

**SUPLEMENTAÇÃO DE ÓLEO DE PEIXE ASSOCIADA
AO TRATAMENTO NEOADJUVANTE DE
ADENOCARCINOMA DE RETO**

JULIANA DE AGUIAR PASTORE SILVA

**Tese apresentada à Fundação Antônio
Prudente para obtenção do título de Doutor em
Ciências.**

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Samuel Aguiar Junior

São Paulo

2017

FICHA CATALOGRÁFICA
Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Silva, Juliana de Aguiar Pastore

Suplementação de óleo de peixe associada ao tratamento neoadjuvante de adenocarcinoma de reto / Juliana de Aguiar Pastore
Silva – São Paulo, 2017.

108p.

Tese (Doutorado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração:
Oncologia.

Orientador: Samuel Aguiar Junior

Descritores: 1. Neoplasias Retais/terapia/Rectal Neoplasms/therapy. 2. Terapia Nutricional/Nutrition Therapy. 3. Suplementos Nutricionais/Dietary Supplements. 4. Terapia Neoadjuvante/Neoadjuvant Therapy. 5. Ensaio Clínico Controlado/Controlled Clinical Trial. 6. Ácidos Graxos Ômega-3/Fatty Acids, Omega-3

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese a minha família:

- Aos meus pais que sempre acreditaram e investiram no caminho da educação;
- Ao meu marido (André Pacheco Silva) que, com certeza, foi quem mais incentivou e motivou a sua realização.

AGRADECIMENTOS

Ao termino desta tese não sou o que era antes...
e tenho muito a agradecer...

A Deus por guiar minha vida por belos caminhos e por permitir que eu viva experiências enriquecedoras como esta.

Ao Dr. Samuel Aguiar Junior, meu orientador, pela oportunidade em ingressar neste curso de pós-graduação, pelos ensinamentos e pela confiança profissional.

A Mariane Messias Reis Lima pelo auxílio nas atividades e por compartilhar conhecimento. Tenho certeza que foi Deus que nos apresentou, Mari!

A cada um dos pacientes envolvidos no estudo, por acreditarem na importância deste e por dedicarem tempo e paciência para a correta condução do protocolo de estudo.

A Dra. Maria Dirlei Begnami patologista do A.C.Camargo Cancer Center e responsável pela orientação na condução desta parte do estudo. A Marina Resende responsável por corar e escanear as lamínas. Aprendi muito com a oportunidade de investigação nesta área, logo teremos resultados completos!

A Dra. Inar Castro e sua aluna Marina Nogueira pela parceria científica para realização das dosagens de ácidos graxos por cromatografia gasosa no seu laboratório na USP.

Aos membros do núcleo de tumores colorretais, profissionais que participaram diretamente da seleção da amostra e de discussões importantes (em reunião científica) para condução do estudo clínico randomizado.

Aos funcionários da pós-graduação e os demais funcionários do A.C.Camargo Cancer Center que se envolveram no estudo, em especial aos funcionários da radioterapia.

Aos funcionários da biblioteca, onde passei muitas horas destes últimos anos e recebi mais do que um atendimento com excelência, fui acolhida.

A minha família que sempre me incentivou e deu suporte. Especialmente a minha irmã (doutoranda também) que soube me ouvir, discutir dados, refletir sobre o objeto do estudo... foi parceira até no doutorado.

A Fapesp/Capes (bolsa de doutorado processo 201322133-2) e A.C.Camargo Cancer Center pelo auxílio financeiro que viabilizou a realização desta tese.

RESUMO

Silva JAPS. **Suplementação de óleo de peixe associada ao tratamento neoadjuvante de adenocarcinoma de reto**. São Paulo; 2017. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

Introdução: Quimioradioterapia neoadjuvante é o tratamento de escolha para pacientes com adenocarcinoma de reto estágio clínico II e III. Obtêm-se resposta patológica completa entre 10 e 30% dos casos. Tanto a doença quanto o tratamento provocam a exacerbação da resposta inflamatória, que está diretamente relacionada com pior prognóstico. O óleo de peixe, rico em ácidos graxos ômega-3 de cadeia longa (EPA e DHA), tem ação anti-inflamatória. Estudos preliminares atribuem ação sinérgica à terapia oncológica com melhora de desfechos relacionados a inflamação e ao estado nutricional; no entanto esta intervenção dietoterápica não foi estudada na população de câncer de reto. Objetivo: O objetivo principal deste estudo foi verificar se o consumo diário de 2,4g de EPA+DHA por indivíduos adultos com adenocarcinoma de reto localmente avançado tem efeito sobre a classificação destes indivíduos pelo Escore Prognóstico de Glasgow modificado (EPGm) após o tratamento quimioradioterápico neoadjuvante. Como objetivos secundários foram investigados efeitos sobre outros marcadores de resposta inflamatória, imunológica, hematológica e estado nutricional durante todo o período de terapia neoadjuvante. Metodologia: Amostra composta por indivíduos com adenocarcinoma de reto T3,4 e/ou N+ tratados no A.C.Camargo Cancer Center. Estudo randomizado e controlado, cuja intervenção foi a ingestão oral de óleo de peixe, rico em EPA e DHA, encapsulado durante 13 a 15 semanas. As avaliações de resposta inflamatória, imunológica, dietética, de estado nutricional e de composição corporal foram realizadas repetidamente em 4 momentos (momento 1 (M1): ao diagnóstico; Momento 2 (M2): término da quimioradioterapia; Momento 3 (M3): 4 semanas após término da

quimioradioterapia; momento 4 (M4): pré-operatório). Os ácidos graxos suplementados foram quantificados por cromatografia gasosa em amostra de sangue coletadas em todos os momentos do estudo a fim de garantir a confiabilidade da intervenção. Resultados: 114 pacientes com adenocarcinoma de reto T3,4 ou N+ foram encaminhados a neoadjuvancia, destes 86 preenchiem o critérios de elegibilidade do estudo mas 30 optaram por realizar o tratamento em outra instituição. 56 pacientes foram randomizados (grupo intervenção (GI):31 e Grupo Controle (GC):23) com idade média de 61,5 anos (GI:62,6 e GC:60,6) variando de 30-86 anos, a maioria (55,6%) era do gênero feminino e mais de 70% tinham Kornorsky Performance Status (KPS) entre 90 e 100%. No M1 os grupos foram iguais em todos os marcadores avaliados. No M2 houve diferença entre o grupo intervenção e o grupo controle em resposta inflamatória sistêmica medida por EPGm ($P<0,001$), proteína C reativa (PCR) ($P<0,001$) e PCR/Albumina ($P<0,001$) - sendo os menores valores no GI -, hematócrito ($P=0,037$), hemoglobina ($P=0,035$) e força muscular ($P=0,044$) também foram diferentes entre os grupos - sendo maior no GI. No M3 e no M4 os grupos mantiveram o mesmo comportamento de M2 quanto aos marcadores inflamatórios e a força muscular; no M4 foi observado diferença entre os grupos na quantidade de massa muscular apendicular (maior no GI) e no Índice de Prognóstico Nutricional (melhor no GI). Os grupos mantiveram-se iguais em todos os momentos nos parâmetros de Ingestão alimentar, avaliação subjetiva global e classificação do estado nutricional. Conclusão: A suplementação de EPA e DHA através de capsulas de óleo de peixe mostrou-se efetiva em diminuir a inflamação sistêmica precocemente e de forma sustentada (desde o M2), e em prevenir depleção de massa muscular e força muscular após 13 semanas de intervenção.

SUMMARY

Silva JAP. **[Fish oil supplementation associated with neoadjuvant treatment of rectal adenocarcinoma]**. São Paulo; 2017. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

Introduction: Neoadjuvant chemoradiotherapy is the treatment of choice for rectal adenocarcinoma clinical staging II and III. Complete pathologic response is obtained between 10 and 30% of the cases. Both disease and treatment lead to exacerbation of the inflammatory response and this is directly related to poor prognosis. Fish oil, rich in long chain omega-3 fatty acids (EPA and DHA) has anti-inflammatory action. Preliminary studies attribute synergistic action to oncologic therapy improving outcomes related to inflammation and nutritional status; however, this dietary intervention was not studied in the rectal cancer population. Objective: The main objective of this study was to verify if daily intake of 2.4 g of EPA + DHA by adult with locally advanced rectal adenocarcinoma has an effect on the classification of these individuals by the modified Glasgow Prognostic Score (mGPS) after neoadjuvant chemoradiotherapy. As secondary verify effects on other inflammatory, immunological, hematological and nutritional status markers. Methods: Sample composed of individuals with T3,4 and / or N + rectal adenocarcinoma treated at the A.C.Camargo Cancer Center. Was conducted a randomized and controlled study, whose intervention was oral ingestion of encapsulated fish oil throughout the period between chemoradiotherapy and surgery. Inflammatory, immunological, dietary, nutritional assessment and body composition evaluations were performed repeatedly at 4 moments (moment 1 (M1): at diagnosis, moment 2 (M2): at the end of chemoradiotherapy, moment 3 (M3): at 4 weeks after end of chemoradiotherapy and moment 4 (M4): preoperatively). The supplemented fatty acids were quantified by gas chromatography in a blood sample collected at all times of the study in order to guarantee the reliability of the

intervention. Results: 114 patients with T3,4 or N + rectal adenocarcinoma were referred for neoadjuvant chemoradiotherapy, of these 86 met the eligibility criteria of the study but 30 chose to perform the treatment in another institution. 56 patients were randomized (GI: 31 and GC: 23) with a mean age of 61.5 years (GI: 62.6 and GC: 60.6) ranging from 30-86 years, the majority (55.6%) was of the female and more than 70% had Karnofsky Performance status (KPS) between 90 and 100%. There was no difference between the groups in the first moment. In M2 there was a difference between the supplemented group and the control group in systemic inflammatory response measured by mGPS ($P < 0.001$), C reactive protein (CRP) ($P < 0.001$) and CRP / Albumin ($P < 0.001$) - the lowest values in the GI, hematocrit ($P = 0.037$), hemoglobin ($P = 0.035$) and muscle strength ($P = 0.044$) were also different between the groups - being higher in the GI. In M3 and M4 the groups remained different regarding inflammatory markers and muscle strength; in M4, the difference between the groups in the amount of appendicular muscle mass (higher in GI) and in the Nutritional Prognosis Index (better in GI). Was not difference at food intake, global subjective assessment and at classification of nutritional status. Conclusion: Supplementation of EPA and DHA with fish oil capsules has been shown to reduce short-term and sustained systemic inflammation (since M2), and to prevent depletion of muscle mass and muscle strength after 13 weeks of intervention.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Relação entre inflamação e câncer.....	13
Figura 2	Desenho do estudo: Suplementação de Óleo de Peixe Associada ao Tratamento Neoadjuvante de Adenocarcinoma de Reto, São Paulo, 2017.....	44
Figura 3	Posicionamento para medida da Força de Preensão da Mão...	51
Figura 4	Fluxograma do estudo: Suplementação de Óleo de Peixe Associada ao Tratamento Neoadjuvante de Adenocarcinoma de Reto, São Paulo, 2017.....	59
Figura 5	Comparação entre os grupos quanto as quantidades de ácidos graxos eicosapentaenoico (EPA) e docosaexaenoico (DHA) dosados por cromatografia gasosa em cada momento do estudo.....	67
Figura 6	Comparação entre os grupos (GI vs. GC) de acordo com a variável Proteína C-reativa nos diferentes momentos do estudo.....	70
Figura 7	Comparação entre os grupos (GI vs. GC) de acordo com a variável Relação Proteína C-reativa/Albumina nos diferentes momentos do estudo.....	70
Figura 8	Comparação entre os grupos (GI vs. GC) de acordo com a variável Albumina nos diferentes momentos do estudo.....	71
Figura 9	Comparação entre Grupo Intervenção e Grupo Controle (GI vs. GC) de acordo com a variável índice de massa muscular nos diferentes momentos do estudo.....	78

Figura 10	Comparação entre Grupo Intervenção e Grupo Controle (GI vs. GC) de acordo com o valor médio de consumo calórico total diário de cada grupo nos diferentes momentos do estudo.....	78
Figura 11	Comparação entre Grupo Intervenção e Grupo Controle (GI vs. GC) de acordo com o valor médio de consumo proteico total diário de cada grupo nos diferentes momentos do estudo.....	79
Figura 12	Número de pacientes distribuídos de acordo o grupo de estudo (GI e GC) e a intensidade dos diferentes linfócitos presentes no infiltrado linfocitário tumoral da peça cirúrgica após neoadjuvancia de reto.....	82

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Comparação entre Grupo Controle e Grupo Intervenção de acordo com marcadores de resposta inflamatória sistêmica e hematológica no início do estudo, São Paulo, 2017.....	61
Tabela 2	Comparação entre Grupo Controle e Grupo Intervenção de acordo com marcadores dietéticos e nutricionais no início do estudo, São Paulo, 2017.....	62
Tabela 3	Comparação entre Grupo Controle e Grupo Intervenção de acordo com a Classificação do Estado Nutricional pela Avaliação Subjetiva Global Produzida Pelo Paciente no momento do diagnóstico, São Paulo, 2017.....	63
Tabela 4	Comparação entre o Grupo Controle e o Grupo Intervenção de acordo com a classificação no Escore Prognóstico de Glasgow modificado no momento do diagnóstico, São Paulo, 2017.....	64
Tabela 5	Comparação entre os grupos (Grupo Intervenção vs. Grupo Controle) de acordo com a quantidade de ácidos graxos presente no sangue nos diferentes momentos do estudo, São Paulo, 2017.....	66
Tabela 6	Comparação entre Grupo Controle e Grupo Intervenção de acordo com distribuição no Escore Prognóstico de Glasgow modificado no segundo momento do estudo, São Paulo, 2017.....	69
Tabela 7	Comparação entre Grupo Controle e Grupo Intervenção de acordo com distribuição nos Escores Prognóstico de Glasgow	69

modificado no terceiro momento do estudo, São Paulo, 2017..

