253,21	0,054	1325,70±291,45	1529±141,38	0,023
⁶ ACT (L)	34,79±7,13	38,86±5,47	0,074	32,88±6,44	37,31±3,17	0,019
⁴ GEB(kcal) IC	1074,5±207,73	1198,6±302,82	0,282	945,65±234,26	986,92±236,94	0,669
GEB /MM (kg)	24,15±24,15	23,06±5,57	0,25	22,12±5,08	19,14±3,06	0,669
CR	0,94±0,11	0,98±0,09	0,16	0,99±0,15	1,02±0,15	0,640

¹Teste de Mann-Whitney. Significância estatística foi aceita com $P \leq 0,05$.

² SEM: sem ressecção tumoral ³ COM: com ressecção tumoral ⁴GEB: gasto energético basal ⁵

GC: Gordura Corporal ⁶ACT: Água Corporal Total

Tabela 9. Comparação da ingestão dietética entre os pacientes com e sem ressecção tumoral antes e após do tratamento. (IC = Ingestão Calórica)

	Antes			Após		
	² SEM	³ COM	¹ P valor	SEM	COM	¹ P valor
IC(kcal)	1714,4±666,87	2577,5±1272,90	0,013	1958,6±602,97	2417,7±820,29	0,102
Carboidrato (%)	54,27±97,25	57,30±5,74	0,228	54,53±7,35	50,12±5,50	0,036
Proteína (%)	17,67±3,62	15,15±2,36	0,047	16,76±3,36	17,98±3,71	0,392
Gordura (%)	28,05±5,80	27,55±3,74	0,613	28,71±6,50	31,89±5,20	0,139

¹Teste de Mann-Whitney. Significância estatística foi aceita com $P \leq 0.05$

² SEM: sem ressecção tumoral ³ COM: com ressecção tumoral

Já os parâmetros metabólicos do HOMA-IR, leptina e adiponectina não apresentaram diferença significativa entre os grupos nos dois períodos da avaliação (Tabela 10). Os níveis plasmáticos da IL-6 estão maiores no grupo sem ressecção tumoral, antes do tratamento, apesar de não haver diferença significativa.

Tabela 10. Comparação dos parâmetros metabólicos entre os pacientes com e sem ressecção tumoral antes e após do tratamento.

	Antes			Após		
	SEM ²	COM ³	P valor ¹	SEM ²	COM ³	P valor ¹
Glicose (mg/dl)	95,63±17,79	93±9,33	0,982	99,29±16,96	94,20±12,15	0,237
Insulina (uU/ml)	5,91±6,64	4,13±1,70	0,958	5,91±4,21	5,75±4,48	0,886
HOMA-IR ⁴	1,35±1,48	0,99±0,49	0,873	1,46±0,98	1,31±1,03	0,422
IL-6 (pg/ml)	5,68±3,96	2,86±1,78	0,108	5,70±4,65	5,12±3,36	0,867
TNF- α (pg/ml)	3,49±5,44	2,35±2,07	0,872	3,48±5,20	1,70±0,90	0,547
Leptina (mg/ml)	3,02±302	4,67±1,07	0,226	3,14±4,89	1,51±1,02	0,□81
Adiponectina (ug/ml)	11,99±10,97	6,40±2,11	0,501	16,88±14,05	11,82±8,67	0,843
IL-1 β (pg/ml)	0,37±0,09	0,47±0,33	0,694	0,40□0,09	0,34±0,12	0,367

¹Teste de Mann-Whitney. Significância estatística foi aceita com $P \leq 0.05$

² SEM: sem ressecção tumoral ³ COM: com ressecção tumoral

⁴ HOMA-IR – avaliar sensibilidade: $(IO * G0)/405$; (MATTHEWS *et al.*, 1985)

A comparação do estado nutricional entre os grupos, de acordo com o IMC e ASG, demonstra que o grupo sem ressecção tumoral apresentou predomínio de pacientes com escore "B" antes do tratamento e, após, mesmo sem diferença significativa, apresentou maior número de casos de magreza do que o grupo com ressecção. Como apresenta a Tabela 11 e nas Figuras 2 e 3.

Tabela 11. Comparação do estado nutricional de acordo com IMC e ASG entre os pacientes com e sem ressecção tumoral antes e após do tratamento.

	Antes			Após		
	SEM ²	COM ³	P valor ¹	SEM ²	COM ³	P valor ¹
Estado Nutricional - ASG			0,03			0,64
A	9	11		5	4	
B	9	1		8	6	
C	2	0		7	2	
Estado Nutricional - IMC			0,15			0,34
Magreza III	-	-		2(10,00)	-	
Magreza II	-	-		1(5,00)	-	
Magreza I	-	-		3(15,00)	2(16,70)	
Eutrófico	15 (75,00)	6(50,00)		12(60,00)	6(50,00)	
Sobrepeso	4 (20,00)	4(33,30)		1(5,00)	4(33,3)	
Obesidade I	0	2(16,70)		1(5,00)	-	
Obesidade II	1(5,00)	-		-	-	

¹Teste de Fisher para categoria Significância estatística foi aceita com $P \leq 0,05$.

² SEM: sem ressecção tumoral ³ COM: com ressecção tumoral

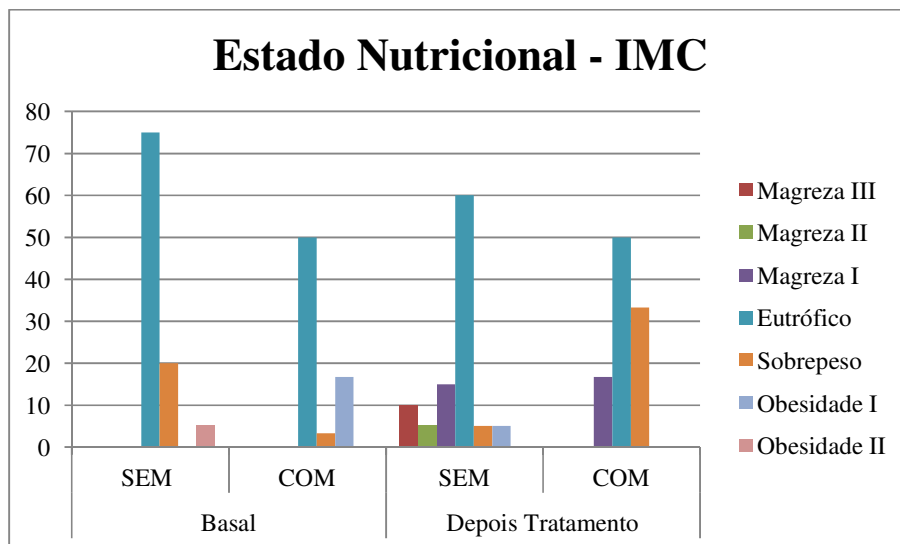


Figura 2. Comparação do estado nutricional de acordo com IMC entre os pacientes com e sem ressecção tumoral antes e após do tratamento.

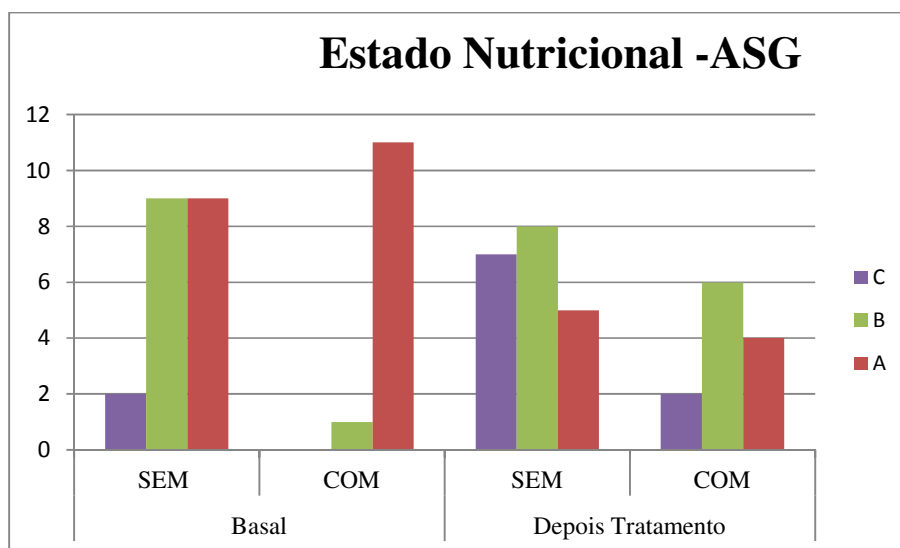


Figura 3. Comparação do estado nutricional de acordo com ASG entre os pacientes com e sem ressecção tumoral antes e após do tratamento ($P \leq 0,05$).

A avaliação do estado nutricional, de acordo com as circunferências e prega cutânea do tríceps, demonstra claramente que o grupo com ressecção tumoral apresentou melhor estado nutricional antes do tratamento, já que os três parâmetros indicam eutrofia e, após o tratamento, apresenta uma diminuição do estado nutricional, porém mesmo assim continua melhor em relação ao grupo sem ressecção tumoral.

Houve predomínio de desnutrição leve após o tratamento no grupo que foi submetido a cirurgia, enquanto o grupo sem ressecção alcançou casos de desnutrição grave. Como demonstra a Tabela 12 e a Figura 4.

Tabela 12. Comparação do estado nutricional de acordo com CB, CMB e PCT entre os pacientes com e sem ressecção antes e após o tratamento.

	Antes			Após		
	Média±DP			Média±DP		
	SEM ²	COM ³	P valor ¹	SEM ²	COM ³	P valor ¹
Circunferência Braquial						
CB (cm)	26,95±4,27	30,33±3,74	0,03	22,52±4,47	27,45±2,94	0,07
Adequação da CB (%)	83,81±13,35	93,78±11,38	0,03	77,16±13,32	84,86±8,94	0,06
Estado Nutricional	⁴ d. leve	eutrofia		d. moderada	d. leve	
Circunferência Muscular Braço						
CMB (cm)	23,79±2,85	26,51±2,83	0,03	22,34±3,34	24,55±1,99	0,05
Adequação da CMB (%)	85,95±8,80	94,65±10,16	0,03	80,6±10,62	87,91±7,44	0,05
Estado Nutricional	d. leve	eutrofia		d. leve	d. leve	
Prega Cutânea Tríceps						
PCT (mm)	10,05±5,80	12,16±5,74	0,34	7,9±4,82	9,25±4,15	0,24
Adequação da PCT (%)	86,58±52,20	103,86±47,92	0,32	67,8±43,36	78,74±34,42	0,23
Estado Nutricional	d. leve	eutrofia		d. grave	d. moderada	

¹Teste de Mann-Whitney. Significância estatística foi aceita com $P \leq 0,05$.

²SEM: sem ressecção tumoral ³COM: com ressecção tumoral ⁴d.: desnutrição

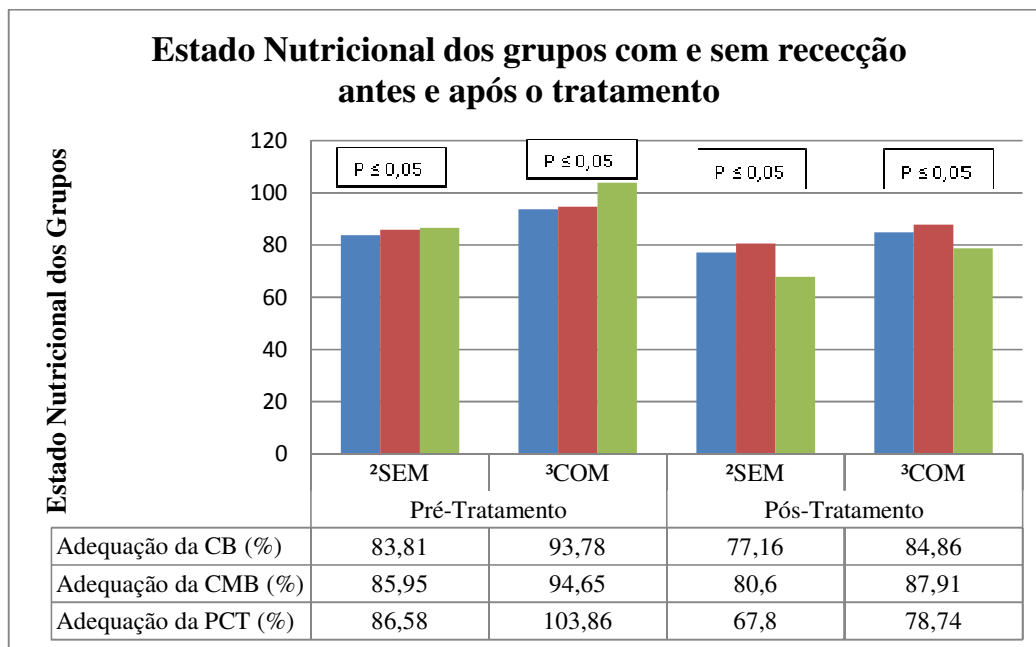


Figura 4. Comparação do estado nutricional de acordo com CB,CMB e PCT entre os pacientes com e sem ressecção antes e após o tratamento. Legenda: Azul: CB, vermelho: CMB e verde: PCT.

Em relação à frequência de pacientes caquéticos, os dois grupos evoluíram para caquexia da mesma forma, como apresentado nas Tabelas 13 e 14 e na Figura 5.

Tabela 13. Frequência de caquexia entre os pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço antes e após o tratamento.

Estado	Antes	Após	P valor ¹
	Valores (n,(%))	Valores (n,(%))	
Não	20 (62,50)	9 (28,13)	0,023
Pré-caquético	3 (9,38)	-	
Caquético	9 (28,13)	23 (71,88)	

¹Teste de Fisher para categoria. Significância estatística foi aceita com $P \leq 0,05$

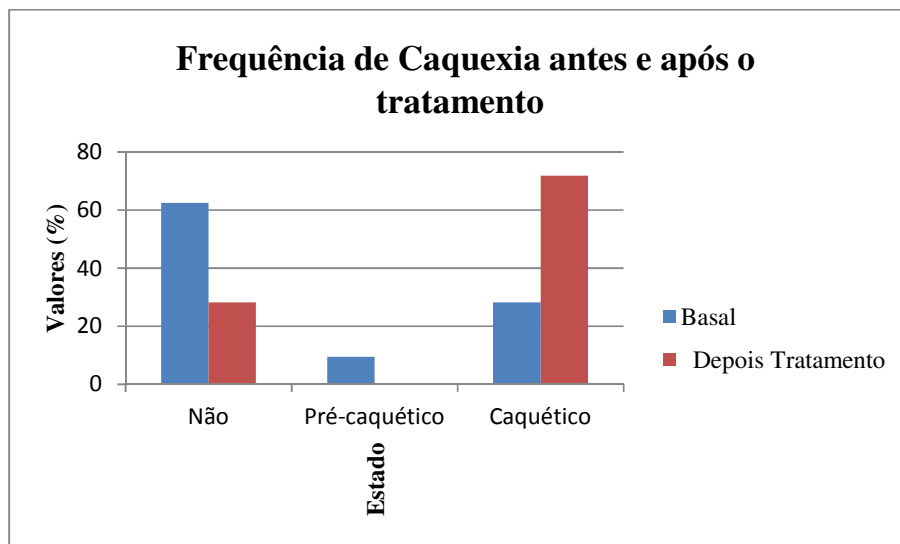


Figura 5. Frequência de caquexia entre os pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço antes e após o tratamento.

Tabela 14. Comparação da frequência de caquexia entre os grupos com e sem ressecção tumoral antes e após do tratamento.

	Antes		P valor ¹	Após		P valor ¹
	SEM ²	COM ³		SEM ²	COM ³	
Não	9	11		8	1	
Pré-caquético	2	1	0,05	-	-	0,103
Caquético	9	0		12	11	

¹Teste de Fisher para categoria Significância estatística foi aceita com $P \leq 0,05$.

² SEM: sem ressecção tumoral.

³COM: com ressecção tumoral.

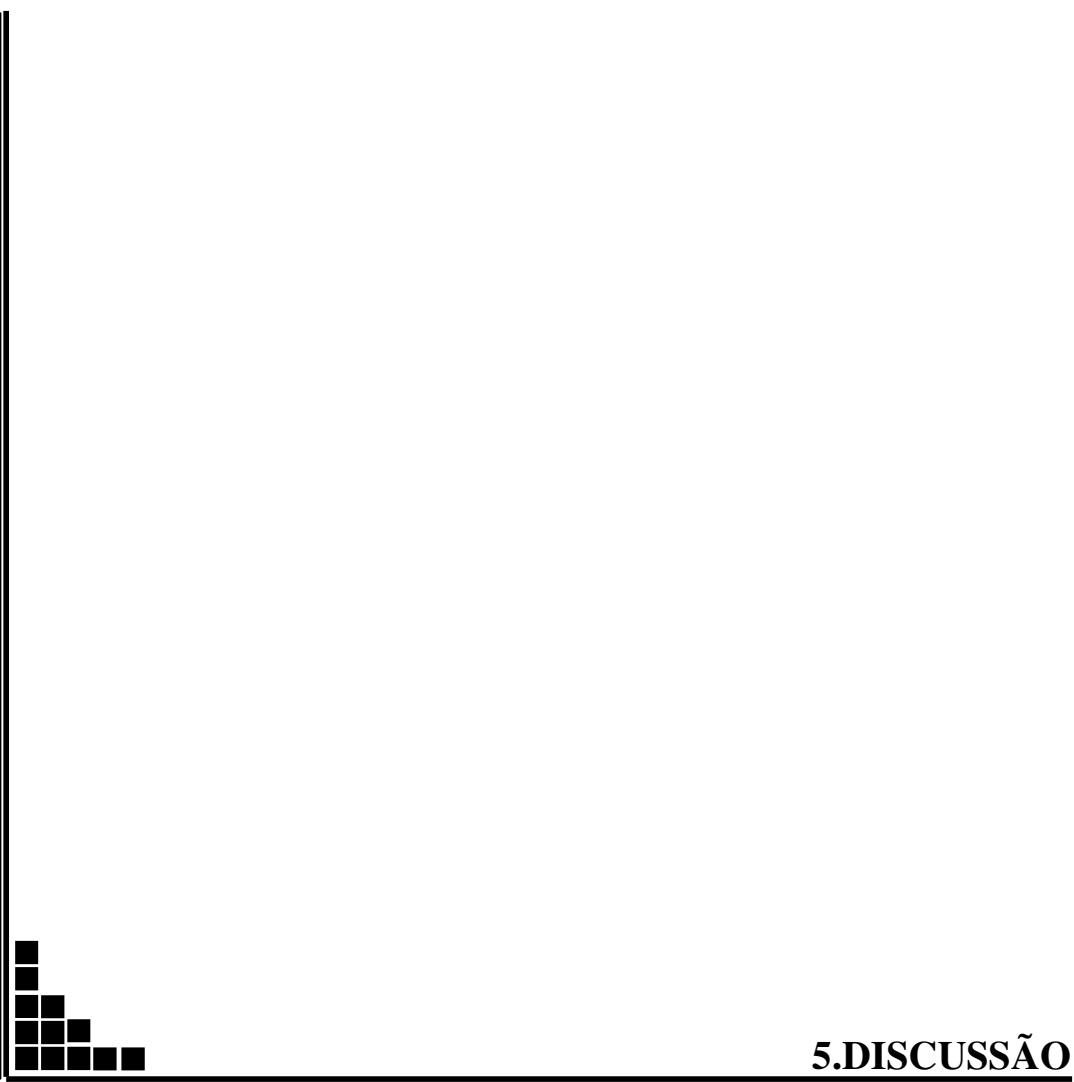
Já a Tabela 15 apresenta os dados referentes à qualidade da dieta durante o tratamento e observamos que não houve diferença significativa entre os grupos.

Tabela 15. Comparação do Índice de Alimentação Saudável entre os pacientes com e sem ressecção tumoral antes e após do tratamento.

	Antes			P valor	Após			P valor
	² SEM	³ COM	NS		SEM	COM	NS	
DBQ⁴	15	9			12	9		
DPM⁵	5	3	1		7	3	0,811	
DMQ⁶	-	-			1	-		

¹ Teste de Fisher para categoria Significância estatística foi aceita com $P \leq 0,05$

² SEM: sem ressecção tumoral, ³ COM: com ressecção tumoral ⁴DBQ: dieta de boa qualidade, ⁵DPM: dieta precisando de melhorias, ⁶DMQ: dieta de má qualidade



O CCECP é o quinto câncer mais frequente em localização anatômica e a terceira causa mais comum de morte por câncer no Brasil (Colombo & Rahal, 2009). Incluindo as principais localizações, compreende cerca de cinco por cento de todos os cânceres em homens e dois por cento nas mulheres nos EUA (Lang *et al.*, 2004).

O câncer bucal é estimado como o sexto tipo de câncer mais comum, com maior prevalência na Índia (Boyle *et al.*, 1992), sendo portanto um câncer com alta prevalência mundial. Porém, a incidência das neoplasias malignas de cavidade oral difere substancialmente nas várias regiões do mundo, e este fato se deve, provavelmente, aos hábitos populacionais, a expectativa de vida, a educação preventiva, as estatísticas e a qualidade dos relatórios médicos dos diferentes países (Damm & Bouquot, 1998).

De acordo com Wünsch (2002), que realizou um estudo epidemiológico deste tipo de câncer, as taxas de incidência do CEC de cavidade oral e faringe são maiores em países desenvolvidos, como por exemplo, nos países europeus, do que em países em desenvolvimento, porém em países do sul da Ásia, como a Índia, o câncer de cavidade oral é o mais prevalente.

A incidência do CCECP, sua mortalidade e seus índices de sobrevida podem variar com a idade, o sexo e a raça dos grupos estudados (Morse *et al.*, 2006).

Quanto à distribuição dos casos da amostra estudada em relação à idade, observou-se que os indivíduos com CCECP apresentaram média de idade de 53 anos, concordando com as observações relatadas em outros estudos no Brasil (de Cássia *et al.*, 2003; Durazzo *et al.*, 2005; Gattás *et al.*, 2006) e em países europeus (Bernardi *et al.*, 2005), asiáticos (Chen *et al.*, 2004) e norte-americanos (Lang *et al.*, 2004), nos quais este tipo de tumor acomete indivíduos com idade maior do que 40 anos, sendo a maioria dos casos diagnosticados em indivíduos com idade maior do que 50 anos (Mehrota *et al.*, 2003; Bernardi *et al.*, 2005).

Em relação ao sexo, observou-se predomínio nos indivíduos do sexo masculino, semelhante a outros relatos (de Cássia *et al.*, 2003; Durazzo *et al.*, 2005; Gattás *et al.*, 2006).

Observamos que quase a totalidade dos pacientes inseridos neste estudo eram tabagistas e etilistas. A associação do tabagismo com o risco de ocorrência do CCECP foi observada de forma consistente em vários estudos (Wünsch, 2002; Lang *et al.*, 2004; Brennan *et al.*, 2004) nos quais cerca de 75 a 90% dos casos eram tabagistas e etilistas.

O tabagismo e a exposição ao álcool parecem agir sinergicamente para aumentar o risco de desenvolvimento do CEC, podendo ser considerados os principais fatores causais. É difícil avaliar o efeito individual destes agentes na etiologia do CCECP, pois os indivíduos fumantes tendem a ser os mesmos a consumir álcool e vice-versa (Durazzo *et al.*, 2005).

O benzopireno (tipo de HPA) é um componente do tabaco cujos efeitos carcinogênicos são capazes de induzir mutações nas células causando CCECP, entre outros. O benzopireno transforma-se em substâncias reativas capazes de induzir danos ao DNA celular (Hayes *et al.*, 2005).

O álcool atua como um fator irritante direto da mucosa, podendo também atuar indiretamente, promovendo má nutrição e imunodeficiência. Estes fatores podem estimular a atividade carcinogênica, promovendo mudanças na reatividade da mucosa a vários estímulos carcinogênicos (Kowalski, 2006). O efeito do etanol, presente nas bebidas alcóolicas, na carcinogênese celular, deve-se à sua metabolização, levando a formação de acetaldeído, que é a substância responsável pela elevação do risco das neoplasias relacionadas ao álcool (Brennan *et al.*, 2004).

O sítio mais freqüente do CEC em nossos casos foi a cavidade oral. Da mesma forma, é a região que mais acomete os indianos e norte americanos (língua e soalho bucal). Em relação aos aspectos anátomo-patológicos da doença, observou-se que 82,75% dos nossos casos foram classificados como bem ou moderadamente diferenciados e apenas 17,24% como pouco ou indiferenciados. Freqüências similares de tumores bem ou moderadamente diferenciados, foram descritos por Mori *et al.* (1998).