Tabela 8	Comparação entre os Grupo Controle e Grupo Intervenção de acordo com distribuição nos Escores Prognóstico de Glasgow modificado no quarto momento do estudo, São Paulo, 2017.....	69
Tabela 9	Comparação dos resultados de marcadores de inflamação sistêmica entre Grupo Controle e Grupo Intervenção nos diferentes momentos do estudo, São Paulo, 2017.....	72
Tabela 10	Comparação entre Grupo Controle e Grupo Intervenção de acordo com classificação do estado nutricional pela ASG-PPP no segundo momento do estudo, São Paulo, 2017.....	74
Tabela 11	Comparação entre Grupo Controle e Grupo Intervenção de acordo com classificação do estado nutricional pela ASG-PPP no terceiro momento do estudo, São Paulo, 2017.....	75
Tabela 12	Comparação entre Grupo Controle e Grupo Intervenção de acordo com classificação do estado nutricional pela ASG-PPP no quarto momento do estudo, São Paulo, 2017.....	75
Tabela 13	Comparação entre Grupo Controle e Grupo Intervenção de acordo com a distribuição de valores de ingestão de quilocalorias e de proteínas nos diferentes momentos do estudo, São Paulo, 2017.....	80

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

5-FU	5-Fluoracil
AA	<i>Aracdonic acid</i>
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ALA	<i>Alfalinolenic acid</i>
ASG	Avaliação Subjetiva Global
ASG-PPP	Avaliação Subjetiva Global Produzida Pelo Paciente
CCR	Câncer Colorretal
COX	Ciclooxigenase
DHA	<i>Docosaehaenoic acid</i>
EPA	<i>Eicosapentaenoic acid</i>
EPG	Escore Prognostico de Glasgow
EPGm	Escore Prognostico de Glasgow modificado
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
g	Grama
g/L	Grama por Litro
GC	Grupo Controle
GI	Grupo Intervenção
IFN-γ	Interferon gama
IL	Interleucina
ILT	Infiltrado Linfocitário Tumoral
INCA	Instituto Nacional do Câncer
iNOS	Óxido Nítrico Sintase
IPN	Índice Prognóstico Nutricional
Kg	Quilograma
Kg/m²	Quilograma por metro quadrado
LOX	Lipooxigenase
m	Metro
mg/L	Miligrama por Litro
mm	Milimetro

NF-kB	Fator de Transcrição Nuclear kappa B
PCR	Proteína C reativa
PGE	Prostaglandina E
PPAR	Receptor de Proliferação Ativado por Peroxisomo
QT	Quimioterapia
RDT	Radioterapia
STAT	Sinal de Tradução e Ativação de Transcrição
TLR	<i>Toll Like Receptor</i>
TNF	Fator de Necrose Tumoral
UICC	<i>Union Internationale Contre le Cancer</i>

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Câncer de reto.....	5
1.1.1	Epidemiologia e etiologia do câncer colorretal	5
1.1.2	Classificação dos tumores de reto.....	7
1.1.3	Terapia neoadjuvante no tratamento de adenocarcinoma de reto	7
1.2	Processo inflamatório e imunológico relacionado ao câncer.....	11
1.2.1	Marcadores de resposta inflamatória e imunológica sistêmica.....	15
1.2.2	Marcadores de resposta inflamatória e imunológica local	18
1.3	Estado nutricional e câncer de reto	19
1.3.1	Instrumento de avaliação do estado nutricional.....	22
1.4	Óleo de peixe	24
1.4.1	Caracterização e fontes alimentares	24
1.4.2	Mecanismos de modulação do microambiente tumoral pela suplementação de ômega-3 de cadeia longa	25
1.4.3	Evidência de efeito benéfico da suplementação de ômega-3 na modulação da resposta imunológica e inflamatória e tratamento de câncer colorretal	28
1.4.4	Recomendação de dose e tempo de suplementação.....	31
2	JUSTIFICATIVA.....	34
3	OBJETIVOS	36
3.1	Objetivo Geral.....	36
3.2	Objetivo Principal.....	36
3.3	Objetivos Secundários.....	36
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	38
4.1	Caracterização do estudo.....	38
4.2	Amostra do estudo	39
4.2.1	Cálculo amostral	39
4.2.2	Critérios de elegibilidade	41

4.3	Desenho do estudo	42
4.4	Instrumento e técnicas de coleta de dados	46
4.4.1	Avaliação da incorporação celular de EPA e DHA no sangue.....	46
4.4.2	Avaliação de marcadores da resposta inflamatória sistêmica e hematológicos	48
4.4.3	Avaliação Nutricional	48
4.4.4	Resposta Patológica.....	52
4.5	Análise dos dados	55
5	RESULTADOS.....	57
5.1	Caracterização dos pacientes	59
5.2	Ácidos graxos	65
5.3	Inflamatórios e hematológicos	67
5.4	Nutricionais e dietéticos.....	74
5.5	Resposta patológica	81
6	DISCUSSÃO	83
7	CONCLUSÃO	90
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS	91

ANEXOS

Anexo 1 Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP

Anexo 2 Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa

APÊNDICES

Apêndice 1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Apêndice 2 Avaliação Subjetiva Global Produzida Pelo Paciente

Apêndice 3 Modelo de análise do estudo suplementação de óleo de
peixe em adenocarcinoma de reto, São Paulo, 2017

1 INTRODUÇÃO

A combinação de radioterapia (RDT) e quimioterapia (QT) neoadjuvante é atualmente o tratamento padrão para câncer de reto em estágios II e III da doença (BOSSET et al. 2007). Observa-se menor taxa de recorrência local, menor toxicidade do tratamento e maior taxa de preservação do esfíncter anal quando comparados a estudos de QT e RDT realizadas exclusivamente no pós-operatório (SAUER et al. 2004). Também apresenta redução do tumor e menor taxa de invasão linfo vascular quando comparado com uma terapia isolada (BOSSET et al. 2005; MOHIUDDIN et al. 2006). Embora os resultados da terapia neoadjuvante sejam positivos em relação a outros protocolos terapêuticos, não são unânimes. Há uma variedade de respostas entre os pacientes tratados com radio e quimioterapia no período pré-operatório. A taxa de resposta completa, ou seja, ausência de neoplasia residual na peça operatória, oscila atualmente entre 10% e 30% (de CAMPOS-LOBATO et al. 2011; MOHIUDDIN et al. 2013). Alguns pacientes não respondem e evoluem com progressão da doença. Assim, fatores que possam interferir aumentando a taxa de resposta patológica completa do tratamento quimioradioterapêutico neoadjuvante, ou agir sinergicamente a ele, são continuamente investigados.

Sabe-se que a progressão do câncer colorretal não é apenas determinada por características intrínsecas do tumor, mas também pela resposta inflamatória produzida pelo hospedeiro com ação local e sistêmica;

ambas as respostas tem sido descritas como importantes e independentes preditores de sobrevivência (ROXBURGH et al. 2009a). O microambiente inflamatório relacionado ao câncer é caracterizado pela hiperativação de fatores de transcrição e pela liberação de mediadores inflamatórios (citocinas e quimiocinas) pelas células tumorais. Estes estão associados ao recrutamento e ativação de leucócitos e ativam os mesmos fatores de transcrição e estimulam liberação de mediadores nas células inflamatórias e do estroma. Sendo assim, os mediadores e as células inflamatórias estão envolvidos na migração, invasão e metástase de células malignas, não apenas nos estágios iniciais da oncogênese (MANTOVANI et al. 2008). A resposta inflamatória local vista dentro e em volta do tumor representa a resposta imune do hospedeiro em relação ao tumor e confere melhora de resultados clínicos (KLINTRUP et al. 2005). Altos graus de inflamação na célula tumoral e região peritumoral são associados com maior tempo de sobrevida no câncer colorretal (ROXBURGH et al. 2012).

Tanto a doença quanto o tratamento do câncer colorretal apresentam impacto na qualidade de vida e no estado nutricional dos pacientes. Durante e após a terapia neoadjuvante observa-se redução global significativa de qualidade de vida (sintomas gastrointestinais e geniturinários) (HERMAN et al. 2013). A inflamação está envolvida na exacerbação de fatores determinantes do estado nutricional, como a redução na ingestão total dos alimentos, alterações metabólicas provocadas pelo tumor incluindo o aumento da demanda calórica para seu crescimento (ARGILÉS 2005). O processo inflamatório instaurado no câncer, sustentado por mediadores

inflamatórios (interleucinas, quimiocinas) promove, frequentemente, desnutrição calórica e proteica (MANTOVANI et al. 2008). A perda de peso é observada e diminui a tolerância ao tratamento e a capacidade funcional (MANTOVANI et al. 2008; GUREN et al. 2006). A Proteína C-reativa (PCR) e Escore Prognóstico de Glasgow (EPG) são medidas simples, rotineiramente disponíveis e muito utilizada para predizer prognóstico em câncer (MCMILLAN 2013). A concentração de PCR muda em resposta a infecção, injúria celular e neoplasia. Esta mudança é regulada positivamente por citocinas, como IL-6, IL-8 e TNF- α . A elevação nos níveis séricos de PCR começa em 8 a 12 horas após o início da inflamação em doenças infecciosas e cânceres; tendo picos de concentração em 24 a 48 horas. Eleva-se a medida que o processo inflamatório fica mais intenso, possui meia-vida plasmática de 19 horas e é responsável por amplificar a resposta imune (MARNELL et al. 2005).

O óleo de peixe dietético, rico em ácido graxos de cadeia longa eicosapentaenoico (EPA) e docosaexaenóico (DHA), é rapidamente incorporado a membranas fosfolipídicas das células onde competem com o ácido aradônico na ciclooxigenase e lipooxigenase produzindo prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos com ação menos pró-inflamatória (FABER et al. 2013). Afetam a estrutura de *rafts* lipídicos de membrana inibindo a ativação de alguns receptores, especialmente os imunológicos. A inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias e de moléculas de adesão ocorre através da regulação da expressão de genes que ativam *Receptor Nuclear Ativados Por Peroxissomo* (PPAR). Estes

quando ativados ligam-se a fatores de transcrição, como o Fator de Transcrição Nuclear Kappa B (NF- κ B) e inibem a transcrição de genes relacionados à produção de mediadores inflamatórios (VARGA et al. 2011). Estes mecanismos desencadeados pela presença de EPA e DHA levam também a diminuição da proliferação e aumento da apoptose de células tumorais (SHAIKH 2012).

A atividade antineoplásica dos ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa da família ômega-3 foi observada em estudos in vitro utilizando-se linhagens celulares de câncer colorretal, através da redução da expressão de Ciclooxygenase 2 (COX2), Prostaglandina E2 (PGE2) e (CALVIELLO et al. 2007) redução da proliferação celular e aumento de apoptose (CLARKE et al. 1999). Quando associado ao 5-fluoracil (5-FU) ocorreu inibição da expressão de proteínas anti-apoptose de maneira independente à mutação de p53 e redução do crescimento tumoral (JORDAN e STAIN 2003; CALVIELLO et al. 2005). MUND et al. (2007) estudaram três grupos de animais com câncer colorretal tratados com dietas de diferentes perfis lipídicos e encontrou que animais tratados com óleo de peixe apresentaram menor crescimento tumoral, alta taxa de apoptose celular, baixa proliferação celular ex vivo e menor expressão de COX2 e PGE2 (MUND et al. 2007). Estudos randomizados e controlados com humanos portadores de neoplasia colorretal durante QT adjuvante – pós-cirurgia - demonstraram diminuição em marcadores de processo inflamatório e manutenção ou melhora do estado nutricional no grupo suplementado com 2g óleo de peixe por dia (SILVA et al. 2012; MOCELLIN et al. 2013) sendo

observado o aumento de perfil plasmático de EPA e DHA e diminuição de ácido aracdônico (AA) (MOCELLIN et al. 2013).