Quanto à distribuição de acordo com o estágio da doença, 56,25% da amostra apresentou a doença em sua forma mais avançada com predominância para o estágio IVA, de acordo com descrições prévias (O' Sullivan *et al.*, 2005; Durazzo *et al.*, 2005). A explicação para o fato de a maioria dos pacientes com CCECP chegarem aos hospitais de referência com a doença em estádios avançados pode ser devido a pouca abrangência das campanhas de prevenção ao câncer, ou mesmo pela falta de acesso aos serviços públicos de saúde prestados à população, e até pela falta de profissionais de saúde preparados para diagnosticar precocemente as lesões e encaminhar os pacientes em estádios mais iniciais da doença, aos centros especializados (Durazzo *et al.*, 2005). Vale a pena ressaltar que muitas vezes o despreparo dos profissionais de saúde durante a

avaliação da cavidade oral, faz passarem sem diagnóstico as lesões neoplásicas . Estas, consideradas como fatores potenciais de risco ao câncer oral, quando não identificadas podem evoluir para câncer, embora nem todas as lesões evoluam para o câncer oral.

Uma vez que os pacientes do nosso estudo apresentaram tumores avançados (estádios III e IV), mas com tipos histológicos menos agressivos, esses resultados podem possivelmente traduzir a falta de correlação entre o estágio clínico e o comportamento biológico do tumor, em concordância com estudo conduzido por Lopes *et al.* (2002). Em contraste, Costa *et al.* (2005), encontraram relação direta entre os tumores pouco diferenciados e estádios avançados.

O estado nutricional dos pacientes com CCECP no momento do diagnóstico é precário e o estudo realizado por Capuano *et al.* (2010), que avaliou a prevalência e a influência da desnutrição em pacientes com CCECP, encontrou 36% de desnutrição antes mesmo do início do tratamento. Brookes (1985) afirma que cerca de 40% dos pacientes com CCECP se encontram desnutridos antes mesmo do diagnóstico e do tratamento. Nossos pacientes iniciaram o tratamento com melhor estado nutricional de acordo com o IMC como apresentado na Tabela 3. Isto pode ser devido ao fato da avaliação ter sido realizada após o início do aconselhamento nutricional no ambulatório de Oncologia, porém o estado nutricional de acordo com a circunferência braquial e circunferência muscular do braço já demonstram risco de desnutrição leve como pode ser visualizado na Tabela 4 e na Figura 1.

Ao avaliar o grupo como um todo, percebe-se uma piora significativa no estado nutricional após o tratamento, já que antes, observamos uma predominância de pacientes eutróficos e até mesmo alguns obesos e, após o tratamento, houve uma diminuição dos casos de eutrofia com o aparecimento de magreza. A ASG mostrou a mesma alteração, já que, antes do tratamento, tivemos predominância do escore "A", que significa um paciente bem nutrido, e após, predominância do escore "B", ou seja, um paciente moderadamente desnutrido, reforçando o grau de comprometimento destes pacientes no decorrer do tratamento. O estado nutricional de acordo com as circunferências demonstra que os pacientes já iniciaram o tratamento com desnutrição leve e que após, o estado nutricional apresentou uma piora, chegando a desnutrição moderada. Estudo clínico realizado por Insering *et al.* (2003) em pacientes com CCECP reforça nossos resultados mostrando que o tratamento acelera a perda de peso e influencia negativamente o escore da ASG, que neste caso evoluiu de "B" para "C".

A perda de peso é um efeito colateral, frequentemente, observado entre os pacientes submetidos a radio e quimioterapia. No entanto, os mecanismos relacionados com a terapia e perda de peso ainda não foram elucidados. Alguns fatores podem ser especulados, como mudanças no gasto energético, mudanças na ingestão alimentar ou influências relacionadas a alterações metabólicas causadas pelo tumor ou mesmo pelo próprio tratamento. Por isso, procuramos em nosso estudo contribuir para uma melhor compreensão desse fenômeno.

Em relação aos efeitos colaterais, após o término do tratamento, nota-se que o mais frequente e permanente, na totalidade dos pacientes, foi a perda do paladar, assim como a xerostomia e a mucosite, que persistiram em alguns pacientes como consequência da radioterapia (Rosthstein *et al.*, 1994; Whitmyer *et al.*, 1997; Lopes *et al.*, 1998). Em relação aos efeitos colaterais da quimioterapia, trinta dias após o término do tratamento, os mesmos não são mais notados. Os relatos dos pacientes mostram que o primeiro ciclo de quimioterapia foi o que mais causou náusea, vômitos e desconforto gastrointestinais e os outros ciclos causam toxicidade de forma mais branda e o uso de antieméticos colaborou para amenizá-los.

Após o tratamento percebe-se, também, uma diminuição significativa nas medidas antropométricas e na composição corporal, porém, o gasto energético basal ao invés de aumentar, diminuiu significativamente, já que o mesmo depende da massa magra e essa, também, diminuiu após o tratamento. Vale destacar que a perda de peso em pacientes com câncer é devido ao esgotamento de ambos, tecido adiposo e massa muscular esquelética, distinguindo caquexia de uma simples restrição alimentar (Fearon, 1992). O mesmo aconteceu no estudo realizado por Edén *et al.* (1984) que comparou o GEB de pacientes desnutridos com o GEB de pacientes desnutridos com câncer, e também não encontraram nenhuma diferença significativa entre os grupos. Fearon *et al.* (1988) também não encontraram nenhuma diferença no GEB dos pacientes com câncer com e sem perda de peso. Desta forma, percebemos que não é possível responsabilizar o GEB pela perda de peso observada em nossos pacientes ou pelo menos não como único responsável.

Em relação aos parâmetros metabólicos do grupo como um todo, destaca-se que os pacientes já iniciaram o tratamento com as concentrações de IL-6 elevadas e que o tratamento colaborou para manutenção desta concentração, isto significa que, mesmo sem significância estatística, esta citocina manteve-se alta nos dois períodos do estudo

(4,44 pg/ml $\pm$ 3,37 / 5,50 pg/ml $\pm$ 4,17) e o valor encontrado foi similar ao achado no estudo realizado por Krzystek-Korpacka *et al.* (2007) em noventa e seis pacientes com câncer gastroesôfágico.

Além disso, IL-6 maior que 4 pg/ml já é considerada critério de inclusão de caquexia no estudo realizado por Evans *et al.* (2008). Diawowska *et al.* (2010) mostraram que o maior valor encontrado de IL-6 foi no grupo de pacientes com câncer de esôfago e caquexia (2,1 ng/L), e este ainda foi menor do que o nível encontrado nos nossos pacientes durante o período basal (4,4 pg/ml) salientando o papel da IL-6 nas alterações catabólicas e perda de peso. É possível que a IL-6 seja um mediador comum envolvido no processo de caquexia em outros tipos de câncer. Estudo realizado por Ryden *et al.* (2008) confirmou que a concentração circulante de IL-6 foi significativamente aumentada nos pacientes caquéticos com sinais claros de catabolismo. A IL-6 também está envolvida com diminuição da sobrevida e aumento da resposta de fase aguda (Barber; Fearon; Ross, 1999; Iwase *et al.*, 2004).

A perda de peso também influenciou na diminuição significativa da leptina e, a presença de defeitos adipogênicos no tecido adiposo na caquexia é acompanhada pela drástica redução da concentração de leptina (Bing *et al.*, 2006). A diminuição significativa das concentrações de leptina, após o tratamento, correlacionou-se com a diminuição da gordura corporal já que a mesma é produzida pelo tecido adiposo. Mantovani *et al.* (2000) demonstraram que os níveis séricos de leptina em pacientes com câncer são, significativamente, mais baixos do que em indivíduos saudáveis e há uma correlação direta entre IMC e concentração de leptina. Estudos recentes abordando o possível papel da leptina no desenvolvimento e progressão do câncer evidenciam que este hormônio pode estar envolvido em processos neoplásicos em modelos animais de câncer de mama ou câncer colo-retal, enquanto para outros tipos de câncer são muito limitados e precisam ser melhor estudados (Garofalo & Sumarcz, 2006).

Menor concentração de leptina foi encontrada em pacientes com câncer gastrointestinal, independente da perda de peso (Dulger *et al.*, 2004). No entanto, a associação entre a concentração de leptina e peso corporal foi observada em estudo de câncer de pulmão (Simons *et al.*, 1997), câncer de pâncreas (Brown *et al.*, 2001) e também câncer de mama (Wolf *et al.*, 2006). Surpreendentemente, os pacientes com baixa leptina são aqueles com maior incidência de perda de peso já que a leptina

diminui o apetite e, verificou-se que a síndrome da anorexia caquexia e, não a presença de câncer, está significativamente associada à hipoleptinemia (Diawowska *et al.*, 2010).

Em relação aos valores do HOMA-IR, nossos resultados ficaram dentro dos limites da normalidade (Reis, 2009), fato que pode ter sofrido influência dos altos níveis de adiponectina, considerada o regulador chave da sensibilidade à insulina (Pajvani & Scherer, 2003).

Os valores de adiponectina foram inversamente correlacionados a perda de peso, como demonstrado nos estudos realizados por Yang *et al.* (2001), Ukkola & Santaniemi (2002) e Copolla *et al.* (2007) que mostraram altas concentrações de adiponectina durante a perda de peso de pacientes obesos e Kemik *et al.* (2010) mostram estes resultados em estudo clínico realizado com cento e vinte e seis pacientes com câncer de cólon caquéticos. Da mesma forma, estudos observaram que a concentração de adiponectina é regulada, principalmente, pelas alterações no tecido adiposo (Berg *et al.*, 2002; Diez & Iglesias, 2003, Meier & Gressner, 2004).

Os mecanismos responsáveis pela regulação dos níveis de adiponectina ainda não foram totalmente elucidados (Wolf *et al.*, 2006). Dados recentes sugerem *down-regulation* da adiponectina através do TNF- α , bem como pela insulina (Berg *et al.*, 2002; Wang *et al.*, 2005).

Em nosso estudo, em concordância com os resultados do estudo clínico de Jatoi *et al.* (2004) que avaliou as concentrações séricas de TNF- α e IL-1 β em cento e dezoito pacientes oncológicos com perda de peso e /ou anorexia não detectamos mudanças significativas no soro de pacientes com câncer em relação aos níveis de TNF- α e IL-1 β nos dois momentos do estudo.

Pfitzenmaier *et al.* (2003), Richey *et al.* (2007) e Diawowska *et al.* (2010) também não mostram alterações nas concentrações de IL-1 β e TNF- α em pacientes caquéticos e nem em pacientes caquéticos não oncológicos. Porém, isto pode ser devido ao fato do TNF- α ter meia vida curta e estes estudos da mesma forma que o nosso, não quantificaram o receptor desta citocina. Acreditamos que ele está presente em nossos pacientes, pois, ele foi a primeira citocina associada à caquexia (Rubin, 2003), além disso, está associado ao aumento da lipólise, e diminuição da lipogênese, por ser capaz de inibir a lipase lipoprotéica (Tisdale, 2002; Inadera *et al.*, 2002), vale ressaltar, que o mesmo induz o adipócito a sintetizar a IL-6.

Já em relação à ingestão alimentar, percebe-se que houve manutenção da quantidade e qualidade da dieta e não houve diferença significativa entre os momentos da avaliação. Em relação à ingestão calórica e proporção de macronutrientes e, o IAS corrobora com este dado visto que, mantém o escore "Dieta Boa Qualidade" nos dois momentos da avaliação, reforçando a manutenção da qualidade da dieta. Mas mesmo assim isto não foi suficiente para amenizar a perda de peso vista em nossos pacientes.

Da mesma forma, Newman *et al.* (1998) mostram que os pacientes oncológicos perderam até dez por cento do peso durante o tratamento e mesmo, aumentando o número de pacientes com uso de suplementos nutricionais, não obtiveram sucesso na reversão da perda de peso. Outros estudos clínicos também têm mostrado que não é possível reverter a perda de peso nos pacientes com câncer por meio da suplementação nutricional e /ou aconselhamento nutricional ou pela nutrição parenteral total (Argiles *et al.*, 2010; Klein & Korte, 1994; Ovesen *et al.*, 1993) nem pelo aumento espontâneo da ingestão alimentar (Tisdale, 2009) porque esta perda de peso é consequência de um processo inflamatório e alterações nos mecanismos orexígenos indo além de uma simples diminuição de ingestão alimentar. Por outro lado, Ravasco *et al.* (2005) concluíram que o aconselhamento nutricional individualizado, durante o tratamento de radio e quimioterapia, foi a intervenção nutricional mais efetiva, assegurando uma dieta adequada e sustentável, para superar a deterioração previsível subsequente ao tratamento. Da mesma forma, Capuano *et al.* (2010), também concluíram que o aporte nutricional adequado reduz perda de peso antes, durante e após o tratamento. Datema *et al.* (2011), também, enfatiza a importância de identificar e tratar, adequadamente, a desnutrição, antes, durante e após o tratamento do câncer, já que a mesma é um fator independente na sobrevida global destes pacientes com CCECP.

Na tentativa de avaliar qual o fator que mais influenciou na perda de peso e nos parâmetros metabólicos optamos por dividir os grupos em: com e sem ressecção tumoral, pois, o tumor por si só produz resposta inflamatória e alterações metabólicas importantes que afetam o hospedeiro. O grupo com ressecção tumoral apresentou melhor estado nutricional e os valores de índice de massa corporal, peso, massa magra e massa gorda foram, significativamente, maiores. Os parâmetros metabólicos do HOMA-IR, leptina e adiponectina não foram diferentes entre os grupos. Em relação a IL-6, observamos maiores concentrações no grupo sem ressecção tumoral antes do tratamento, sugerindo a influência do tumor nos parâmetros metabólicos. A IL-6 pode

ser a principal responsável pela perda da massa magra, que foi mais acentuada no grupo sem ressecção, pois esta citocina ativa ambas as vias proteolíticas não lisossomal (proteasoma) e a via lisossomal (catepsinas) aumentando a degradação da proteína no músculo (Goodman, 1994; Ebisui *et al.*, 1995; Tsujinaka *et al.*, 1996).

Por outro lado, a maior perda de peso encontrada no grupo sem ressecção pode ter influenciado os maiores níveis de adiponectina (Yang *et al.*, 2001). Estudo clínico realizado por Baratta *et al.* (2004) mostra que a adiponectina aumenta significativamente após a perda de peso dos pacientes e se correlaciona com melhora no perfil lipídico.

Ao comparar o estado nutricional entre os grupos nos dois momentos e o acompanhamento, percebe-se que antes do tratamento o grupo sem ressecção apresentou predominância do escore "B" e que, mesmo sem diferença significativa, apresentou maior número de casos de magreza, do que o grupo com ressecção. O estado nutricional de acordo com a circunferência braquial, circunferência muscular do braço e prega cutânea do tríceps demonstram claramente que o grupo com ressecção tumoral iniciou o tratamento com predominância de eutrofia nos três parâmetros enquanto o grupo sem ressecção, já iniciou com leve desnutrição. O grupo com ressecção, mesmo com o desgaste da cirurgia iniciou o tratamento com melhor estado nutricional e após o tratamento também, apresentou diminuição do estado nutricional, mas mesmo assim não apresentou pacientes com desnutrição grave, como aconteceu com o grupo sem ressecção tumoral (estes resultados podem ser elucidados através da Tabela 12).

Em relação à frequência de pacientes caquéticos, percebe-se que ambos os grupos evoluíram para caquexia da mesma forma.

Assim, diante do exposto, salientamos a necessidade de mais estudos, para que a fisiopatologia da Síndrome Anorexia-Caquexia seja melhor conhecida, como também, a formação de profissionais aptos e capacitados, afim de que os pacientes portadores de câncer, sejam melhor orientados e possam ter a qualidade de vida preservada.



6. CONCLUSÕES

Concluiu-se que após o tratamento :

- Houve diminuição do estado nutricional geral,
- Manutenção da qualidade e quantidade da dieta,
- Manutenção da sensibilidade a insulina,
- Diminuição do gasto energético basal,
- Diminuição do escore da ASG que de predominância "A" e "B" foi para "B" e "C",
- Aumento do processo inflamatório,
- Início do processo de anorexia,

Estes fatores contribuíram para aceleração do processo da síndrome anorexia caquexia.

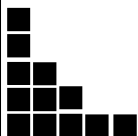
O grupo com ressecção tumoral em relação ao sem ressecção:

- Melhor estado nutricional geral,
- Maior ingestão calórica,
- Menor tendência inflamatória,
- Predominância do escore "A" na ASG,

Estes fatores podem ter contribuído para um melhor prognóstico.

Desta forma, o achado obtido do nosso estudo é de grande importância, uma vez que não podemos justificar a perda de peso pelo aumento do gasto energético basal e/ou diminuição da ingestão alimentar, sendo a mesma associada aos fatores derivados do tumor e início de um processo inflamatório.

A recomendação seria o aporte nutricional precoce e intensivo, já que a reversão do peso perdido é difícil, a ressecção tumoral antes do início do tratamento melhora o prognóstico.



7. REFERÊNCIAS

Abbas AK & Lichtman AH. *Imunologia Celular e Molecular*. 7 ed. Elsevier Editora
Imunologia Médica, 2012. cap. 2. p. 15.

Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H, Jr., Kish JA, Ensley JF, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2003 1;21(1):92-8.

Andrade RS, Kalnicki S, Heron, DE. Considerações nutricionais na radioterapia. In: Waitzberg DL. *Dieta, nutrição e câncer*. São Paulo: Atheneu; 2004. p. 106-16.

Andrews N, Griffiths C. Dental complications of head and neck radiotherapy: Part 1. *Aust Dent J*. 2001;46(2):88-94.

Argiles JM, Olivan M, Busquets S, Lopez-Soriano FJ. Optimal management of cancer anorexia-cachexia syndrome. *Cancer Manag Res*. 2010; 2:27-38.

Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*. 2001 17;357(9255):539-45.

Baratta R., Amato S., Degano C., Farina M.G., Patane G. , Vigneri R., Frittitta L. Adiponectin Relationship with Lipid Metabolism Is Independent of Body Fat Mass: Evidence from Both Cross-Sectional and Intervention Studies. *J Clin Endocrinol Metabol* 2004 89(6):2665–2671.

Barb D, Williams CJ, Neuwirth AK, Mantzoros CS. Adiponectin in relation to malignancies: a review of existing basic research and clinical evidence. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(3):s858-66.

Barber MD, Ross JA, Voss AC, Tisdale MJ, Fearon KC. The effect of an oral nutritional supplement enriched with fish oil on weight-loss in patients with pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 1999;81(1):80-6.

Baskin DG, Wilcox BJ, Figlewicz DP, Dorsa DM. Insulin and insulin-like growth factors in the CNS. *Trends Neurosci.* 1988;11(3):107-11.

Baskin, DG, Breininger, JF & Schwartz, MW. Leptin receptor mRNA identifies a subpopulation of neuropeptide Y neurons activated by fasting in rat hypothalamus. *Diabetes.* 1999; 48, 828-833.

Beck SA, Tisdale MJ. Effect of cancer cachexia on triacylglycerol/fatty acid substrate cycling in white adipose tissue. *Lipids.* 2004;39 (12):1187-9.

Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2002;13:84–89.

Bernardi D, Barzan L, Franchin G, Cinelli R, Balestreri L, Tirelli U, et al. Treatment of head and neck cancer in elderly patients: state of the art and guidelines. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005;53(1):71-80.

Bing C, Russell S, Becket E, Pope M, Tisdale MJ, Trayhurn P, et al. Adipose atrophy in cancer cachexia: morphologic and molecular analysis of adipose tissue in tumour-bearing mice. *Br J Cancer.* 2006 23;95(8):1028-37.

Blackburn GL, Thornton PA. Nutritional assessment of the hospitalized patient. *Med Clin North Am.* 1979;63(5):11103-15.

Bogardus C, Lillioja S, Ravussin E, Abbott W, Zawadzki JK, Young A, et al. Familial dependence of the resting metabolic rate. *N Engl J Med.* 1986 10;315(2):96-100.

Boyle P, Macfarlane GJ, Zheng T, Maisonneuve P, Evstifeeva T, Scully C. Recent advances in epidemiology of head and neck cancer. *Curr Opin Oncol.* 1992;4(3):471-7.

Brennan P, Lewis S, Hashibe M, Bell DA, Boffetta P, Bouchardy C, et al. Pooled analysis of alcohol dehydrogenase genotypes and head and neck cancer: a HuGE review. *Am J Epidemiol.* 2004 1;159(1):1-16.

Brookes GB. Nutritional status--a prognostic indicator in head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1985;93(1):69-74.

Brown DR, Berkowitz DE, Breslow MJ. Weight loss is not associated with hyperleptinemia in humans with pancreatic cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(1):162-6.

Busquets S, Sanchis D, Alvarez B, Ricquier D, Lopez-Soriano FJ, Argiles JM. In the rat, tumor necrosis factor alpha administration results in an increase in both UCP2 and UCP3 mRNAs in skeletal muscle: a possible mechanism for cytokine-induced thermogenesis? *FEBS Lett.* 1998 4;440(3):348-50.

Camps C, Iranzo V, Bremnes RM, Sirera R. Anorexia-Cachexia syndrome in cancer: implications of the ubiquitin-proteasome pathway. *Support Care Cancer.* 2006;14(12):1173-83.

Cao DX, Wu GH, Zhang B, Quan YJ, Wei J, Jin H, et al. Resting energy expenditure and body composition in patients with newly detected cancer. *Clin Nutr.* 2009;29(1):72-7.

Capuano G, Gentile PC, Bianciardi F, Tosti M, Palladino A, Di Palma M. Prevalence and influence of malnutrition on quality of life and performance status in patients with locally advanced head and neck cancer before treatment. *Support Care Cancer.* 2010;18(4):433-7.

Cervato AM, Vieira VL. Índices dietéticos na avaliação da qualidade global da dieta. *Rev Nutr.* 2003; 16(3):347-55.

Chen PH, Ko YC, Yang YH, Lin YC, Shieh TY, Chen CH, et al. Important prognostic factors of long-term oropharyngeal carcinoma survivors in Taiwan. *Oral Oncol.* 2004; 40(8):847-55.

Cheung CC, Clifton DK, Steiner RA. Proopiomelanocortin neurons are direct targets for leptin in the hypothalamus. *Endocrinology*. 1997;138(10):4489-92.

Cohn SH, Gartenhaus W, Sawitsky A, Rai K, Zanzi I, Vaswani A, et al. Compartmental body composition of cancer patients by measurement of total body nitrogen, potassium, and water. *Metabolism*. 1981;30(3):222-9.

Colombo J, Rahal P. Alterações genéticas em câncer de cabeça e pescoço. *Rev Bras Cancer* 2009; 55(2):165-74.

Coppola A, Marfella R, Coppola L, Tagliamonte E, Fontana D, Liguori E, et al. Effect of weight loss on coronary circulation and adiponectin levels in obese women. *Int J Cardiol*. 2009 29;134(3):414-6.

Costa LLA, Júnior FAR, Ramos CFC. Correlação entre a classificação clínica TNM e as características histológicas de malignidade do carcinoma epidermóide oral. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2005; 71(2): 181-7.

Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002 19-26;420(6917):860-7.

da Silva, MPN. Síndrome da anorexia-caquexia em portadores de câncer. *Ver Bras Cancer*. 2006 52 (1) :59-77.

Damm N & Bouquot A. Patologia Epitelial. Em: *Patologia Oral e maxilofacial*. 1998; 287-296.

Datema FR, Ferrier MB, Baatenburg de Jong RJ. Impact of severe malnutrition on short-term mortality and overall survival in head and neck cancer. *Oral Oncol*. 2011;47(9):910-4.

de Cassia Braga Ribeiro K, Kowalski LP, Latorre Mdo R. Perioperative complications, comorbidities, and survival in oral or oropharyngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129(2):219-28.

Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1987;11(1):8-13.

Devlin JT, Horton ES. "Necesidades energéticas. In: Conocimientos actuales sobre nutrición". 6a ed. Washington, OPAS; 1991 1-7.

Diakowska D, Krzystek-Korpacka M, Markocka-Maczka K, Diakowski W, Matusiewicz M, Grabowski K. Circulating leptin and inflammatory response in esophageal cancer, esophageal cancer-related cachexia-anorexia syndrome (CAS) and non-malignant CAS of the alimentary tract. Cytokine. 2010 51(2):132-7.

Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. Eur J Endocrinol. 2003;148:293–300.

Dulger H, Alici S, Sekeroglu MR, Erkog R, Ozbek H, Noyan T, et al. Serum levels of leptin and proinflammatory cytokines in patients with gastrointestinal cancer. Int J Clin Pract. 2004 ;58(6):545-9.