1.1 CÂNCER DE RETO

1.1.1 Epidemiologia e etiologia do câncer colorretal

No mundo, o câncer colorretal (CCR) é o terceiro tipo de câncer mais comum em homens e o segundo entre as mulheres; é a quarta causa de morte relacionada ao câncer entre as mulheres e a sexta entre os homens (American Cancer Society-ACS 2014). A Sociedade Americana de câncer espera que ocorra no ano de 2017 cerca de 39910 novos casos de câncer de reto; o câncer colorretal é estimado como o terceiro mais incidente nesta população em ambos os sexos e possui 50240 mortes esperadas por esta causa, sendo responsável por 8,5% de todas as mortes por câncer (SIEGEL et al. 2017). Para o Brasil, segundo estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA) para 2016, a incidência da doença continua crescente. Espera-se 16.660 casos novos de câncer do cólon e reto em homens e 17.620 em mulheres, esses valores correspondem a um risco estimado de 18,84 casos novos a cada 100 mil homens e 17,10 a cada 100 mil mulheres. Sem considerar os tumores da pele não melanoma, o câncer do cólon e reto é o segundo mais frequente na região Sudeste (24,27/100 mil) (Ministério da Saúde 2015a).

Aproximadamente 5% de todos os CCR ocorrem devido a mutações genéticas herdadas; dos 95% restantes, 20% tem história familiar, mas não

podem ser categorizados em nenhuma síndrome hereditária. São provavelmente causados por alterações genéticas secundárias a uma predisposição inerente ou fatores dietéticos e de estilo de vida (POWER et al. 2010). O risco relativo de desenvolver CCR aumenta com a idade e pode ser definido por predisposição genética associada a fatores ambientais. Importantes fatores modificáveis de estilo de vida estão associados com aumento do risco de câncer colorretal, incluindo obesidade, inatividade física e dieta ocidental - onde o consumo de carnes, gorduras e carboidratos é alto (ACS 2014). A síndrome metabólica é associada com aumento do risco de incidência e mortalidade (ESPOSITO et al. 2013) e o diabetes mellitus com aumento de incidência (WU et al. 2013) de câncer colorretal em ambos os sexos.

O desenvolvimento do câncer colorretal é um processo com múltiplas etapas entre a transformação da mucosa do cólon e do reto normal a adenoma e então a carcinoma. Ocorre acúmulo de alterações genéticas e epigenéticas que agem para desregular vias de sinalização celular envolvidas no metabolismo celular, proliferação, diferenciação e apoptose. A maioria dos CCR surge de pólipos adenomatosos pré-existentes que abrigam impressões genéticas de lesão maligna. Estas alterações podem levar de 10 a 15 anos para se completarem e dependem de características dos pólipos. Adenoma de alto risco é caracterizado como pacientes com adenoma tubular $\geq 10\text{mm}$, 3 ou mais adenomas, adenoma com histologia vilosa ou displasia de alto grau (LIEBERMAN et al. 2012). O tipo histológico mais comum é o adenocarcinoma, que representa 90-95% de todos os

tumores e é uma neoplasia de linhagem epitelial com origem em tecido glandular (BODMER et al. 1987).

1.1.2 Classificação dos tumores de reto

É importante o adequado estadiamento do câncer de reto, uma vez que há crescente número de opções terapêuticas e estas são definidas de acordo com o estadio da doença. A classificação TNM é um sistema duplo, onde através de diferentes exames o oncologista define o estadiamento clínico ou patológico. O estadiamento anátomo patológico representa a variável prognóstica isolada de mais forte correlação com o prognóstico em doentes com câncer do cólon ou reto. Fazer esta classificação significa definir o grau de infiltração do tumor na parede retal bem como infiltração da parede de órgãos vizinhos, o número e a localização de linfonodos acometidos e a presença ou ausência de metástases à distância. Foi introduzido por Dukes em 1930 para o adenocarcinoma de localização no reto. O atual sistema de estadiamento recomendado pelo *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* e pela *Union Internationale Contre le Cancer (UICC)* representa uma proposta de sistema universal para o estadiamento do câncer em todas as localizações anatômicas tendo uma sessão exclusiva para colo e reto (EDGE et al. 2010).

1.1.3 Terapia neoadjuvante no tratamento de adenocarcinoma de reto

A terapia neoadjuvante, incluindo radioterapia e quimioterapia, seguida por cirurgia é atualmente o tratamento padrão para câncer de reto

em estágios II e III da doença (tumor invadindo além da muscular própria (T3), tumor invadindo outros órgãos ou estruturas (T4), e/ ou tumores com metástases para linfonodos regionais. A terapia pré-operatória vem sendo estudada há algum tempo como uma opção terapêutica no câncer de reto uma vez que o resultado dos estudos sugere o controle da doença (BOUZOURENE et al. 2002; BOZZETTI et al. 2002). A neoadjuvancia teve seu benefício comprovado após publicação dos resultados de um grande estudo alemão, em 2004, mostrando significantes menores taxas de recorrência local, menor toxicidade do tratamento e melhor preservação do esfíncter quando comparados a estudos de quimioterapia e radioterapia realizadas no pós-operatório (SAUER et al. 2004). Vários outros estudos foram conduzidos mostrando melhor controle local da doença (BOSSET et al. 2006), aumento na preservação esfinteriana, baixa toxicidade ao tratamento (KIM et al. 2005), e aumento da sobrevida livre de doença (CAMPOS-LOBATO et al. 2011). Estudo retrospectivo conduzido por AMAJOYI et al. (2013) através da análise de casos de neoplasia de reto ocorridos entre os anos de 1990 e 2010 concluiu, a partir de resultados anatomopatológicos de 502 indivíduos, que os submetidos à terapia neoadjuvante possuíam significativo menor comprometimento linfonodal. Estes resultados foram associados com a idade, uma vez que pacientes mais jovens apresentaram melhor resposta.

Embora os resultados da terapia neoadjuvante sejam positivos quando comparado a outros protocolos terapeuticos, não são unânimes. Há uma variedade de respostas entre os pacientes tratados com radio e

quimioterapia no período pré-operatório. A taxa de resposta patológica completa, ou seja, ausência de neoplasia residual na peça operatória e em linfonodos oscila, atualmente, entre 10% e 30% (CAMPOS-LOBATO et al. 2011). Alguns pacientes não respondem e evoluem com progressão da doença. Resultado de série histórica do A.C.Camargo Cancer Center, avaliado através do sistema de graduação de regressão tumoral, apresenta taxa de resposta patológica completa de 18,3%, resposta quase completa (com 25% ou menos de células viáveis) de 48,6%, resposta parcial (entre 26 e 50% de células viáveis) de 17,4% e baixa resposta (acima de 50% de células viáveis) de 15,6% (TAGLIETTI 2013).

A presença de resposta patológica completa tem sido associada com aumento na preservação esfinteriana, diminuição da recorrência tumoral local e a distância, assim como com maior taxa de sobrevida livre de doença e sobrevida global em 5 anos (KALADY et al. 2009; MARTIN et al. 2012). Alguns autores após análise de graus de regressão tumoral dividem a resposta patológica após quimioradioterapia neoadjuvante em: “bom respondedores”, caracterizada pelo grupo de pacientes com resposta patológica completa somado ao grupo de resposta patológica quase completa (restando até 25% de células neoplásicas viáveis), ou “mau respondedores” caracterizada pelo grupo com mais de 26% de células tumorais viáveis na peça cirúrgica (RÖDEL et al. 2005; HUEBNER et al. 2012; SANTOS et al. 2014). Esta divisão é justificada através da observação de que indivíduos agrupados desta forma apresentam prognóstico similar (RÖDEL et al. 2005; LEE et al. 2013; FOKAS et al. 2014). Observa-se maior

taxa de sobrevida livre de doença e maior taxa de sobrevida global em 5 anos no grupo de bons respondedores comparado aos maus respondedores (HUEBNER et al. 2012; LEE et al. 2013; FOKAS et al. 2014).

A cirurgia é considerada fundamental no tratamento do câncer de reto independente da resposta tumoral a terapia neoadjuvante. Entretanto um grupo de pesquisadores brasileiros propõe uma terapia alternativa para os pacientes identificados com resposta clínica completa, após a terapia neoadjuvante. Os pacientes não são submetidos a procedimento cirúrgico programado e são acompanhados clinicamente (HABR-GAMA et al. 2006). Esta abordagem clínica do tratamento apresenta resistência de outros centros, especialmente devido à falta de precisão, sensibilidade e especificidade de métodos de avaliação de resposta clínica completa, já que os mesmos não permitem sobreposição de resultados de resposta clínica com resposta patológica completa (PEREZ et al. 2012).

As investigações científicas, atualmente, tentam desvendar os fatores que podem levar ao aumento da taxa de resposta patológica completa após terapia neoadjuvante no tratamento de tumores de reto. Autores como TULCHINSKY et al. (2008), KALADY et al. (2009) e PEREZ et al. (2012) tem examinado o intervalo ideal entre a terapia neoadjuvante e a realização do procedimento cirúrgico e sugerem aumento do intervalo, porém os resultados ainda não conseguem suportar a teoria, o tempo ótimo continua incerto. GÉRARD et al. (2010) e DIPETRILLO et al. (2012) tem buscado otimizar os resultados através de estudo baseado em comparação de diferentes regimes de quimioterapia. A associação com oxaliplatina e

bevacizumab parece ter modesto benefício em resposta patológica completa, mas significativo aumento de toxicidade gastrointestinal.

Assim, fatores que possam interferir aumentando a taxa de resposta patológica completa do tratamento quimioradioterapêutico, ou agir sinergicamente a ele, continuam sendo investigados.

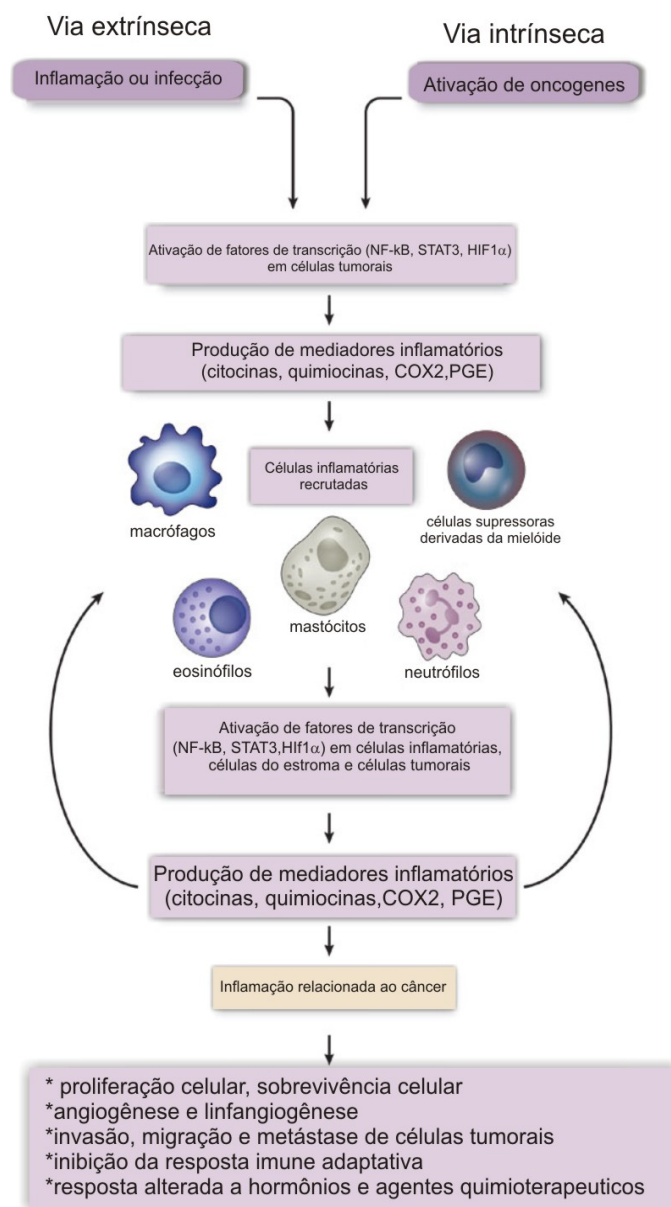
1.2 Processo inflamatório e imunológico relacionado ao câncer

A inflamação relacionada ao câncer tem relação central com a progressão do câncer. Foi descrita como o sétimo marcador do câncer (COLOTTA et al. 2009). A progressão do câncer colorretal não é apenas determinada por características intrínsecas do tumor, mas também pela resposta inflamatória produzida pelo hospedeiro com ação local e sistêmica; ambas as respostas tem sido descritas como importantes e independentes preditores de sobrevivência (ROXBURGH et al. 2009b).

Marcadores de resposta inflamatória sistêmica, como Escore Prognóstico de Glasgow e a relação entre neutrófilos e linfócitos sanguíneos, tem valor prognóstico em prever sobrevivência de pacientes com câncer colorretal primário e operável; altos valores de inflamação sistêmica são associados com pior prognóstico (ROXBURGH e MCMILLAN 2012).

MANTOVANI et al. (2008) descreve os eventos que relacionam a inflamação com a progressão do câncer (Figura 1). A conexão entre inflamação e câncer pode ser vista considerando duas vias: extrínseca e

intrínseca. A via extrínseca surge de condições infecciosas ou inflamatórias que aumentam o risco de desenvolvimento de alguns tipos de câncer, como a doença inflamatória intestinal. Na via intrínseca, eventos genéticos que causam o câncer são responsáveis por formar um microambiente inflamatório; dentre estes eventos estão incluídos a ativação de vários tipos de oncogenes por mutação, rearranjo ou amplificação cromossomal e a inativação de genes supressores de tumor. As duas vias se convergem, resultando em ativação de fatores de transcrição, como NF- κ B, sinal de tradução e ativação de transcrição 3 (STAT3) e fator indutor de hipóxia 1 α (HIF1 α) em células tumorais. Estes fatores de transcrição coordenam a liberação de mediadores inflamatórios, incluindo citocinas e quimiocinas, assim como a produção de COX2 que resulta em produção de prostaglandinas. Os mediadores inflamatórios, em conjunto, recrutam e ativam leucócitos. As citocinas liberadas pelas células tumorais ativam os mesmos fatores de transcrição ativados em células do tumor, nas células inflamatórias e do estroma. Como resultado tem-se produção de mais mediadores inflamatórios e concretização do microambiente inflamatório relacionado ao câncer. Sendo assim, os mediadores e as células inflamatórias estão envolvidos na migração, invasão e metástase de células malignas, não apenas nos estágios iniciais da oncogênese (MANTOVANI et al. 2008).



Fonte: Traduzido MANTOVANI et al. (2008)

Figura 1 - Relação entre inflamação e câncer.

Já a resposta inflamatória local, vista dentro e em volta do tumor, representa a resposta imune *in situ* do hospedeiro em relação ao tumor, confere melhora de resultados clínicos e é associada com maior tempo de sobrevivência em câncer colorretal (ROXBURGH et al. 2012). Meta análise confirma melhora do prognóstico em câncer colorretal com presença de infiltrado linfocitário (GOODEN et al. 2011). Além da presença de células inflamatórias dentro do tumor, estudos mostram associação entre presença de diferentes subconjuntos de linfócitos e diferentes resultados clínicos. Observa-se que a quantidade aumentada de linfócitos T CD8+, o tipo de marcador celular mais estudado em câncer colorretal, na margem ou no centro do tumor está significativamente associada com aumento de sobrevida (ROXBURGH et al. 2012).

O fator de transcrição nuclear B (NFκ-B) e as vias de sinalização que o ativam são a chave da resposta imune inata e adaptativa. O NFκ-B é considerado um importante promotor de tumor endógeno. Células tumorais, células pré-neoplásicas e células inflamatórias são ativadas através do receptor *Toll-like* (TLR) em vias de sinalização mediada por citocinas. Células tumorais podem ainda ser ativadas por resultado autônomo de alterações genéticas de amplificação, mutação ou deleção (COURTOIS e GILMORE 2006). Em células tumorais, células pré-neoplásicas e em células inflamatórias, a NF-κB ativa a expressão de genes que codificam citocinas inflamatórias (IL-1β, IL-6, IL-23 e TNF-α), moléculas de adesão, enzimas para síntese de prostaglandinas (como COX2), óxido nítrico sintase (iNOS) e fatores angiogênicos. Nas células tumorais, a NF-κB possui também a

importante função de promover sobrevivência celular por meio da indução de expressão de genes anti-apoptose, como BCL2, e regular angiogênese e invasão tumoral (KARIN 2006). As vias de sinalização que mediam esta sinalização são alvos estratégicos para novos estudos com agentes quimioterápicos, uma vez que a regulação aberrante de NF- κ B está envolvida em resistência a quimioterapia e radioterapia (BAUD e KARIN 2009).

1.2.1 Marcadores de resposta inflamatória e imunológica sistêmica

A inflamação sistêmica pode ser medida, dentre outras formas, através da contagem total de leucócitos, da relação entre neutrófilos e linfócitos, da Proteína C-reativa (PCR) e do Escore prognóstico de Glasgow. A PCR é primariamente sintetizada nos hepatócitos em resposta a IL-6. Entretanto existem várias evidências de produção extra hepática de PCR, como em macrófagos, tecido adiposo e endotelial ou células da musculatura lisa (OUCHI et al. 2003; VENUGOPAL et al. 2005). A concentração de PCR muda em resposta a infecção, injúria celular e neoplasia. Esta mudança é regulada positivamente por citocinas, como IL-6, IL-8 e TNF- α . A elevação nos níveis séricos de PCR começa em 8 a 12 horas após o início da inflamação em doenças infecciosas e cânceres; tendo picos de concentração em 24 a 48 horas. Eleva-se a medida que o processo inflamatório fica mais intenso, possui meia-vida plasmática de 19 horas e é responsável por amplificar a resposta imune (MARNELL et al. 2005). Estudo em pacientes com câncer colorretal indicou que aqueles com concentrações

aumentadas de PCR sérica têm um pior prognóstico comparado com aqueles em que o nível não se encontra elevado (NIKITEAS et al. 2005). OTAKE et al. (2009) mostraram que esta associação está presente mesmo quando se controla possíveis fatores de confusão, como tabagismo e obesidade. Aumento de PCR associa-se, também, com maior frequência de invasão tumoral local e risco aumentado de recorrência da doença em pacientes com câncer colorretal (NOZOE et al. 1998).

O Escore Prognóstico de Glasgow envolve dois marcadores, a PCR e a albumina combinados. Quando $PCR \leq 10\text{mg/L}$ e $Albumina \geq 35\text{g/dL}$ é classificado como escore zero (0); quando $PCR > 10\text{mg/L}$ é classificado como um (1); quando $albumina < 35\text{g/dL}$ é classificado em escore um (1); quando $PCR > 10\text{mg/L}$ e $albumina < 35\text{g/dL}$ é classificado como dois (2) (MCMILLAN 2013). Este escore é um marcador prognóstico independente em pacientes com câncer colorretal submetidos ou não à cirurgia (MCMILLAN et al. 2007; RICHARDS et al. 2012; MCMILLAN 2013). Em pacientes submetidos a cirurgia eletiva de câncer colorretal o Escore Prognóstico de Glasgow é considerado fator independente de sobrevida livre de doença (ROXBURGH et al. 2011; SUGIMOTO et al. 2012) e sobrevida global (ROXBURGH et al. 2011). Em estudo de MAURÍCIO et al. (2013) o estado nutricional de indivíduos com câncer colorretal, medido através da Avaliação Subjetiva Global (ASG), foi significativamente associado com EPG (MAURÍCIO et al. 2013). O Escore Prognóstico de Glasgow modificado (EPGm) reflete a observação de que hipoalbuminemia sem elevação de PCR é rara e não é associada com baixa sobrevivência, portanto não é mais

classificada como escore 1. O escore fica resumido a: presença de hipoalbuminemia ($<3,5\text{g/dL}$) e aumento de inflamação ($\text{PCR} \geq 10\text{mg/L}$) recebe escore 2; $\text{PCR} \geq 10\text{mg/L}$, independente do valor de albumina, recebe escore 1; quando nenhuma anormalidade esta presente ($\text{PCR} \leq 10\text{mg/L}$ e Albumina $\geq 3,5\text{g/dL}$) recebe escore 0. O EPGm foi validado para uso com pacientes de câncer de reto submetido à cirurgia (MCMILLAN 2013).

A resposta imunológica pode ser medidas através da relação elevada entre linfócito/neutrófilo. CARRUTHERS et al. (2012) observou que a relação maior ou igual a cinco possui valor prognóstico em pacientes sob quimioradioterapia pré-operatória para carcinoma de reto localmente avançado, sendo associada com pior sobrevivência total, tempo de recorrência local e tempo de sobrevida livre de doença (CARRUTHERS et al. 2012). As citocinas também são bons marcadores de resposta inflamatória sistêmica, pois são reguladores chave da resposta imune no câncer colorretal. Podem modular crescimento tumoral e micro desenvolvimento através da mediação de interações entre células do câncer e células do infiltrado inflamatório. As citocinas podem ser agrupadas em citocinas anti-inflamatórias, citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e fatores de crescimento; a classificação em citocina Th1 e Th2 também é importante. Em geral, o tipo Th1 como IL-12, IL-15 e interferon gama ($\text{IFN-}\gamma$), contribuem para reações celulares imunes consideradas essenciais para resposta efetiva contra células tumorais. Citocinas do tipo Th2, como IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 podem suprimir a resposta imune específica contra o tumor. O

desenvolvimento do câncer colorretal é acompanhado da polarização de Th1 para Th2 (CUI e FLORHOLMEN 2008).

1.2.2 Marcadores de resposta inflamatória e imunológica local

A presença de reação inflamatória em célula tumoral ou região peritumoral é um indicativo de resposta imunológica do hospedeiro à infiltração tumoral e apoptose associada ao câncer. A influência desta resposta imune tem valor preditivo, como indicador relevante de prognóstico, sendo o alto grau de inflamação na célula tumoral e região peritumoral associado com maior tempo de sobrevida (KLINTRUP et al. 2005).

Linfócitos T se diferenciam em variedade de subtipos maduros com funções diferentes e complementares. Infiltrado linfocitário tumoral (ILT) pode ser caracterizado pela análise das moléculas em sua superfície celular, usualmente chamadas de CD seguida por um número. Moléculas CD3 estão presentes em todos os linfócitos T, moléculas CD8 determinam células T efetores enquanto CD4 é expresso em linfócitos T *helper*. Em tecido de tumores colorretal, o alto número de células CD3+ foi associado com melhor prognóstico comparado com tecido com raros CD3+ (GALON et al. 2006). JOCHEMS e SCHLOM (2011) verificaram que, em tecido de câncer colorretal, o número de células T CD8+ e a alta relação entre células T CD8+ e CD4+ tem correlação com aumento de sobrevivência, enquanto alto número de células dendríticas maduras prediz curta sobrevida. Meta análise confirma a evidência de que a quantidade e densidade de CD3+, CD8+, CD45RO+ e células FoxP3 com macrófagos associados ao tumor, células

dendríticas e neutrófilos tem relação chave com progressão do câncer e sobrevivência do paciente (ROXBURGH et al. 2012). A análise combinada de células CD8+ mais CD45RO+ em regiões específicas do tumor pode prever recorrência tumoral e sobrevivência em pacientes com câncer colorretal em estágio iniciais (PAGÈS et al. 2009).

1.3 Estado nutricional e câncer de reto

É conhecido que indivíduos com câncer devem fazer avaliação e monitorização do estado nutricional visto que a desnutrição com depleção de compartimentos corporais é frequente e tem impacto negativo sobre a qualidade e o tempo de vida, assim como diminui a tolerância ao tratamento oncológico (ARENDS et al. 2017). Em 1998, ANDREYEV et al. já relataram que pacientes com câncer gastrointestinal, que apresentam perda de peso no momento inicial da quimioterapia, tem pior resultado do tratamento uma vez que toleram baixas doses de quimioterapia, desenvolvem toxicidade mais severa e sintomas que impactam o estado nutricional com maior intensidade.

A radioterapia também apresenta impacto negativo no estado nutricional. Pacientes que recebem radioterapia para câncer de reto com intenção curativa devem ser considerados de risco intermediário na avaliação do estado nutricional. Embora estes pacientes apresentem doença localizada, sem metástases a distancia e, na maioria das vezes, bom estado geral com capacidade funcional preservada, os efeitos locais da radioterapia

nesta região incluem diarreia e má absorção (YEOH et al. 1993). É comum, ao final do tratamento radioterápico de câncer de reto, os pacientes relatarem a presença de diarreia, fadiga e perda de apetite (GUREN et al. 2003). Estudo prospectivo, conduzido com pacientes com câncer de reto, em radioterapia curativa neoadjuvante, verificou que a mesma promove significativa redução ($p=0,002$) na ingestão de energia sem alteração na densidade de nutrientes. Os autores observaram, também, que os pacientes iniciam a terapia em bom estado nutricional e apresentam perda de peso acompanhada de mudança em indicadores nutricionais durante a radioterapia (GUREN et al. 2006).

Após avaliação nutricional de 95 indivíduos com câncer colorretal no momento pré-cirúrgico concluiu-se que 52% destes indivíduos apresentam perda de peso prévia significativa ($>2\%$ na última semana; 5% no último mês; $7,5\%$ nos últimos 3 meses ou 10% nos últimos 6 meses). Houve associação entre a desnutrição pré-operatória e resultados adversos no pós-operatório com aumento do tempo de hospitalização e aumento nas complicações cirúrgicas (GARTH et al. 2010).