Durazzo MD, de Araujo CE, Brandao Neto Jde S, Potenza Ade S, Costa P, Takeda F, et al. Clinical and epidemiological features of oral cancer in a medical school teaching hospital from 1994 to 2002: increasing incidence in women, predominance of advanced local disease, and low incidence of neck metastases. Clinics (Sao Paulo). 2005;60(4):293-8.

Ebisui C, Tsujinaka T, Morimoto T, Kan K, Iijima S, Yano M, et al. Interleukin-6 induces proteolysis by activating intracellular proteases (cathepsins B and L, proteasome) in C2C12 myotubes. Clin Sci (Lond). 1995;89(4):431-9.

Eden E, Edstrom S, Bennegard K, Schersten T, Lundholm K. Glucose flux in relation to energy expenditure in malnourished patients with and without cancer during periods of fasting and feeding. *Cancer Res.* 1984;44(4):1718-24.

Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC cancer staging manual.* 7a ed. New York: Springer; 2010. Cap 10, p.103-16: Esophagus and esophagogastric junction.

Ehrmann-Josko A, Sieminska J, Gornicka B, Ziarkiewicz-Wroblewska B, Ziolkowski B, Muszynski J. Impaired glucose metabolism in colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol.* 2006;41(9):1079-86.

Eley HL, Tisdale MJ. Skeletal muscle atrophy, a link between depression of protein synthesis and increase in degradation. *J Biol Chem.* 2007 9;282(10):7087-97.

Elmqvist JK, Elias CF, Saper CB. From lesions to leptin: hypothalamic control of food intake and body weight. *Neuron.* 1999;22(2):221-32.

Elwyn DH, Kinney JM, Askanazi J. Energy expenditure in surgical patients. *Surg Clin North Am.* 1981;61(3):545-56.

Emery PW, Edwards RH, Rennie MJ, Souhami RL, Halliday D. Protein synthesis in muscle measured in vivo in cachectic patients with cancer. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984 8;289(6445):584-6.

Enriori PJ, Evans AE, Sinnayah P, Cowley MA. Leptin resistance and obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2006;14 Suppl 5:254S-8S.

Espat NJ, Moldawer LL, Copeland EM, 3rd. Cytokine-mediated alterations in host metabolism prevent nutritional repletion in cachectic cancer patients. *J Surg Oncol.* 1995;58(2):77-82.

Evans RD, Williamson DH. Tissue-specific effects of rapid tumour growth on lipid metabolism in the rat during lactation and on litter removal. *Biochem J.* 1988 15;252(1):65-72.

Evans WJ, Morley JE, Argiles J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr.* 2008;27(6):793-9.

Fan W, Boston BA, Kesterson RA, Hruby VJ, Cone RD. Role of melanocortinergic neurons in feeding and the agouti obesity syndrome. *Nature.* 1997 9;385(6612):165-8.

Farooki A, Schneider SH. Insulin resistance and cancer-related mortality. *J Clin Oncol.* 2007 20;25(12):1628-9; author reply 9-30.

Fearon KC, Hansell DT, Preston T, Plumb JA, Davies J, Shapiro D, et al. Influence of whole body protein turnover rate on resting energy expenditure in patients with cancer. *Cancer Res.* 1988 1;48(9):2590-5.

Fearon KC. The Sir David Cuthbertson Medal Lecture 1991. The mechanisms and treatment of weight loss in cancer. *Proc Nutr Soc.* 1992;51(2):251-65.

Fearon et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *The Lancet Oncol.* 2011; 122:489-95.

Fernandes LC, Machado UF, Nogueira CR, Carpinelli AR, Curi R. Insulin secretion in Walker 256 tumor cachexia. *Am J Physiol.* 1990;258(6 Pt 1):E1033-6.

Fisberg RM, Slater B, Marchioni DML, Martini LA. *Inquéritos Alimentares - Métodos e Bases Científicos.* 1 ed. São Paulo, Manole, 2005.

Fleury C, Neverova M, Collins S, Raimbault S, Champgny O, Levi-Meyrueis C, et al. Uncoupling protein-2: a novel gene linked to obesity and hyperinsulinemia. *Nat Genet* 1997 Mar;15(3):269-72

Flier JS. Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic. *Cell*. 2004 23;116(2):337-50.

Franceschi S, Levi F, La Vecchia C, Conti E, Dal Maso L, Barzan L, *et al*. Comparison of the effect of smoking and alcohol drinking between oral and pharyngeal cancer. *Int J Cancer*. 1999; 83:1–4.

Freedman AN, Michalek AM, Marshall JR, Mettlin CJ, Petrelli NJ, Zhang ZF. The relationship between smoking exposure and p53 overexpression in colorectal cancer. *Br J Cancer*. 1996; 73: 902-908.

Garcia-Peris P, Lozano MA, Velasco C, de La Cuerda C, Iriondo T, Breton I, *et al*. Prospective study of resting energy expenditure changes in head and neck cancer patients treated with chemoradiotherapy measured by indirect calorimetry. *Nutrition*. 2005;21(11-12):1107-12.

Garofalo C, Surmacz E. Leptin and cancer. *J Cell Physiol*. 2006;207(1):12-22.

Gattas GJ, de Carvalho MB, Siraque MS, Curioni OA, Kohler P, Eluf-Neto J, *et al*. Genetic polymorphisms of CYP1A1, CYP2E1, GSTM1, and GSTT1 associated with head and neck cancer. *Head Neck*. 2006;28(9):819-26.

George J, Cannon T, Lai V, Richey L, Zanation A, Hayes DN, *et al*. Cancer cachexia syndrome in head and neck cancer patients: Part II. Pathophysiology. *Head Neck*. 2007;29(5):497-507.

Gillison ML, Koch WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wu L, *et al*. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2000 3;92(9):709-20.

Gockel I, Dirksen K, Messow CM, Junginger T. Significance of preoperative C-reactive protein as a parameter of the perioperative course and long-term prognosis in squamous

cell carcinoma and adenocarcinoma of the oesophagus. *World J Gastroenterol*. 2006 21;12(23):3746-50.

Goldenberg D, Lee J, Koch WM, Kim MM, Trink B, Sidransky D, Moon CS. Habitual risk factors for head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;131: 986-93.

Goodman MN. Interleukin-6 induces skeletal muscle protein breakdown in rats. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1994;205(2):182-5.

Gordon JN, Green SR, Goggin PM. Cancer cachexia. *Q J Med*. 2005; 98:779-88.

Greene FL, Page D, Morrow M, Balch C, Haller D, Fritz A *et al*. *AJCC Cancer Staging Manual* 6.ed. Philadelphia, Lippincott. 2004. p.33-103.

Guppy M, Leedman P, Zu X, Russell V. Contribution by different fuels and metabolic pathways to the total ATP turnover of proliferating MCF-7 breast cancer cells. *Biochem J*. 2002 15;364(Pt 1):309-15.

Haslett PA. Anticytokine approaches to the treatment of anorexia and cachexia. *Semin Oncol*. 1998;25(2 Suppl 6):53-7.

Hasselgren PO, Wray C, Mammen J. Molecular regulation of muscle cachexia: it may be more than the proteasome. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002 11;290(1):1-10.

Hayes JD, Flanagan JU, Jowsey IR. Glutathione transferases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2005;45:51-88.

Heyward VH, Stolarczyk LM. *Avaliação da composição corporal aplicada*. São Paulo, Editora Manole, 2000.

Hirai K, Hussey HJ, Barber MD, Price SA, Tisdale MJ. Biological evaluation of a lipid-mobilizing factor isolated from the urine of cancer patients. *Cancer Res*. 1998 1;58(11):2359-65.

Holland JF, Frei E, Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Bast RCJ *et al.* Cancer Medicine, 6 ed. Hamilton, Ontario: BC Decker Inc; 2003.

Hopkins SJ, Rothwell NJ. Cytokines and the nervous system. I: Expression and recognition. Trends Neurosci. 1995;18(2):83-8.

Houssay BA, Caldeyro-Barcia R, Covian MR *et al.* (1969) “El intercambio material y energético del organismo”. In: Fisiologia humana. Buenos Aires, Libreria El Ateneo Editorial, 487-502.

Huang WY, Winn DM. Alcohol concentration and risk of oral cancer in Puerto Rico. American J Epidemiol. 2003; 157 (10): 881-887.

Instituto Nacional do Câncer - INCA, 2011-
<http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/index.asp?link=mapa.asp&ID=9> acessado em 11/10/2011 às 11:00 hs.

Inadera H, Nagai S, Dong HY, Matsushima K. Molecular analysis of lipid depleting factor in a colon-26-inoculated cancer cachexia model. Int J Cancer 2002; 101:37-45.

Isenring E, Bauer J, Capra S. The scored Patient-generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) and its association with quality of life in ambulatory patients receiving radiotherapy. Eur J Clin Nutr. 2003;57(2):305-9.

Ishikawa M, Kitayama J, Kazama S, Hiramatsu T, Hatano K, Nagawa H. Plasma adiponectin and gastric cancer. Clin Cancer Res. 2005 15;11(2 Pt 1):466-72.

Iwase S, Murakami T, Saito Y, Nakagawa K. Steep elevation of blood interleukin-6 (IL-6) associated only with late stages of cachexia in cancer patients. Eur Cytokine Netw. 2004;15(4):312-6.

Jatoi A, Egner J, Loprinzi CL, Sloan JA, Novotny PJ, Dakhil SR, et al. Investigating the utility of serum cytokine measurements in a multi-institutional cancer anorexia/weight loss trial. *Support Care Cancer* 2004 12:640–644.

Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59:225–49.

Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol*. 2006 10;24(14):2137-50.

Kazantzis M, Seelaender MC. Cancer cachexia modifies the zonal distribution of lipid metabolism-related proteins in rat liver. *Cell Tissue Res*. 2005;321(3):419-27.

Kemik O, Sumer A, Kemik AS, Hasirci I, Purisa S, Dulger AC, et al. The relationship among acute-phase response proteins, cytokines and hormones in cachectic patients with colon cancer. *World J Surg Oncol*.8:85.

Klein S, Koretz RL. Nutrition support in patients with cancer: what do the data really show? *Nutr Clin Pract*. 1994;9(3):91-100.

Koch WM, Lango M, Sewell D, Zahurak M, Sidransky D. Head and neck cancer in nonsmokers: a distinct clinical and molecular entity. *Laryngoscope* 1999; 109:1544–1551.

Kowalski LP. Manual de Condutas Diagnósticas e Terapêuticas em Oncologia. AC Camargo, 3. ed Âmbito; 2006.

Kristensen P, Judge ME, Thim L, Ribel U, Christjansen KN, Wulff BS, et al. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature*. 1998 7;393(6680):72-6.

Krzystek-Korpacz M, Matusiewicz M, Diakowska D, Grabowski K, Blachut K, Kustrzeba-Wojcicka I, et al. Impact of weight loss on circulating IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alpha, VEGF-A, VEGF-C and midkine in gastroesophageal cancer patients. Clin Biochem. 2007;40(18):1353-60.

Lang K, Menzin J, Earle CC, Jacobson J, Hsu MA. The economic cost of squamous cell cancer of the head and neck: findings from linked SEER-Medicare data. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2004;130(11):1269-75.

Larkin M. Thwarting the dwindling progression of cachexia. Lancet. 1998 2;351(9112):1336.

Laviano A, Meguid MM, Rossi-Fanelli F. Cancer anorexia: clinical implications, pathogenesis, and therapeutic strategies. Lancet Oncol. 2003;4(11):686-94.

Laviano A, Meguid MM, Yang ZJ, Gleason JR, Cangiano C, Rossi Fanelli F. Cracking the riddle of cancer anorexia. Nutrition. 1996;12(10):706-10.

Leemans CR, Braakhuis BJ, Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck cancer. Nat Rev Cancer. 2011;11(1):9-22.

Lees J. Incidence of weight loss in head and neck cancer patients on commencing radiotherapy treatment at a regional oncology centre. Eur J Cancer Care (Engl). 1999;8(3):133-6.

Licinio J, Wong ML. Pathways and mechanisms for cytokine signaling of the central nervous system. J Clin Invest. 1997 15;100(12):2941-7.

Lohman, T.G., Roche A.F. & Martorell, R. Anthropometric standardization reference manual. Abridged, 1991, p.90.

Lopes MA, Coletta RD, Alves FA, Abbade N, Rossi Junior A. Reconhecendo e controlando os efeitos colaterais da radioterapia. *Revista da Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas*. 1998; 52(3): 241-44.

Lopes MA, Nikitakis NG, Reynolds MA, Ord RA, Sauk J. Biomarkers predictive of lymphonode metastases in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxill Surg*. 2002; 60: 142-7.

Lothaire P, de Azambuja E, Dequanter D, Lalami Y, Sotiriou C, Andry G, et al. Molecular markers of head and neck squamous cell carcinoma: promising signs in need of prospective evaluation. *Head Neck* 2006 Mar; 28(3):256-69.

MacDonald N. Suffering and dying in cancer patients. *Research frontiers in controlling confusion, cachexia, and dyspnea*. *West J Med*. 1995;163(3):278-86.

Mantovani G, Maccio A, Lai P, Massa E, Ghiani M, Santona MC. Cytokine involvement in cancer anorexia/cachexia: role of megestrol acetate and medroxyprogesterone acetate on cytokine downregulation and improvement of clinical symptoms. *Crit Rev Oncog*. 1998;9(2):99-106.

Mantovani G, Maccio A, Mura L, Massa E, Mudu MC, Mulas C, et al. Serum levels of leptin and proinflammatory cytokines in patients with advanced-stage cancer at different sites. *J Mol Med*. 2000;78(10):554-61.

Marks DL, Cone RD. The role of the melanocortin-3 receptor in cachexia. *Ann N Y Acad Sci*. 2003 ;994:258-66.

Marron M, Boffetta P, Zhang ZF, Zaridze D, Wunsch-Filho V, Winn M D et al. Cessation of alcohol drinking, tobacco smoking and the reversal of head and neck cancer risk. *International Journal of Epidemiology* Sept 2010;39:182–196.

Mattar, R. Avaliação da composição corporal por bioimpedância: uma nova perspectiva. *Âmbito Medicina Desportiva*. Ano II, 13:22-24,1995.

Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.

Matthys P, Billiau A. Cytokines and cachexia. *Nutrition*. 1997;13(9):763-70.

Mehrota R SM, Kumar D, Pandey AN, Gupta RK, Sinha US. Age specific incidence rate and pathological spectrum of oral cancer in Allahabad. *Indian J Med Sci* 2003;57(9):4.

Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism:review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem*. 2004;50:1511–1525.

Mendenhall WM, Riggs JCE, Cassisi NJ. Treatment of head and neck cancer. In: De Vita JVT, Hellman S, Rosenberg AS. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 7 ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 2005. p. 662-732.

Mertz W. Foods and nutrients. *J Am Diet Assoc*. 1984; 84(1):769-70.

Moldawer LL, Roky MA, Lowry SF. The role of cytokines in cancer cachexia. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1992;16(6 Suppl):43S-9S.

Mori S, Nose M, Morikawa H, Sato A, Saito T, Song ST, et al. A novel evaluation system of metastatic potential of oral squamous cell carcinoma according to the histopathological and histochemical grading. *Oral Oncol*. 1998;34(6):549-57.

Morse DE, Kerr AR. Disparities in oral and pharyngeal cancer incidence, mortality and survival among black and white Americans. *J Am Dent Assoc*. 2006;137(2):203-12.

Mota JF, Rinaldi AEM, Pereira AF, Maestá N, Scarpin MM, Burini RC. Adaptação do índice de alimentação saudável ao guia alimentar da população brasileira. Rev. Nutr. 2008; 21(5):545-552.

Mulligan HD, Tisdale MJ. Metabolic substrate utilization by tumour and host tissues in cancer cachexia. Biochem J. 1991 15;277 (Pt 2):321-6.

NATIONAL INSTITUTE ON ALCOHOL ABUSE AND ALCOHOLISM (NIAAA) Nº 30 PH 359, 1995. Alcohol Res Health. 2000; 24 (1): 1-11.

Neville, B. W. et al. Patologia Oral e Maxilofacial. 2 ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2004. cap.15, p.570-574.

Newman LA, Vieira F, Schwiezer V, Samant S, Murry T, Woodson G, et al. Eating and weight changes following chemoradiation therapy for advanced head and neck cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1998;124(5):589-92.

Noguchi Y, Yoshikawa T, Marat D, Doi C, Makino T, Fukuzawa K, et al. Insulin resistance in cancer patients is associated with enhanced tumor necrosis factor-alpha expression in skeletal muscle. Biochem Biophys Res Commun. 1998 30;253(3):887-92.

Noguchi Y, Yoshikawa T, Matsumoto A, Svaninger G, Gelin J. Are cytokines possible mediators of cancer cachexia? Surg Today. 1996;26(7):467-75.

Okada F. Inflammation and free radicals in tumor development and progression. Redox Rep. 2002;7(6):357-68.

Oliveira T, Angelis EC. Terapia nutricional e reabilitação do paciente com câncer de cabeça e pescoço. In: Ikemori EHA, et al. Nutrição em Oncologia. São Paulo: Tecmedd; 2003. p. 83-108.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE -OMS. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Genebra, 1997.

O'Sullivan EM. Oral and pharyngeal cancer in Ireland. Ir Med J. 2005;98(4):102-5.

Ottery FD. Cancer cachexia: prevention, early diagnosis, and management. *Cancer Pract.* 1994;2(2):123-31.

Ovesen L, Allingstrup L, Hannibal J, Mortensen EL, Hansen OP. Effect of dietary counseling on food intake, body weight, response rate, survival, and quality of life in cancer patients undergoing chemotherapy: a prospective, randomized study. *J Clin Oncol.* 1993;11(10):2043-9.

Pajvani UB, Scherer PE. Adiponectin: systemic contributor to insulin sensitivity. *Curr Diab Rep.* 2003;3(3):207-13.

Pfitzenmaier J, Vessella R, Higano CS, Noteboom JL, Wallace D, Jr., Corey E. Elevation of cytokine levels in cachectic patients with prostate carcinoma. *Cancer.* 2003 1;97(5):1211-6.

Philip M, Rowley DA, Schreiber H. Inflammation as a tumor promoter in cancer induction. *Semin Cancer Biol.* 2004;14(6):433-9.

Philippi ST, Latterza AR, Ruz ATR, Ribeiro LC. Adapted food pyramid: a guide for a right food choice. *Rev. Nutr. Campinas,* 12(1): 65-80, jan./abr., 1999.

Plata-Salaman CR. Anorexia during acute and chronic disease. *Nutrition.* 1996 ;12(2):69-78.

Plata-Salaman CR. Anorexia during acute and chronic disease: relevance of neurotransmitter-peptide-cytokine interactions. *Nutrition.* 1997;13(2):159-60.

Plata-Salaman CR. Immunoregulators in the nervous system. *Neurosci Biobehav Rev.* 1991 Summer;15(2):185-215.

Price SR, Olivecrona T, Pekala PH. Regulation of lipoprotein lipase synthesis by recombinant tumor necrosis factor--the primary regulatory role of the hormone in 3T3-L1 adipocytes. *Arch Biochem Biophys.* 1986;251(2):738-46.

Ragin CC, Modugno F, Gollin SM. The epidemiology and risk factors of head and neck cancer: a focus on human papillomavirus. J Dent Res. 2007;86(2):104-14.

Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Marques Vidal P, Camilo ME. Impact of nutrition on outcome: a prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. Head Neck. 2005;27(8):659-68.

Reis, MCS. Definição de valores de referência para os índices HOMA-IR e HOMA-Beta e sua importância clínica em amostra populacional do distrito federal. [Dissertação de mestrado]. Brasília (DF) : Universidade de Brasília; 2009.

Richey LM, George JR, Couch ME, Kanapkey BK, Yin X, Cannon T, et al. Defining cancer cachexia in head and neck squamous cell carcinoma. Clin Cancer Res. 2007 15;13(22 Pt 1):6561-7.

Rocha EEM. Impedância bioelétrica: avaliação da composição corporal na prática clínica. Nutrição Enteral e Esportiva 1994; (3):7-10.

Rothstein JP et al. Oral cancer of cancer patients. 5 ed. Florida: American Cancer Society, 1994. p14-19.

Rubin H. Cancer cachexia: its correlations and causes. Proc Natl Acad Sci USA. 2003; 100(9):5384-9.

Ryden M, Agustsson T, Laurencikiene J, Britton T, Sjolin E, Isaksson B, et al. Lipolysis--not inflammation, cell death, or lipogenesis--is involved in adipose tissue loss in cancer cachexia. Cancer. 2008 1;113(7):1695-704.

Ryden M, Arvidsson E, Blomqvist L, Perbeck L, Dicker A, Arner P. Targets for TNF-alpha-induced lipolysis in human adipocytes. Biochem Biophys Res Commun. 2004 21;318(1):168-75.

Schwartz MW, Dallman MF, Woods SC. Hypothalamic response to starvation: implications for the study of wasting disorders. *Am J Physiol.* 1995;269(5 Pt 2):R949-57.

Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Jr., Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature.* 2000 6;404(6778):661-71.

Shutter, J. R., Graham, M., Kinsey, A. C., Scully, S., Luthy, R. & Stark, K. L. Hypothalamic expression of ART, a novel gene related to agouti, is up-regulated in obese and diabetic mutant mice. *Genes Dev.* 1997; 11: 593-602.

Sidransky D. Molecular Biology of Head and Neck Tumors. In: De Vita JVT, Hellman S, Rosenberg AS. *Cancer: Principles & Practice of Oncology.* 7 ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 2005. p. 653-662.

Silver HJ, Dietrich MS, Murphy BA. Changes in body mass, energy balance, physical function, and inflammatory state in patients with locally advanced head and neck cancer treated with concurrent chemoradiation after low-dose induction chemotherapy. *Head Neck.* 2007;29(10):893-900.

Simons JP, Schols AM, Campfield LA, Wouters EF, Saris WH. Plasma concentration of total leptin and human lung-cancer-associated cachexia. *Clin Sci (Lond).* 1997;93(3):273-7.

Sipols AJ, Baskin DG, Schwartz MW. Effect of intracerebroventricular insulin infusion on diabetic hyperphagia and hypothalamic neuropeptide gene expression. *Diabetes.* 1995;44(2):147-51.

Stephens TW, Basinski M, Bristow PK, Bue-Valleskey JM, Burgett SG, Craft L, et al. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature.* 1995 12;377(6549):530-2.

Sternberg EM. Neural-immune interactions in health and disease. *J Clin Invest.* 1997 1;100(11):2641-7.

Talamini R, Bosetti C, La Vecchia C, Dal Maso L, Levi F, Bidoli E, *et al.* Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study. *Cancer Causes Control* 2002; 13:957–964.

Tisdale MJ. Cachexia in cancer patients. *Nat Rev Cancer.* 2002; 2(11): 862-71.

Tisdale MJ. Cancer anorexia and cachexia. *Nutrition.* 2001;17(5):438-42.

Tisdale MJ. Mechanisms of cancer cachexia. *Physiol Rev.* 2009;89(2):381-410.

Trimmer EE, Essigmann JM. Cisplatin. *Essays Biochem.* 1999;34:191-211.

Tsujinaka T, Fujita J, Ebisui C, Yano M, Kominami E, Suzuki K, *et al.* Interleukin 6 receptor antibody inhibits muscle atrophy and modulates proteolytic systems in interleukin 6 transgenic mice. *J Clin Invest.* 1996 1;97(1):244-9.

Ukkola O, Santaniemi M. Adiponectin: a link between excess adiposity and associated comorbidities? *J Mol Med (Berl).* 2002;80(11):696-702.

Van Bokhorst-de van der Schueren MA, van Leeuwen PA, Sauerwein HP, Kuik DJ, Snow GB, Quak JJ. Assessment of malnutrition parameters in head and neck cancer and their relation to postoperative complications. *Head Neck.* 1997;19(5):419-25.

Varshavsky A. The ubiquitin system. *Trends Biochem Sci.* 1997; 22, 383–387.

Vieira VL, Gomes ALC, Araújo EA, Cervato AM. Qualidade da dieta: avaliação por meio de dois instrumentos de medida. *Rev Bras Nutr Clin.* 2005; 20(1):9-15.

Waitzberg DL. Dieta, Nutrição e Câncer. São Paulo: Editora Atheneu. 2. ed. rev. São Paulo: Atheneu, 2006. Cap. 67, p. 608-17.

Walsh D, Donnelly S, Rybicki L. The symptoms of advanced cancer: relationship to age, gender, and performance status in 1,000 patients. *Support Care Cancer*. 2000;8(3):175-9.

Wang JM, Deng X, Gong W, Su S. Chemokines and their role in tumor growth and metastasis. *J Immunol Methods*. 1998 1;220(1-2):1-17.