A inflamação está envolvida na exacerbação de fatores determinantes do estado nutricional. Alterações metabólicas levam a redução na ingestão alimentar e aumento da demanda energética (ARGILÉS 2005). Desta forma, o processo inflamatório instaurado no câncer, sustentado por mediadores inflamatórios (interleucinas, quimiocinas) promove, frequentemente, desnutrição calórica e proteica (MANTOVANI et al. 2008). Estudo conduzido por RICHARDS et al. (2012), observou significativa relação ($p=0,001$) entre

baixo percentual de musculatura esquelética e elevada resposta inflamatória sistêmica medida pelo escore prognóstico de Glasgow em indivíduos com câncer colorretal primário e operável (RICHARDS et al. 2012).

Um estudo avaliou diferentes instrumentos na avaliação de pacientes com câncer de reto e concluiu que eles identificam diferentes indivíduos em situação de risco ou caquexia; não houve consenso entre os métodos (THORESEN et al. 2013). Dos instrumentos avaliados, o que melhor se associou com predição de sobrevivência foi o de avaliação de caquexia desenvolvido pelo Grupo de Estudo de Caquexia do Câncer, que indica o uso de três critérios diagnósticos (perda de peso >10%, ingestão alimentar < 1500 Kcal e proteína C-reativa > 10mg/L) (THORESEN et al. 2013). Estudo de RAVASCO et al. (2005) avaliou através de avaliação subjetiva global (ASG) pacientes com carcinoma colorretal antes do início da radioterapia e encontrou 38% de desnutrição. BURDEN et al. (2010) utilizando o mesmo instrumento e mesma população, porém em momento pré-operatório detectou que mais de 50% dos indivíduos apresentavam perda de peso e 1/5 destes apresentava desnutrição. Observou também, através de exame de bioimpedância elétrica, que os indivíduos caracterizados como desnutridos apresentavam significante menor percentual de massa livre de gordura, comparado com os indivíduos não desnutridos (BURDEN et al. 2010).

1.3.1 Instrumentos de avaliação do Estado Nutricional

Há na literatura alguns métodos para avaliação do estado nutricional do paciente oncológico, avaliação de risco nutricional e de caquexia - incluindo ou não marcadores de inflamação e sarcopenia. Dentre os instrumentos de avaliação objetiva de pacientes oncológicos, a análise de bioimpedância elétrica é um método bastante utilizado pois é rápido, reproduzível e fácil de ser aplicado a beira do leito. Permite quantificação de percentual de gordura corporal, percentual de massa livre e gordura, ângulo de fase, celularidade total, volume de água intra e extracelular (GUPTA et al. 2004; GUPTA et al. 2006; GUPTA et al. 2008). A Força de preensão das mãos é um teste utilizado como indicador de estado nutricional. É considerado um método prático, fácil de aplicar, mas depende da cooperação do indivíduo (SCHLÜSSEL et al. 2008).

O Índice Prognóstico Nutricional (IPN) foi proposto em 1984 com a finalidade de avaliar condição nutricional pré-operatória e pós-operatória de pacientes com câncer gastrointestinal e correlacionar com complicações pós operatórias (ONODERA et al. 1984). Meta-análise posterior confirma a indicação (SUN et al. 2014).

A Avaliação Subjetiva Global Produzida Pelo Paciente (ASG-PPP) é um método subjetivo de avaliação do estado nutricional desenvolvido e validado para pacientes oncológicos (DETSKY et al. 1984, 1987b; OTTERY 1996; BAUER et al. 2002). Em 2010 a versão em idioma português da ASG-PPP foi validada (GONZALES et al. 2010) e desde então é considerada o método preferencial de avaliação nutricional em pacientes oncológicos

brasileiros (Ministério da Saúde 2015b). É adaptada da ASG, instrumento mundialmente aceito e validado, inclusive para período pré-operatório, com um elevado grau de especificidade e sensibilidade, bem como um alto grau de concordância inter-observador e correlação entre as medidas objetivas e subjetivas (DETSKY et al. 1984, 1987b). Em pacientes oncológicos submetidos a cirurgia gastrointestinal é capaz de prever complicações pós-operatórias (DETSKY et al. 1987a) e em pacientes ambulatoriais submetidos a radioterapia identifica desnutrição e magnitude de mudanças em qualidade de vida (ISENRING et al. 2003). O objetivo do método é não somente facilitar o diagnóstico da desnutrição, mas também possibilitar o prognóstico, identificando pacientes que apresentam maior risco de sofrer complicações associadas ao seu estado nutricional. É um método simples, de baixo custo e não invasivo. A ASG-PPP inclui questionamento adicional a ASG sobre presença de sintomas nutricionais a perda de peso recente, sendo estes componentes preenchidos pelo paciente; a classificação final dos pacientes se dá após avaliação do nutricionista sobre aspectos físicos e requerimentos nutricionais, sendo o diagnóstico final: bem nutrido, moderadamente desnutrido ou gravemente desnutrido (OTTERY 1996). Além da classificação sobre estado de nutrição, a avaliação fornece escore numérico contínuo com finalidade de prover guia para intervenção nutricional.

1.4 Óleo de peixe

1.4.1 Caracterização e fontes alimentares

O óleo de peixe apresenta em sua composição ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa. Os compostos bioativos de interesse, denominados ômega-3, são os ácidos graxos com a primeira instauração (dupla ligação entre carbonos) no terceiro carbono - a contagem é realizada a partir do grupo metil em uma das pontas da cadeia carbônica. Quando possuem 20 carbonos são denominados de eicosapentaenoico (EPA) e com 22 carbonos denominam-se docosahexaenoico (DHA) (COCKBAIN et al. 2012).

Os ácidos graxos EPA e DHA são produzidos primariamente no ecossistema pelas algas. Os peixes consomem algas e então são ricos em EPA e em DHA. A quantidade de ômega-3 contida nos peixes varia de acordo com a espécie, diferenciando-os de acordo com a dieta, a temperatura da água e a estação do ano de forma inter-relacionada (ARTERBURN et al. 2006; CALDER e DECKELBAUM 2008). Os peixes com maior quantidade são: salmão, atum, truta, arenque, cavala, sardinha entre outros (CALDER e DECKELBAUM 2008).

Os humanos têm um mecanismo enzimático que converte o ácido graxo ômega-3 de 18 carbonos (presente nas plantas e essencial ao organismo humano), denominado alfa-linolênico (ALA), em outros ácidos graxos da família ômega-3 de cadeia alongada. A interconversão ocorre primariamente no fígado, no retículo endoplasmático e envolve uma série de

enzimas elongases, que adicionam duas unidades de carbono ao ácido graxo, e enzimas desaturases, que inserem duplas ligações na molécula; a conversão final de ALA à DHA precisa de uma reação de β -oxidação. No entanto, a interconversão destes ácidos graxos é limitada em humanos e pode variar em subgrupos da população - podendo ser considerada insignificante - de modo que a maneira mais efetiva de aumentar um ácido graxo ômega-3 específico é fornecendo-o ao indivíduo (ARTERBURN et al. 2006).

As diferenças individuais quanto a incorporação de ácidos graxos Omega-3 ao organismo humano são acarretadas por diversos fatores como o conteúdo de ácidos graxos ingeridos através da dieta ou suplementos, o polimorfismo de apolipoproteínas e ação da lipase lipoproteica. Estas diferenças individuais podem ser detectadas através de mensuração do nível de DHA em fosfolípidios plasmáticos, através de técnica de cromatografia gasosa (KURATKO e SALEM 2009).

1.4.2 Mecanismos de modulação do microambiente tumoral pela suplementação de ômega-3 de cadeia longa

O perfil lipídico de membranas de células sofre influencia da composição de ácidos graxos da dieta, especialmente dos poli-insaturados. Óleo de peixe dietético, rico em EPA e em DHA, é biologicamente importante uma vez que, após consumo e absorção, EPA e DHA são rapidamente incorporados à fosfolípidios de membranas das células. O mesmo acontece com o ácido graxo araquidônico (AA) da família ômega-6.

A proporção dos diferentes ácidos graxos na membrana celular pode ser rapidamente modificada de acordo com a ingestão destes nutrientes (FABER et al. 2013). São vários os mecanismos de modulação oncológica pelo ômega-3: ele é capaz de atuar na transformação neoplásica modificando crescimento celular e o microambiente inflamatório de diversas formas (TUNCER e BANERJEE 2015).

Os ácidos graxos poliinsaturados AA, EPA e DHA podem ser liberados da célula por ação de fosfolipase A2 e são metabolizados pelas vias de ciclooxigenase (COX), lipooxigenase (LOX) ou citocromo P450 monooxigenase. Quando o AA é metabolizado ocorre produção de prostaglandinas de séries pares, como a prostaglandina E2, potentes agentes pró-inflamatório e associado com iniciação e progressão do câncer colorretal. Quando os ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 de cadeia longa são metabolizados ocorre produção de prostaglandinas, leucotrienos e tromboxanos de series ímpar, considerados menos pró-inflamatórios e associados com propriedades anticâncer. Estes achados foram revisados por SMITH (2005) e confirmaram a capacidade de EPA e DHA em atenuar a inflamação e formação do tumor. A inibição do metabolismo do AA através da substituição por EPA e DHA interfere nos mecanismos de angiogênese e proliferação celular durante o desenvolvimento da carcinogênese colorretal (HYDE e MISSAILIDIS 2009). A oferta de EPA como substrato alternativo ao AA para a COX-2, que acontece na mucosa colorretal durante estágios iniciais da carcinogênese, produz prostaglandinas capazes de inibir a

sinalização em receptor pró-tumorigênico em células humanas (HAWCROFT et al. 2010).

Ácidos graxos EPA e DHA inibem ainda, a produção de citocinas pró-inflamatórias e de moléculas de adesão através da regulação da expressão de genes que ativam receptores nucleares ativados por proliferador de peroxissomos (PPAR) os quais funcionam como regulador de transcrição gênica. Os PPARs quando ativados ligam-se a outros fatores de transcrição, como o NF- κ B e inibem a transcrição de genes relacionados à produção de citocinas e outros mediadores inflamatórios (VARGA et al. 2011). Ácidos graxos EPA e DHA também atuam na síntese de resolvinas e protectinas, estes são mediadores bioativos liberados na fase de resolução da inflamação e comunicam-se célula-célula via biossíntese transcelular controlam o processo endógeno inflamatório. Como funções destacam-se a inibição da ativação e migração de polimorfonucleares e a liberação de citocinas, como IL-6 e TNF- α no exsudato inflamatório, permitindo que os tecidos retomem a homeostase (SERHAN et al. 2008). Outro mecanismo de atividade antineoplásico atribuído ao ômega-3 de cadeia longa é o aumento do estresse oxidativo. Devido alta capacidade de gerar espécies reativas de oxigênio ocorre consumo celular de glutathione – o maior antioxidante celular - e inativação da peroxidase dependente de selênio. A hipótese é que estas alterações celulares induzem a apoptose das células tumorais (CHANG et al. 1998).

Uma vez incorporado à membrana, os ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa podem afetar a estrutura, normalmente rígida, de *rafts*

lipídicos inibindo a ativação de alguns receptores, especialmente os imunológicos. Estes micro domínios celulares são responsáveis pela propagação da sinalização celular e desta forma fica inibida a sinalização leucocitária, especialmente através de receptores de células T. Também ocorre alteração em proliferação e apoptose celular (SHAIKH 2012).

1.4.3 Evidencia de efeito benéfico da suplementação de ômega-3 na modulação da resposta imunológica e inflamatória e tratamento de câncer colorretal

Estudos sobre concentração de ácidos graxos mostra que indivíduos com câncer possuem quantidades de EPA e DHA em fosfolípidios plasmáticos significativamente inferiores aos indivíduos saudáveis e que esta concentração diminui com a progressão da doença; estes achados suportam a recomendação de suplementação durante a terapia oncológica (MURPHY et al. 2012).

A atividade antineoplásica dos ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa da família ômega-3 foi observada em estudos in vitro utilizando-se linhagens celulares de câncer colorretal, através da redução da expressão de COX2, PGE2 e (CALVIELLO et al. 2007) redução da proliferação celular e aumento de apoptose (CLARKE et al. 1999). Estudos com linhagens p53-selvagem (LS-174 e Colo 320) e p53-mutada (HT-29 e Colo 205) mostram ação sinérgica com quimioterápicos. A atividade antineoplásica de DHA associada ao 5-fluoracil (5-FU) ocorre por inibição da expressão de proteínas anti-apoptóticas de maneira independente a

mutação de p53, assim reduz crescimento tumoral (CALVIELLO et al. 2005). Quando em emulsão lipídica, o óleo de peixe também reduziu crescimento tumoral, por aumento de apoptose, de maneira dose e tempo dependente e teve resultados potencializados quando administrado em combinação com 5-FU (JORDAN e STEIN 2003). Em estudo com animais, MUND et al. (2007) alimentaram 3 grupos de ratos com tumor colorretal, o primeiro com ração padrão, o segundo com ração com óleo de coco e o terceiro com ração com óleo de peixe; os autores verificaram que o grupo de animais tratados com óleo de peixe apresentou menor crescimento tumoral, maior percentual de apoptose celular, menor proliferação celular ex vivo e menor expressão de COX2 e PGE2 (MUND et al. 2007).

Foram encontrados quatro estudos clínicos envolvendo uso de suplemento de óleo de peixe junto ao tratamento quimioradioterápico de câncer colorretal (READ et al. 2007; TRABAL et al. 2010; SILVA et al. 2012; MOCELLIN et al. 2013); destes, três são ensaios clínicos randomizados e controlados. O numero de pacientes randomizados variou de 11 a 23, o tempo de suplementação mínimo foi 9 semanas e máximo 12 e a dose de EPA+DHA variou de 600mg a 2g por dia. SILVA et al. (2012) e MOCELLIN et al. (2013) possuem desenho de estudo similares. Utilizaram suplementação de óleo de peixe encapsulado totalizando 600mg de EPA+DHA/dia com objetivo de avaliar efeito da suplementação em marcadores de resposta inflamatória, imunológica e no estado nutricional durante quimioterapia adjuvante. Os autores verificaram diminuição em marcadores de processo inflamatório (PCR e PCR/Albumina) e manutenção

ou melhora do estado nutricional no grupo suplementado, porém não se observou alteração nos marcadores de resposta imunológica (interleucinas) (SILVA et al. 2012; MOCELIN et al. 2013). Os pacientes destes estudos foram seguidos por 3 anos e os autores observaram maior tempo até progressão de doença nos indivíduos que foram suplementados com óleo de peixe durante a quimioterapia (GS=593 dias vs. GC=330 dias; $p=0,004$), mas não houve diferença em sobrevida (CAMARGO et al. 2016). READ et al. (2007) e TRABAL et al. (2010) ofereceram o óleo de peixe incorporado em suplemento nutricional líquido para consumo oral (480ml líquido contendo 2g de EPA) por 12 semanas e verificaram diferença estatística entre os grupos no peso, sendo superior no grupo que consumiu suplemento enriquecido com ômega-3. Não foi verificada alteração em classificação nutricional pela Avaliação Subjetiva Global e em escala de qualidade de vida, apenas em alguns domínios específicos da escala (READ et al. 2007; TRABAL et al. 2010).

Há também um estudo controlado com placebo conduzido no período pré-operatório onde os autores ofereceram o óleo de peixe incorporado em suplemento nutricional líquido para consumo oral (2g de EPA e 1g de DHA/dia) a pacientes com câncer colorretal por período curto de intervenção (7 dias). Foram randomizados 148 pacientes. Houve modulação de resposta inflamatória e imunológica sem impacto em diminuição de complicações cirúrgicas (SORENSEN et al. 2014). Meta-análise recente investigou efeito de ômega-3 em população similar (câncer colorretal) durante curto período de intervenção nutricional perioperatória e observou redução de

complicações infecciosas e tempo de internação pós operatória, no entanto a intervenção administrada é dieta imunomoduladora que contém ômega-3 e devido a presença de outros nutrientes os resultados não devem ser atribuídos ao ômega-3 isoladamente (XIE e CHANG 2016).

Revisão sistemática de estudos randomizados e controlados foi realizada com objetivo de avaliar o efeito da suplementação de óleo de peixe associada a quimioterapia e radioterapia em câncer de todas as localizações (DE AGUIAR PASTORE SILVA et al. 2015). Os autores concluíram que a suplementação de ômega-3 de cadeia longa é capaz de melhorar alguns indicadores de saúde importantes como a preservação de peso e de composição corporal, diminuição em neuropatia periférica e melhora de escores de qualidade de vida sendo estes importantes para continuidade do tratamento (DE AGUIAR PASTORE SILVA et al. 2015). Também já está bem descrito na literatura a ação benéfica da suplementação de EPA e DHA no tratamento de caquexia do câncer (DEWEY et al. 2007), sendo o aumento de EPA e DHA sérico associado com manutenção ou ganho de massa muscular (MURPHY et al. 2012).

Não foram encontrados estudos com pacientes com câncer de reto isoladamente ou durante o tratamento neoadjuvante de câncer de reto.

1.4.4 Recomendação de dose e tempo da suplementação de Omega-3

ARTERBURN et al. (2006), após analisarem a distribuição tecidual e interconversão metabólica dos ácidos graxos poliinsaturados omega-3 no organismo humano, concluíram que a forma mais efetiva de se aumentar um

ácido específico é fornecendo-o ao indivíduo, pois as concentrações teciduais respondem a suplementação de maneira dose dependente. Relatam, ainda, que entre eles, o DHA é o mais abundante nos fosfolipídios de membranas e está presente em todo o corpo humano. As maiores quantidades são observadas no cérebro e na retina. No tecido adiposo encontra-se pequena quantidade de EPA e DHA, sugerindo que o organismo humano possui capacidade limitada de armazenamento destes. Assim indica-se a necessidade de oferta continua (ARTERBURN et al. 2006).

Observa-se, nos estudos clínicos, grande variação entre o tempo de suplementação de EPA e DHA para tratamento de câncer colorretal. A revisão conduzida por COCKBAIN et al. (2012) observou variação de quatro semanas a seis meses. Após esta revisão, FABER et al. (2013) observou em estudo clínico randomizado, controlado, duplo cego com pacientes oncológicos o aumento significativo de EPA e DHA em células brancas e redução de PGE2 após uma semana de suplementação com 3,6g de EPA + DHA (FABER et al. 2013). Em outro estudo com pacientes submetidos a grandes cirurgias abdominais foi verificado a incorporação de EPA e de DHA em mucosa intestinal, fígado e tecido tumoral após cinco dias de suplementação (SENKAL et al. 2005). HILLIER et al. (1991) investigaram qual o período de incorporação máxima em fosfolipídios celulares e apresentaram resultados comparativos para 3, 6 e 9 semanas com suplementação de 3,2g de EPA + 2,2g de DHA por dia, onde observaram incorporação máxima na mucosa do cólon após três semanas de

suplementação. Estudos para tratamento de caquexia tem utilizado comumente 2g de EPA+ DHA ou EPA isolado por dia (FEARON et al. 2006; READ et al. 2007). A *European Society of Parenteral and Enteral Nutrition* (ESPEN) recomendada o consumo de aproximada de 2g de ácidos graxos de cadeia longa por dia para obtenção de benefícios clínicos relacionados ao estado nutricional (ARENDS et al. 2017). Revisão sistemática (2015) observou que em estudos que avaliam uso de ômega-3 durante o tratamento oncológico com quimioterapia e radioterapia há variação de dose ofertada (EPA ou EPA+DHA). Entre os estudos randomizados e controlados incluídos observou-se variação de 600mg a 3,6g por dia (DE AGUIAR PASTORE SILVA et al. 2015). Os autores da revisão elucidam o fato de alguns desfechos secundários (principalmente peso corporal) sofrerem alteração significativa em estudos que utilizaram doses de 600mg (EPA+DHA), mas concordam com recomendações previas de que a dose ideal de 2g de EPA+DHA/ dia deve ser utilizada para o tratamento oncológico, uma vez que os estudos revisados mostraram que esta dose é bem tolerada, não apresenta efeitos colaterais e resultou em melhoria de situações clínicas importantes (neuropatia periférica, qualidade de vida, composição corporal) (DE AGUIAR PASTORE SILVA et al. 2015).

O consumo de até 3g/dia de EPA e DHA é considerado seguro pelo *Food and Drug Administration*-FDA (2005). O FDA orienta os fabricantes de que a inclusão de EPA e de DHA na composição de alimentos, suplementos dietéticos e encapsulados com alegação de saúde seja inferior a 3 gramas/dia (67 FR 8744; 8746; 26/02/2002).

2 JUSTIFICATIVA

Diante da possibilidade de melhorar a resposta terapêutica através da utilização de um suplemento nutricional, que em estudos *in vitro* e em animais apresenta efeito positivo modulando marcadores inflamatórios, imunológicos e nutricionais. Tendo descrito os mecanismos de ação e resultados de estudos experimentais e clínicos, é possível estabelecer perspectivas de que a suplementação de omega-3 de cadeia longa reduza a resposta inflamatória medida pelo Score Prognóstico de Glasgow além de atuar na manutenção do estado nutricional adequado com consequente melhora da qualidade de vida.

Considerando a segurança da prescrição, com ausência de reações adversas mediante o consumo e a prática de suplementação deste nutriente já estabelecida em outros momentos do tratamento oncológico (perioperatório de grandes cirurgias e caquexia do câncer) e outras patologias (doenças cardiovasculares e reumatológicas). Considerando que esta combinação terapêutica de óleo de peixe na neoadjuvância não foi ainda avaliada cientificamente, propõe-se a realização de um estudo que avalie a ação da suplementação diária de quatro gramas de óleo de peixe contendo 2,4 gramas de EPA+DHA (1448mg de EPA e 964mg de DHA) em humanos portadores de adenocarcinoma de reto localmente avançado durante tratamento quimioradioterápico neoadjuvante. Com a seguinte pergunta de partida:

A ingestão diária de 2,4 gramas de EPA+DHA por adultos com adenocarcinoma de reto, concomitante ao tratamento quimioradioterápico neoadjuvante, altera marcadores inflamatórios, imunológicos, hematológicos e o estado nutricional?

Considera-se o estudo relevante e inovador, uma vez que embora a problemática envolvendo a necessidade de melhores resultados da terapia neoadjuvante já tenha sido bastante estudada, a investigação científica ainda não se ateve a esta abordagem nutricional com óleo de peixe. Ao responder o problema de pesquisa os pesquisadores terão contribuído para o conhecimento acerca da terapêutica deste tratamento com foco em melhora de resultados clínicos. Se as hipóteses forem confirmadas, o benefício clínico poderá ser facilmente repassado para todos os indivíduos, pois trata-se de uma intervenção de baixo custo, sem necessidade de internação ou equipamentos médico-hospitalares.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Verificar se o consumo diário de 2,4g de EPA+DHA, durante 13 a 15 semanas compreendidas entre início do tratamento quimioradioterápico neoadjuvante e o tratamento cirúrgico, por indivíduos adultos com adenocarcinoma de reto localmente avançado altera significativamente marcadores de resposta inflamatória, imunológica, hematológica e estado nutricional quando comparado a grupo controle.

3.2 OBJETIVO PRINCIPAL

Verificar se o consumo diário de 2,4g de EPA+DHA, por indivíduos adultos com adenocarcinoma de reto localmente avançado tem efeito sobre a classificação destes indivíduos pelo Escore Prognóstico de Glasgow modificado após tratamento quimioradioterápico neoadjuvante.

3.3 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

1. Avaliar o efeito do consumo diário de 2,4g de EPA+DHA, concomitante ao tratamento neoadjuvante de adenocarcinoma de reto, sobre marcadores de resposta inflamatória, imunológica ou

hematológica (PCR, contagem de linfócito, neutrófilo, hematócrito, hemoglobina e plaquetas, relação PCR/albumina) comparado ao grupo controle.

2. Avaliar o efeito do consumo diário de 2,4g de EPA+DHA, concomitante ao tratamento neoadjuvante de adenocarcinoma de reto sobre o estado nutricional dos indivíduos do grupo intervenção comparado ao grupo controle.
3. Avaliar o efeito do consumo diário de 2,4g de EPA+DHA, concomitante ao tratamento neoadjuvante de adenocarcinoma de reto sobre ingestão alimentar de indivíduos do grupo intervenção comparado com grupo controle.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO

Ensaio clínico, prospectivo, controlado e randomizado/ aleatório. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas (CEP) com Seres Humanos do Hospital A C Camargo no ano de 2013 sob número 1818/2013 (Anexo 1). Devido a dificuldade em obtenção de financiamento foi necessário adiar o início da coleta de dados para o ano de 2015; a mudança de cronograma foi aprovada pelo CEP através do parecer número 954.161 (Anexo 2). O presente estudo está de acordo com Declaração de Helsinki (RICKHAM 1964). Registrado na base de dados ClinicalTrials.gov com o número de identificação: NCT02534389 e plataforma Brasil com registro CAAE:21324613.0.0000.5432.

A aluna foi contemplada com bolsa de doutorado para realização deste projeto em agosto de 2014 (processo 2013/22133-2). O projeto foi contemplado com financiamento do Prêmio Professor Renzo Brentani (Hospital A. C. Camargo) em dezembro de 2014, tendo verba liberada em março de 2015. Para iniciar a coleta de dados em janeiro de 2015 os pesquisadores utilizaram recursos de reserva técnica de bolsa de doutorado da FAPESP.

4.2 AMOSTRA DO ESTUDO

A população do estudo foi composta por todos os pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma de reto médio baixo, com estadio clínico cT3-4 e/ou N(+) no A.C.Camargo Cancer Center.