Wang B, Jenkins JR, Trayhurn P. Expression and secretion of inflammation-related adipokines by human adipocytes differentiated in culture: Integrated response to TNF- α *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005;288:E731–E740.

Weinhouse S, Millington RH, Wenner CE. Metabolism of neoplastic tissue. I. The oxidation of carbohydrate and fatty acids in transplanted tumors. *Cancer Res*. 1951;11(11):845-50.

Whitmyer CC, Esposito SJ, Terezhalmay GT. Radiotherapy for head and neck neoplasms. *Gen Dent*. 1997;45(4):363-70; quiz 77-8.

WHO. Consultation on Obesity. Geneva, 2000. Reprinted . p. 8-16.

Wiseman SM, Swede H, Stoler DL, Anderson GR, Rigual NR, Hicks WL Jr, *et al*. Squamous cell carcinoma of the head and neck in nonsmokers and nondrinkers: an analysis of clinicopathologic characteristics and treatment outcomes. *Ann Surg Oncol* 2003; 10:551–557.

Wolf I, Sadetzki S, Kanety H, Kundel Y, Pariente C, Epstein N, *et al*. Adiponectin, ghrelin, and leptin in cancer cachexia in breast and colon cancer patients. *Cancer*. 2006 15;106(4):966-73.

Woods SC, Porte D, Jr., Bobbioni E, Ionescu E, Sauter JF, Rohner-Jeanrenaud F, *et al*. Insulin: its relationship to the central nervous system and to the control of food intake and body weight. *Am J Clin Nutr*. 1985;42(5 Suppl):1063-71.

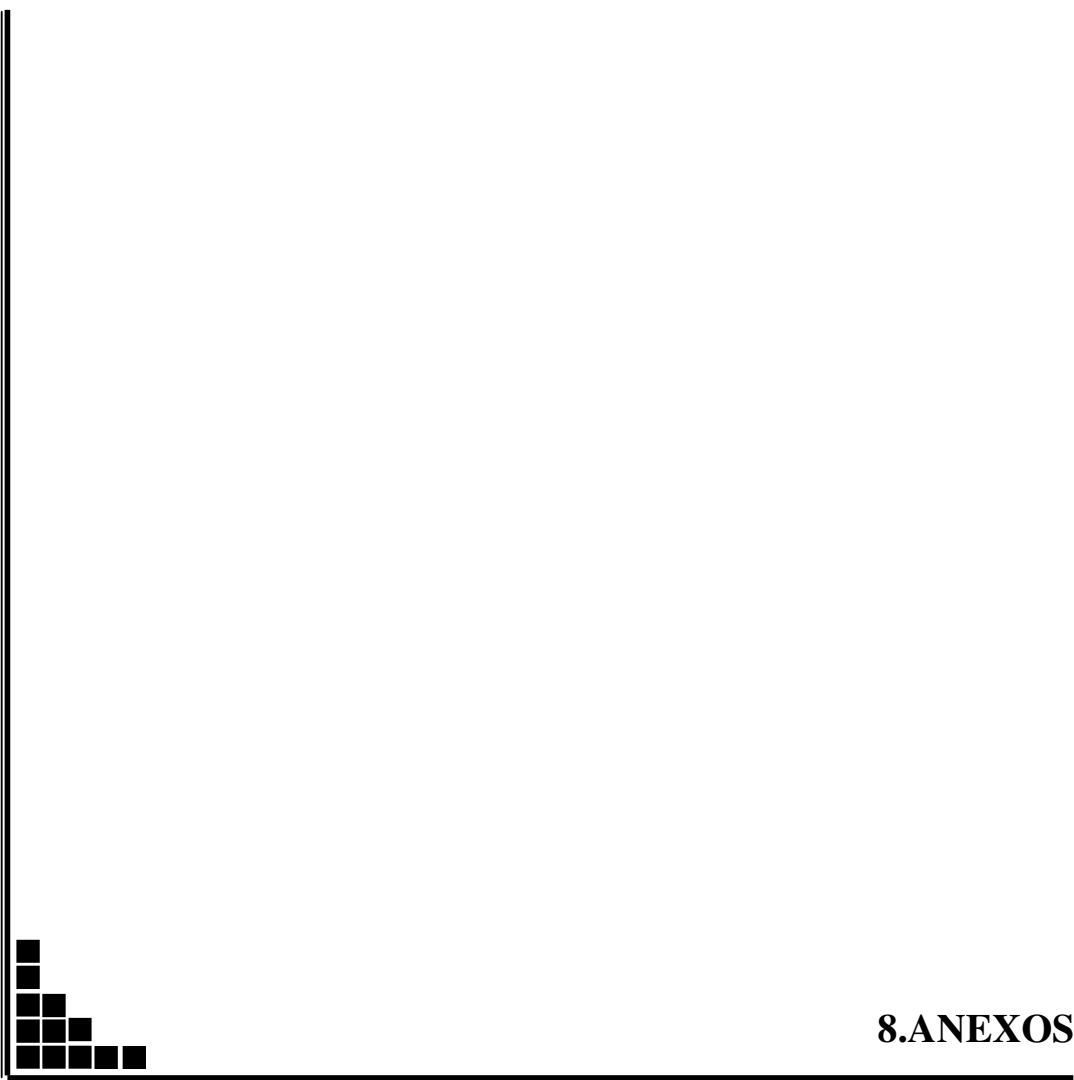
Wünsch FV. The epidemiology of oral and pharynx cancer in Brazil. *Oral Oncol.* 2002; 38: 737-746.

Wynder EL, Bross IJ, Feldman RM. A study of the etiological factors in cancer of the mouth. *Cancer.* 1957;10(6):1300–1323.

Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(8):3815-9.

Yoshikawa T, Noguchi Y, Matsumoto A. Effects of tumor removal and body weight loss on insulin resistance in patients with cancer. *Surgery.* 1994 ;116(1):62-6.

Yukako I, Nobukazu F, Minoru K, Takeshi K, Kazuhisa F, Hiroyuki T, *et al.* Treatment results of stage I oral tongue cancer with definitive radiotherapy. *Oral Oncol.* 2005; 41 (5): 520-525.



8.ANEXOS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**“QUANTIFICAÇÃO DO GASTO ENERGÉTICO BASAL DE PACIENTES
COM TUMORES AVANÇADOS DE CABEÇA E PESCOÇO POR
CALORIMETRIA INDIRETA”**

Equipe de Pesquisa: Thalyta Morandi Ridolfi de Carvalho
Dra. Carmen Silvia Passos Lima
Dra. Sarah Monte Alegre

Justificativa

Esse estudo tem como objetivo avaliar se a quimioterapia/radioterapia produz resultados diferentes na distribuição da gordura corporal, na sensibilidade à insulina, nos marcadores inflamatórios e no consumo de nutrientes como carboidratos, proteínas e gorduras pelo seu organismo.

Procedimentos

Se você concordar em participar, haverá um registro de seus dados (idade, sexo, atividade física, etc.), uma avaliação nutricional que é composta por medidas de peso, altura, circunferência da cintura, circunferência do quadril, pregas cutâneas, avaliação da composição corporal através de Bioimpedância (usado para avaliar a quantidade de músculo e gordura do seu corpo), avaliação do consumo de nutrientes pelo organismo por calorimetria indireta (o ar inspirado e expirado por você dentro de uma máscara será comparado e avaliado), e avaliação da secreção e sensibilidade à insulina.

Além disso, será colhido um total de 16 ml de sangue para dosagem de colesterol, triglicérides, glicemia, insulina, ácido úrico, interleucina-6, interleucina -1 β , fator de necrose tumoral alfa, proteína C reativa, adiponectina e leptina. Todos esses procedimentos serão realizados na Unidade Metabólica do 6 ° andar do HC-UNICAMP.

Riscos

Ao participar da pesquisa, você não estará correndo nenhum risco de vida. Haverá a coleta de 10 ml de sangue que não acarreta risco algum à sua saúde. A coleta será realizada após jejum mínimo de 12 horas, por pessoas devidamente treinadas. Os exames serão realizados no Laboratório de Unidade Metabólica da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp. O material utilizado para coleta será totalmente descartável, excluindo a possibilidade de qualquer contaminação. Os exames descritos acima são seguros e não trazem risco à saúde.

Benefícios

Você será informado (a) sobre todos os resultados dos exames realizados.

Participação e Afastamento

Sua participação é voluntária e você poderá deixar de participar da pesquisa a qualquer momento, sem penalização ou prejuízo à continuidade de seu atendimento neste hospital.

Sigilo

Os resultados obtidos serão mantidos em sigilo e sua identidade não será divulgada em apresentações ou publicações.

Você receberá tratamento médico e indenização por parte do órgão financiador **caso haja danos que os justifiquem, causados diretamente pela pesquisa.**

Após os estudos, será fornecido um café da manhã. A presença dos pais, responsáveis ou cônjuge, se o desejarem, será permitida durante a realização dos exames.

Telefones para contato

Se você tiver alguma dúvida, comentário ou reclamação pode entrar em contato com a equipe de pesquisa:

- Dra. Sarah Monte Alegre - Departamento de Clínica médica - F: (19) 3521-7878 e enfermaria de Clínica Médica: -3521-9202

- Thalyta Morandi R. de Carvalho - Departamento de Clínica Médica - F: (19) 81388225

- Dra. Carmen Silvia Passos Lima - Departamento de Clínica Médica - F: (19) 3521-7496

ou com a Secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa: F: (19) 3521-8936

Consentimento:

Eu _____, data nasc. ____/____/____, RG nº _____ residente à _____ estou suficientemente informado e concordo em participar desta pesquisa.

Assinatura do paciente

Data

Eu _____, grau de parentesco _____, data nasc. ____/____/____, RG nº _____ residente à _____ estou suficientemente informado e concordo que meu filho(a) participe desta pesquisa. Recebi uma cópia deste formulário.

Assinatura do responsável

Data

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

CEP, 15/12/09.
(Grupo III)

PARECER CEP: Nº 1081/2009 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto)
CAAE: 0830.0.146.000-09

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “QUANTIFICAÇÃO DO GASTO ENERGÉTICO BASAL DE PACIENTES COM TUMORES AVANÇADOS DE CABEÇA E PESCOÇO POR CALORIMETRIA INDIRETA”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Thalyta M. R de Carvalho

INSTITUIÇÃO: Hospital das Clínicas/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 10/11/2009

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 15/12/10 (O formulário encontra-se no site acima)

II - OBJETIVOS

Avaliar o estado nutricional de pacientes com tumores avançados de cabeça e pescoço atendidos no ambulatório de Oncologia do HC/Unicamp antes e após o primeiro ciclo de quimioterapia.

III - SUMÁRIO

O estudo busca avaliar o gasto energético basal de pacientes oncológicos com CEC de cabeça e pescoço em estágio III e IV antes e após o primeiro ciclo de quimioterapia. Serão incluídos pacientes com idades de 18-60 anos de ambos os sexos. Será realizada coleta de sangue antes e após a primeira quimioterapia para avaliação bioquímica. Outros dados coletados serão: questionário com informações pessoais (idade, sexo e hábitos), avaliação antropométrica (peso, altura, circunferência da cintura e quadril, pregas cutâneas), avaliação da composição corporal (bioimpedância). Após tal avaliação o pesquisador propõe conduta nutricional individualizada para cada paciente para adequado aporte de macronutrientes.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Após respostas às pendências, o projeto encontra-se adequadamente redigido e de acordo com a Resolução CNS/MS 196/96 e suas complementares, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13083-887 Campinas - SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br



restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII- DATA DA REUNIÃO

Homologado na XI Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 24 de novembro de 2009.