4.2.1 Cálculo amostral

O tamanho da amostra foi calculado por estatístico para responder o objetivo primário de avaliação da resposta inflamatória, a partir de alteração em graus do Escore Prognóstico de Glasgow modificado (EPGm). Considerou-se a diferença entre o percentual de indivíduos no grupo intervenção versus grupo controle na avaliação do terceiro momento (M3) (aproximadamente nove semanas após início da suplementação). Considerou-se que o Grupo Intervenção apresentará 90% de indivíduos classificados no grau 0 (sem hipoalbuminemia e sem PCR aumentada), sendo esperado 69% no Grupo Controle. O valor de 69% no Grupo Controle foi estimado a partir de valores publicados por ROXBURGH et al. (2009b) em estudo conduzido com pacientes com câncer de reto no pré-operatório. O valor de 90% foi estimado pelos pesquisadores uma vez que não há estudos conduzidos nesta população com esta intervenção dietoterápica. Pesquisadores inferiram que no M3 seria possível observar a menor resposta inflamatória sistêmica dos quatro momentos avaliados pois neste momento os indivíduos estão sem influência de stress da terapia quimioradioterápica e houve tempo de suplementação prolongado

permitindo incorporação tecidual dos ácidos graxos. Para esta diferença esperada, baseado em teste monocaudal com nível de significância de 5%, poder do teste igual a 80% e tamanho do teste de 0,3 (LWANGA E LEMESHOW 1991), o tamanho mínimo estimado para amostra é de 44 pacientes em cada grupo (COHEN 1988). Considerando prováveis perdas de seguimento devido ao planejamento longitudinal, foi estimado incluir 50 pacientes em cada grupo. Baseado em registros institucionais, o tempo de coleta foi estipulado em 18 meses. Para avaliação dos desfechos secundários, nos diferentes momentos, ao utilizar dados dos mesmos 50 pacientes em cada grupo é possível, com poder de teste igual a 80%, detectar diferenças equivalentes a um tamanho de teste de 0,5 (o que indicaria uma grande variabilidade nos dados), também ao nível de significância de 5% e utilizando teste monocaudal.

Com a finalidade de atender a solicitação do comitê de ética foi realizado uma análise interina dos dados após decorrido a randomização de 10 indivíduos em cada grupo. E a partir destes resultados iniciais foi observado que o maior efeito da suplementação sobre o EPG ocorreu no M2 (após quimiorradioterapia). Neste momento 40% dos indivíduos do GC e 92% do GI foram classificados no escore 0. Desta forma o calculo amostral foi refeito baseado em dados reais. Manteve-se teste monocaudal com poder do teste em 80% e nível de significância de 5% e estimou-se como necessário 9 indivíduos em cada grupo. Desta forma os pesquisadores optaram por completar o período estimado de coleta de dados (18 meses)

pois com tamanho maior de amostra é possível aumentar o tamanho do efeito e limitar o tamanho do erro amostral.

4.2.2 Critérios de elegibilidade

Critérios de inclusão: idade superior a 18 anos, ser candidato ao tratamento neoadjuvante segundo protocolo da instituição (Índice de Karnofsky maior que 70%, contagem de leucócitos maior que 3.500/ mm³, neutrófilos maior que 1.500/ mm³ e de plaquetas maior que 100.000/ mm³; creatinina sérica abaixo de 1,5 mg/ dL; dosagem sérica de bilirrubinas dentro do limite da normalidade e de transaminases até duas vezes o valor normal; ausência de sinais de insuficiência cardíaca ou de redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo ao ecocardiograma); aceitar consumir as cápsulas de óleo de peixe conforme orientação e participar das avaliações clínicas mediante assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Critérios de exclusão: ser alérgico a peixe e derivados ou ao suplemento alimentar utilizado, ter sido previamente submetido a qualquer tratamento para o câncer colorretal ou em vigência de outro tratamento oncológico concomitante, diagnóstico de doença inflamatória ou infecciosa crônica, impossibilidade do consumo oral de cápsulas, limitações cognitivas ou físicas para completar o protocolo do estudo.

Os indivíduos aptos a participar do estudo, segundo os critérios estabelecidos, foram convidados e randomizados pelo estatístico através de software em relação 1:1. Para todos foi realizada leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice 1)

4.3 DESENHO DO ESTUDO

Os indivíduos incluídos no estudo foram submetidos a exame de estadiamento que inclui retoscopia com biópsia do tumor e em seguida iniciaram o tratamento neoadjuvante. A radioterapia foi realizada durante cinco semanas até dose total de 5040cGy ou 4500cGy com fracionamento diário de 180 cGy. Aplicada em 4 campos sendo o limite inferior estabelecido pela protuberância isquiática, superior pela transição L5-S1, lateral superior 1cm acima da borda superior do sacro e lateral inferior pela borda posterior da sínfise púbica. A quimioterapia foi realizada concomitante à radioterapia na primeira e na quinta semana. Foi utilizado 5- fluorouracil, $1\text{g}/\text{m}^2/\text{dia}$ em infusão contínua de 120 horas, ou 5-Fluorouracil $350\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$ mais ácido. folínico $20\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$.

Entre quatro e seis semanas após o término da radioterapia, foi realizada nova retoscopia sem biópsia para avaliação da resposta clínica. A cirurgia foi realizada dentro de oito a dez semanas após o término do tratamento neoadjuvante e obedeceu aos princípios clássicos de tratamento oncológico. Resumidamente, a ligadura dos pedículos arterial foi efetuada 1,0cm acima da emergência da artéria mesentérica inferior da aorta e a veia mesentérica inferior ligada na altura do ligamento de Treitz. A excisão total do mesoreto realizado completamente até o assoalho pélvico, mantendo-se a integridade da fáscia própria do reto e com preservação da inervação autonômica pélvica sempre que possível. Nos tumores localmente avançados, que ultrapassem os limites da fáscia própria do reto, foi

realizada a extensão lateral da ressecção, além da fáscia endopélvica, a fim de obter margens radiais negativas. Para os tumores mais distais, manteve-se a margem distal de 1,0cm, considerando-se a medida antes do tratamento neoadjuvante. Foi facultada a via de acesso convencional, laparoscópica ou robótica.

A partir do início do tratamento os indivíduos do grupo intervenção (GI) foram orientados a consumir quatro cápsulas de óleo de peixe diariamente, totalizando 4g de concentrado de lipídeos marinho, sendo 1448mg de EPA e 964mg de DHA (EQUALIV Omega-3 ultra caps, 2015). A capsula apresenta vitamina E associado, como antioxidante. O consumo diário, obtido pelo consumo total de 4 capsulas, é de 60% da necessidade diária estimada pelas *Dietary Recommended Intake* do *Instituto of Medicine* para adultos. O grupo controle (GC) manteve o tratamento padrão. O consumo das cápsulas foi orientado junto das principais refeições – preferencialmente antes – de maneira assim distribuída: uma antes do café da manhã, duas antes do almoço e uma antes do jantar. Todos foram orientados a manter ingesta alimentar habitual. Os indivíduos iniciaram o consumo das cápsulas dois dias antes do início da radioterapia e continuaram até o jejum pré-operatório. A fim de garantir a confiabilidade dos resultados, a ingestão do óleo de peixe foi verificada através da verificação de cápsulas remanescentes, registros de consumo realizado pelos pacientes e a partir da quantificação, por cromatografia gasosa, dos ácidos graxos presentes no sangue. Segundo VAZ et al. (2006) esta verificação reflete de forma adequada o seu conteúdo na ingestão alimentar,

é mais sensível quando verificada através de cromatografia líquida de alta precisão (CLAP), entretanto, devido ao custo, a cromatografia gasosa (CG) é a mais utilizada.

As avaliações incluídas no estudo foram realizadas em quatro momentos. O primeiro (M1) ocorreu antes do início do tratamento neoadjuvante, especificamente no dia do planejamento da radioterapia; o segundo (M2) ocorreu no último dia do tratamento radioterápico; o terceiro (M3) ocorreu aproximadamente quatro semanas após término da radioterapia, no mesmo dia da avaliação de resposta neoadjuvante realizada pelo cirurgião oncológico e o quarto (M4) foi realizado no dia da internação para cirurgia.

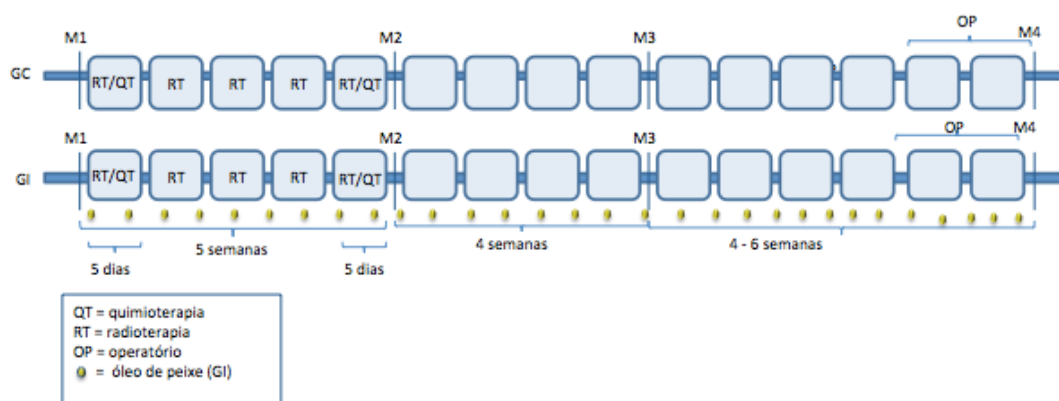


Figura 2 - Desenho do estudo: Suplementação de Óleo de Peixe Associada ao Tratamento Neoadjuvante de Adenocarcinoma de Reto, São Paulo, 2017.

As avaliações foram assim realizadas:

Primeiro momento (M1):

- Para preenchimento de critérios de elegibilidade: exame físico locorregional que incluiu retoscopia com determinação exata da distância entre o limite distal do tumor e a linha pectínea.
- Para estadiamento clínico: ressonância magnética da pelve e tomografia computadorizada do abdômen superior, radiografia simples do tórax e dosagem sérica de antígeno carcinoembrionário (CEA). Foi determinado o Índice de Karnofsky.
- Após a inclusão no estudo: anamnese, exames laboratoriais (hematócrito, contagem de leucócitos, neutrófilos e de plaquetas; creatinina sérica; bilirrubinas e transaminases; albumina, PCR; quantificação do percentual de ácidos graxos EPA e DHA no sangue periférico), avaliação do estado nutricional (avaliação subjetiva global, IMC, percentual de perda de peso, ingestão alimentar), composição corporal (bioimpedância elétrica) e capacidade funcional (dinamômetro).

Segundo momento (M2): Reavaliação clínica e laboratorial (hematócrito, contagem de leucócitos, neutrófilos e de plaquetas; albumina, PCR; quantificação do percentual de ácidos graxos EPA e DHA no sangue periférico), avaliação do estado nutricional (avaliação subjetiva global, IMC, percentual de perda de peso, ingestão alimentar), composição corporal (bioimpedância elétrica) e capacidade funcional (dinamômetro).

Terceiro momento (M3): Realizada avaliação de resposta clínica com retoscopia sem biópsia. Reavaliação clínica e laboratorial (hematócrito, contagem de leucócitos, neutrófilos e de plaquetas; albumina, PCR;

quantificação do percentual de ácidos graxos EPA e DHA no sangue periférico), avaliação do estado nutricional (avaliação subjetiva global, IMC, percentual de perda de peso, ingestão alimentar), composição corporal (bioimpedância elétrica) e capacidade funcional (dinamômetro).

Quarto momento (M4): Avaliação de resposta patológica pela escala de DWORAK junto à peça cirúrgica. Reavaliação clínica e laboratorial (hematócrito, contagem de leucócitos, neutrófilos e de plaquetas; albumina, PCR; quantificação do percentual de ácidos graxos EPA e DHA no sangue periférico), avaliação do estado nutricional (avaliação subjetiva global, IMC, percentual de perda de peso, ingestão alimentar), composição corporal (bioimpedância elétrica) e capacidade funcional (dinamômetro).

4.4 Instrumentos e técnicas de coleta de dados

4.4.1 Avaliação da incorporação celular de EPA e DHA no sangue

Amostras de sangue dos pacientes foram obtidas por punção venosa na região cubital do antebraço utilizando tubos a vácuo. Um tubo contendo aproximadamente 2mL de sangue foram coletadas e armazenados a temperatura de -80°C até a análise.