Profa. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo
VICE-PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM/UNICAMP

DISTRIBUIÇÃO DOS 32 PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO DE ACORDO COM IDADE, SEXO E HÁBITO DE FUMAR

Paciente	Nome	Sexo	Idade	Fumante	Tempo de Fumo (anos)	Intensidade do Tabagismo	Tipo de Cigarro
1	M.A.G.	F	52	S	35	M	1
3	V.G.	M	58	S	33	P	1
5	A.A.M.	M	43	S	36	P	1
6	R.S.P.	M	62	S	43	M	1
9	V.S.	M	53	S	19	M	1
10	W.M.R.	M	35	S	18	M	1
11	P.L.Q.	M	65	S	40	P	1
12	P.B.A.	M	46	N	0	N	3
13	J.A.R.	M	53	S	40	P	1
14	L.B.	M	64	S	50	M	1
15	A.G.P.	M	34	S	20	M	1
16	A.E.	M	64	S	50	P	1
17	A.D.B.	M	54	S	40	M	1
18	N.M.	M	60	S	30	P	1
19	C.R.S.	M	48	EX	25	M	1
22	M.P.	M	55	S	30	P	1
23	G.V.O.	M	51	S	25	M	1
24	A.D.S.	M	41	S	21	M	1
28	C.D.M.	M	60	S	25	M	1
29	A.C.S.	M	52	S	40	P	4
31	A.J.F.	M	59	S	47	P	1
33	T.J.G.	M	47	S	20	M	1
34	G.A.M.	M	65	EX	13	M	1
37	C.S.	M	53	S	38	M	1
39	R.B.	M	62	EX	30	P	1
40	O.F.L.	M	52	S	20	M	1
41	A.J.	M	54	EX	20	M	1
42	F.A.R.	M	50	S	36	M	1
45	D.R.	M	45	S	30	P	1
46	F.F.S.	M	54	EX	28	M	1
48	L.L.C.	M	42	S	25	M	1
51	J.B.V.	M	54	EX	30	M	1

M: masculino, F: feminino; L: consumo discreto, M: consumo moderado, P: consumo acentuado, N: não fumante, N.O.: informação não obtida, 1: cigarro de filtro, 2: fumo de corda, charuto ou cachimbo, 3: nenhum tipo, 4: 1+2, 5: informação não obtida

**DISTRIBUIÇÃO DOS 32 PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E
PESCOÇO DE ACORDO COM IDADE, SEXO E HÁBITO DE INGERIR
BEBIDAS ALCOÓLICAS**

Paciente	Nome	Sexo	Idade	Etilismo	Tempo de álcool (anos)	Tipo de bebida	Intensidade Etilismo
1	M.A.G.	F	52	S	20	4	P
3	V.G.	M	58	S	33	4	M
5	A.A.M.	M	43	S	30	2	P
6	R.S.P.	M	62	S	43	2	M
9	V.S.	M	53	N	0	5	N
10	W.M.R.	M	35	S	18	2	P
11	P.L.Q.	M	68	S	40	2	P
12	P.B.A.	M	46	N	0	5	N
13	J.A.R.	M	53	S	40	2	P
14	L.B.	M	64	S	50	4	P
15	A.G.P.	M	34	S	14	2	P
16	A.E.	M	64	S	50	2	L
17	A.D.B.	M	54	S	40	2	P
18	N.M.	M	60	S	20	2	P
19	C.R.S.	M	48	S	25	2	P
22	M.P.	M	55	S	30	2	P
23	G.V.O.	M	51	S	30	2	P
24	A.D.S.	M	41	N	21	2	P
28	C.D.M.	M	60	S	25	2	P
29	A.C.S.	M	52	S	32	2	P
31	A.J.F.	M	59	S	34	4	P
33	T.J.G.	M	47	S	20	2	P
34	G.A.M.	M	65	S	13	1	L
37	C.S.	M	53	S	20	1	L
39	R.B.	M	62	S	28	4	P
40	O.F.L.	M	52	S	20	2	P
41	A.J.	M	54	S	20	2	M
42	F.A.R.	M	50	S	36	2	P
45	D.R.	M	45	N	0	5	N
46	F.F.S.	M	54	S	28	2	M
48	L.L.C.	M	42	S	25	2	M
51	J.B.V.	M	54	S	30	4	M

1: cerveja, 2: destiladas, 3: vinho, 4: dois ou mais tipos de bebida, 5: nenhum tipo de bebida, 6: informação não obtida, L: consumo discreto, M: consumo moderado, P: consumo acentuado, N: não ingerem bebidas alcoólicas, N.O.: informação não obtida

[illegible]

AVALIAÇÃO SUBJETIVA GLOBAL PREENCHIDA PELO PRÓPRIO PACIENTE

Ficha de Avaliação Subjetiva Preenchida pelo Paciente (ASG-PPP)

Marque com X ou preencha os espaços como indicado nas próximas quatro questões:

A. História

1.Mudança do Peso

Resumo do meu peso habitual e atual:

Eu habitualmente peso ____kg. Tenho 1 metro e ____centímetros de altura.

Há 1 ano meu peso era de ____kg. Há 6 meses eu pesava ____kg.

Durante a última semana meu peso: ____diminuiu, ____não mudou, ____aumentou.

2. Ingestão Alimentar

Em comparação ao normal, eu poderia considerar minha ingestão alimentar durante a última semana como: ____inalterada, ____alterada, ____mais que o normal, ____menos que o normal.

Agora estou me alimentando com ____pouca comida sólida, ____apenas suplementos, nutricionais, ____apenas líquidos, ____muito pouco,quase nada.

3.Sintomas

Durante as últimas duas semanas, tenho tido os seguintes problemas que me impedem de comer o suficiente (marque todos que estiver sentindo):

____ sem problemas para me alimentar

____sem problemas, apenas sem vontade de comer

____náuseas, ____vômitos, ____constipação, ____lesões na boca, ____boca seca, ____dor, onde? _____

____as coisas tem gosto estranho ou não têm gosto, ____o cheiro da comida me enjoa.

4. Capacidade Funcional

Durante o último mês, eu consideraria a minha atividade como:

____ normal, sem nenhuma limitação;

____ não no meu normal, mas capaz de realizar satisfatoriamente minhas atividades normais;

____ sentindo-me incapaz para a maioria das coisas, mas permanecendo na cama por menos da metade do dia;

____ capaz de fazer pouca atividade e passo a maior parte do dia na cadeira ou na cama;

____ quase sempre acamado, raramente fora da cama.

5. A História

Doença e sua relação com as necessidades nutricionais:

Diagnóstico primário (especificar) _____

Estadiamento, se conhecido: _____

Demanda metabólica (estresse): ____ nenhuma, ____ baixa, ____ moderada, ____ alta.

A- bem- nutrido **B -** moderadamente desnutrido (suspeita) **C-** gravemente desnutrido

FICHA DE AVALIAÇÃO DOS PACIENTES

Nome: _____

_____ HC: _____ Idade: _____

DN: _____

HD: _____

Estadiamento: _____

Telefones: _____

Início do tratamento: _____

Fim: _____

Medidas Antropométricas	1º Estudo (Basal)	2º Estudo
Data		
Peso		
Altura		
IMC		
Punho		
Compleição		
CB		
CMB		
Prega Cutânea bicipital		
Prega Cutânea tricipital		
Prega Cutânea suprailíaca		
Prega Cutânea subescapular		
Urina	Horário: Quantidade (ml):	Horário: Quantidade (ml):

Hemograma	1° Estudo (Basal)	2° Estudo
Adiponectina		
IL-1 β		
Interleucina 6		
Glicemia		
Insulinemia		
Leptina		
TNF-alfa		

Anorexia	1° Estudo (Basal)	2° Estudo
Saciedade Precoce		
Alteração paladar		
Alteração olfato		
Aversão carne		
Náusea/ vômito		

Tabagismo: ___ sim ___ não **Quantidade:**

Etilismo: ___ sim ___ não **Quantidade:**

**TABELA REFERENTE AO ESTADO NUTRICIONAL DOS PACIENTES
ANTES E APÓS O TRATAMENTO**

Paciente	RT	CB 1	Adequação da CB 1 (%)	EN (CB) 1	CMB 1	Adequação da CMB 1 (%)	EN (CMB) 1	PCT 1	Adequação da PCT 1 (%)
1	não	17,00	55,56	G	16,06	72,99	M	3	11,76
3	sim	28,00	86,69	L	25,80	92,81	E	7	60,87
5	não	28,00	85,37	L	26,43	92,41	E	5	41,67
6	sim	30,00	93,75	E	26,86	96,62	E	10	86,96
9	sim	33,50	103,72	E	27,22	96,87	E	20	173,91
10	não	25,00	75,99	M	22,17	77,53	M	9	75,00
11	não	24,00	77,17	M	22,12	82,52	L	6	54,55
12	sim	39,00	119,63	SB	32,72	116,44	E	20	166,67
13	sim	31,00	95,98	E	29,43	104,73	E	5	43,48
14	não	29,00	90,63	E	25,55	91,89	E	11	95,65
15	não	23,50	72,31	M	21,62	77,48	M	6	50,00
16	sim	28,00	87,50	L	24,23	87,17	L	12	104,35
17	não	32,00	99,07	E	27,29	97,12	E	15	130,43
18	sim	27,50	85,94	L	24,99	89,88	L	8	69,57
19	sim	29,50	90,49	E	26,36	93,81	E	10	83,33
22	sim	29,00	89,78	L	25,23	90,76	E	12	104,35
23	não	28,00	86,69	L	23,60	84,00	L	14	121,74
24	sim	24,50	74,70	M	21,05	73,59	M	11	91,67
28	não	31,00	96,88	E	27,23	97,96	E	12	104,35
29	não	22,00	68,11	G	21,06	74,94	M	3	26,09
31	não	29,50	91,33	E	25,42	91,43	E	13	113,04
33	não	28,00	85,89	L	25,49	90,70	E	8	66,67
34	não	32,50	104,50	E	26,85	100,18	E	18	163,64
37	não	28,00	86,69	L	23,29	82,88	L	15	130,43
39	não	36,00	112,50	SB	28,15	101,26	E	25	217,39
40	não	25,00	77,40	M	22,49	80,89	L	8	69,57
41	não	26,00	80,50	L	24,12	85,82	L	6	52,17
42	não	23,50	72,76	G	21,62	76,93	M	6	52,17
45	sim	34,00	104,29	E	26,78	95,30	E	23	191,67
46	sim	30,00	92,88	E	27,49	97,82	E	8	69,57
48	não	23,50	71,65	M	22,56	78,87	M	3	25,00
51	não	27,50	85,14	L	22,79	81,10	L	15	130,43

EN: estado nutricional, E: eutrofia, L: desnutrição leve, M: desnutrição moderada, G: desnutrição grave, SB: sobrepeso, O: obesidade.

Cont.

EN PCT 1	CB 2	Adequação da CB 2 (%)	EN CB 2	CMB 2	Adequação da CMB 2 (%)	EN CMB 2	PCT 2	Adequação da PCT 2 (%)	EN PCT 2
G	15	49,02	G	14,06	63,90	G	3	11,76	G
G	27,5	85,14	L	25,93	93,27	E	5	43,48	G
G	27	82,32	L	25,12	87,82	L	6	50,00	G
L	26,4	82,50	L	23,26	83,67	L	10	86,96	L
O	29,5	91,33	E	25,73	91,57	E	12	104,35	E
M	23	69,91	G	20,49	71,64	M	8	66,67	G
G	18	57,88	G	17,37	64,82	G	2	18,18	G
O	32	98,16	E	27,29	97,12	E	15	125,00	O
G	29,5	91,33	E	26,67	94,93	E	9	78,26	M
E	27	84,38	L	23,23	83,57	L	12	104,35	E
G	22,5	69,23	G	20,93	75,02	M	5	41,67	G
E	23,5	73,44	M	21,93	78,88	M	5	43,48	G
O	30,5	94,43	E	26,10	92,90	E	14	121,74	O
G	27	84,38	L	25,12	93,72	E	6	52,17	G
L	28,5	87,42	L	25,05	89,13	L	11	91,67	E
E	27	83,59	L	24,49	88,09	L	8	69,57	G
O	25	77,40	M	22,17	78,91	M	9	78,26	M
E	23	70,12	M	21,12	73,83	M	6	50,00	G
E	30	93,75	E	26,86	96,62	E	10	86,96	L
G	21,5	66,56	G	20,56	73,16	M	3	26,09	G
SB	25	77,40	M	23,43	84,28	L	5	43,48	G
G	26	79,75	M	24,43	86,94	L	5	41,67	G
O	30	96,46	E	25,60	95,54	E	14	127,27	O
O	27	83,59	L	23,55	83,79	L	11	95,65	E
O	33	103,13	E	27,66	99,50	E	17	147,83	O
G	21,5	66,56	G	20,24	72,04	M	4	34,78	G
G	24,5	75,85	M	23,24	82,72	L	4	34,78	G
G	24	74,30	M	22,12	78,70	M	6	52,17	G
O	31,5	96,63	E	25,85	91,99	E	18	150,00	O
G	24	74,30	M	22,12	78,70	M	6	50,00	G
G	22	67,07	G	21,06	73,63	M	3	25,00	G
O	24	74,30	M	18,66	66,41	G	17	147,83	O

EN: estado nutricional, E: eutrofia, L: desnutrição leve, M: desnutrição moderada, G: desnutrição grave, SB: sobrepeso, O: obesidade.