Os ácidos graxos presentes nas amostras foram determinados por cromatografia a gás, após esterificação descrita por SHIRAI et al. (2005). Em uma amostra de sangue total (300 uL) adicionou-se 1mL de NaOH metanólico a 0,5N. A amostra foi homogeneizada e mantida em banho-maria por 5 min a 60°C. À amostra fria foram adicionados 2mL da mistura de

esterificação BF₃-metanol 14% (trifluoreto de bário em metanol), levemente agitada e levada ao banho-maria por mais 5min. Em seguida, à amostra fria foram adicionados 1mL de isooctano e agitado vigorosamente em seguida foi adicionado 5mL da solução saturada de cloreto de sódio, agitando-se levemente para não emulsionar, após centrifugação a 13 000 xg / 5 min, a fração dos metil ésteres foi extraída na fase superior. Em seguida, a fase superior foi evaporada em atmosfera de nitrogênio e ressuspensa em 500µL de isooctano (grau HPLC) para a determinação dos ácidos graxos por cromatografia a gás. A composição de ácidos graxos foi determinada em um cromatógrafo a gás Agilent 7890, equipado com uma coluna DB23 60m. Foi utilizado o gás hélio como gás de arraste, com fluxo de 1mL/min. A programação de temperatura inicial da coluna foi de 80°C com acréscimo de 5°C/min., até atingir 175°C, em seguida houve um aumento na temperatura em gradiente de 3°C/min. até atingir a temperatura de 230°C permanecendo nesta temperatura por 5min. Quatro misturas de ácidos graxos foram utilizados como padrão (Sigma Chemical Co.: 4-7801; 47085-U; 49453-U e 47885-U) para identificar os picos. Os resultados foram expressos como quantidade do total de ácidos graxos presentes na amostra (g de ácido graxo/L de sangue total). Foram realizadas análises em dois momentos distintos, seguindo mesmos critérios descritos. Os resultados foram expressos como percentual de ácidos graxos totais e como miligrama (mg) de cada ácido graxo / mililitros (mL) de sangue.

4.4.2 Avaliação de marcadores da resposta inflamatória sistêmica e hematológicos

Amostras de sangue dos pacientes foram obtidas por punção venosa na região cubital do antebraço utilizando tubos a vácuo. Em seguida o sangue total foi centrifugado, separado, análises foram realizadas pelo laboratório de análises clínicas localizado no Hospital A. C. Camargo, seguindo metodologias institucionais. Foram dosados: hemograma completo, proteína C-reativa, proteínas totais e frações.

4.4.3 Avaliação nutricional

Composição corporal: Para a avaliação do estado nutricional foram realizadas aferições antropométricas de peso e estatura. Estas aferições foram realizadas com o avaliado descalço, com vestes leves utilizando-se balança eletrônica acoplada a bioimpedância da marca Inbody, com plataforma e capacidade máxima de 180 quilogramas (kg) em escala de 100 gramas (g) (Inbody, R120, Biospace 2013). Altura foi aferida por régua antropométrica de 2 metros (m) (WELMY, São Paulo, Brasil). O indivíduo avaliado posicionou-se em pé na posição ereta, pés afastados à largura do quadril com o peso dividido em ambos os pés, com a cabeça posicionada de forma que a linha de visão seja perpendicular ao corpo (WHO 1995). Com estas medidas foi calculado o Índice de Massa Corporal (IMC) por meio da fórmula $IMC = P/(A)^2$, sendo P = peso (em quilogramas) e A = altura (em metros). Para a classificação do estado nutricional segundo o IMC foram utilizados os pontos de corte recomendados para população adulta (WHO

1998): $IMC < 18,5$ = baixo peso; $18,5 \leq IMC < 25$ = eutrofia; $25 \leq IMC < 30$ = sobrepeso; $IMC \geq 30$ obesidade e para população idosa utilizou-se os seguintes pontos de corte: baixo peso ($IMC < 23 \text{ kg/m}^2$), peso normal ($23 < IMC < 28 \text{ kg/m}^2$), pré-obesidade ($IMC \geq 28 \text{ kg/m}^2$).

Foi realizada avaliação de compartimentos corporais, massa de gordura corporal e massa de músculo corporal, por meio do aparelho de bioimpedância elétrica (InBody R120, Biospace 2013) que permite análise de multifrequência (20 e 100KHz) e tetrapolar com oito eletrodos (dois em cada pé e dois em cada mão) para análise segmentada dos compartimentos corporais. Para a avaliação foi realizado o cadastro dos indivíduos manualmente no software próprio do aparelho, conectado via *bluetooth* a um *notebook*, e incluído informações de altura e idade do indivíduo avaliado. Em seguida foi solicitado para o indivíduo subir no aparelho posicionando corretamente os pés sobre os eletrodos da base e segurar os eletrodos de mão que ficam em uma barra que se destaca da base. Resultado obtido após permanecer em pé sobre o aparelho por 35 segundos. Medidas de massa muscular esquelética e massa muscular apendicular foram transformadas em index pela divisão dos valores obtidos na bioimpedância pela altura ao quadrado (em metros).

Grau de risco nutricional: Avaliação de grau de risco nutricional foi realizada através da aplicação do questionário de Avaliação Subjetiva Global do Estado Nutricional Produzido pelo Próprio Paciente (ASG-PPP) (Apêndice 2) pela pesquisadora principal, que é nutricionista e tem treinamento para aplicação do instrumento pelo Instituto Nacional do Câncer. A avaliação é

composta por uma entrevista curta sobre mudanças recentes no peso, ingestão alimentar, sintomas gastrointestinais e comprometimento físico e por um exame físico. Ao término da avaliação nutricional o paciente foi classificado em A (bem nutrido), B (moderadamente desnutrido) ou C (severamente desnutrido) e em escore numérico.

Índice de Prognóstico Nutricional: Índice de prognóstico Nutricional (IPN) foi calculado através da seguinte fórmula: $10 \times \text{albumina(g/dl)} + 0,005 \times \text{contagem total de linfócitos(mm}^3\text{)}$. IPN ≥ 50 é definido como normal, >45 e <50 como levemente desnutrido, >40 e <45 moderadamente desnutrido e <40 seriamente desnutrido (ONODERA et al. 1984).

Capacidade funcional: Para avaliação de capacidade funcional foi escolhido o instrumento de dinamômetro, um aparelho que mede a força de preensão das mãos. Foi obtido uma medida de força isométrica, que envolve o emprego de força sobre um objeto imóvel. O músculo se contrai, permanecendo sob tensão constante por um curto intervalo de tempo. Foi utilizado o dinamômetro hidráulico para mão Seahan®.

Para avaliação o indivíduo deve estar sentado em uma cadeira com o encosto reto e sem suporte para os braços, ombro aduzido e neutralmente rodado, cotovelo flexionado a 90 graus, antebraço em posição neutral (Figura 3). Foram realizadas três leituras com a mão dominante, e considerada como verdadeira o valor médio entre as 3 medidas. Cada leitura teve tempo de aproximadamente 3 segundos até atingir força máxima e foi

fornecido descanso de no mínimo 1 minuto entre cada leitura (SCHLÜSSEL et al. 2008). Uma vez que não há ponto de corte para a população oncológica, realizou-se comparação de média dos grupos após intervenção nutricional, sem realizar inferência sobre presença ou não de dinapenia na população estudada.

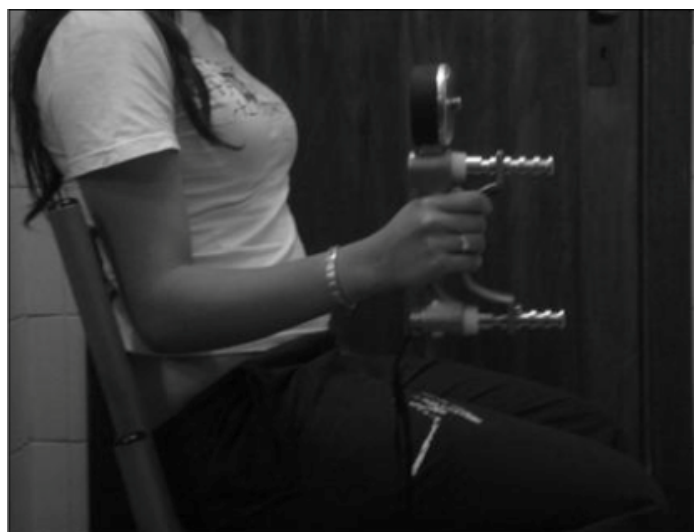


Figura 3 - Posicionamento para medida da Força de Preensão da Mão (Dinamometria).

Ingestão Alimentar: Informações sobre a ingestão atual dos indivíduos foram obtidas através do preenchimento de 1 recordatório alimentar de 24h e 2 registros alimentares de 24 horas em cada momento do estudo. O recordatório foi realizado presencialmente nos encontros de avaliação antropométrica, por nutricionista. O correto preenchimento dos registros foi orientado para o paciente e um cuidador/familiar. Os registros permitem detalhamento de tipo e a quantidade de alimentos e bebidas ingeridas no período de tempo determinado e foi escolhido por não depender de memória, pois o indivíduo anota o que comeu no momento da ingestão (HEBER et al. 2006). Os pesquisadores tiveram o cuidado de obter informações de ingestão alimentar de 1 dia de final de semana e 2 dias de semana. Os registros foram calculados e a média de consumo calórico e proteico por indivíduo adotada como verdadeira.

4.4.4 Avaliação da resposta patológica

A peça cirúrgica submetida a tratamento neoadjuvante foi processada de acordo com o protocolo específico do Departamento de Anatomia Patológica para a avaliação da resposta patológica pós tratamento. Os blocos representativos da área tumoral residual ou pré-existente foram selecionados para a realização da imunohistoquímica e análise do infiltrado inflamatório.

A Avaliação de resposta patológica pós-tratamento neoadjuvante foi graduada considerando a presença de células viáveis de acordo com protocolo do A.C.Camargo Cancer Center.

- Grau 0: Sem regressão. Células viáveis constituem totalidade da lesão.
- Grau 1: Massa tumoral dominante com fibrose e/ou vasculopatia. Células viáveis constituem mais que 50% da lesão.
- Grau 2: Mudanças fibróticas dominantes com poucas células ou grupos tumorais no tecido fibrótico (fácil de encontrar microscopicamente). Células viáveis constituem entre 25 e 50% da lesão.
- Grau 3: Muito poucas (difícil de encontrar microscopicamente) células tumorais no tecido fibroso com ou sem substância mucosa. Células viáveis constituem menos que 25% da lesão.
- Grau 4: Ausência de células tumorais, apenas massa tumoral (regressão ou resposta total)

Foi avaliada a mucosa adjacente relatando número de linfonodos dissecados, presença ou ausência de neoplasia nestes e extravasamento capsular.

Para as análises de imunohistoquímica foram realizadas lâminas coradas por HE. As lâminas foram examinadas ao microscópio óptico comum por um patologista experiente que fez o diagnóstico histopatológico da lesão e quantificação do infiltrado inflamatório peri e intra-tumoral. O diagnóstico histopatológico foi feito de acordo com a Classificação de Tumores de colo e reto da Organização Mundial da Saúde (EDGE et al. 2010).

Para a avaliação da quantidade e tipo de infiltrado inflamatório, foi realizada a pesquisa imunoistoquímica dos seguintes marcadores: CD4, CD8, CD3, CD20, CD4, CD68, CD25. Secções de tecido do material

coletado fixado em parafina foram submetidos a desparafinização e hidratação dos cortes histológicos: três banhos em xilol (5 minutos cada), quatro banhos de álcool, lavagem por cinco minutos em água corrente. Recuperação antigênica na Pascal (Câmara de Pressão) em solução Citrato pH 6,0 à 125°C (30 segundos após atingir 125°C e pressão entre 20 e 25 psi) e lavagem em água corrente por 5 minutos. Bloqueio da atividade da peroxidase endógena: três banhos de cinco minutos cada com Peróxido de Hidrogênio 10 volumes; lavagem em PBS (phosphate-buffered saline); bloqueio de proteínas: 20 minutos com Bloqueador de Proteínas (DAKO). Em seguida foi realizada a incubação com anticorpos primários, por duas horas, à temperatura ambiente em câmara úmida; lavagem em PBS; incubação com anticorpo secundário (Novolink Polímero) por 30 minutos (Ta); lavagem em PBS; incubação com polímero (Novolink Polímero-Novocastra) por 30 minutos (Ta); 11- lavagem em PBS. Posteriormente ocorreu a revelação da reação com cromógeno diaminobenzidine (DAB) cinco minutos (Kit Liquid DAB+ Substrate Chromogen System; Dako Cytomation, Carpinteria, California); lavagem em água corrente; contra coloração com Hematoxilina de Harris por dois minutos; lavagem em água corrente por cinco minutos; desidratação em álcool, xilol e montagem em meio permanente. As laminas foram scaneadas a partir de scaneamento de lâminas pelo scanner 3DHISTEC e analisadas por meio da microscopia digital realizada com o programa Pannoramic Viewer, DensitoQuant. O scanner é composto por duas principais estruturas, sendo a primeira um conjunto de lentes associado a hardware eletromecânico, e o segundo um

computador com janela para captura de imagens e um sistema de processamento das imagens. Cada lâmina corada por imunoistoquímica foi digitalizada e as imagens capturadas. O programa de análise de imagem é capaz de detectar, contar e classificar células baseadas na cor, tamanho e formato. Algumas de suas características são: sensibilidade e acurácia, avaliação em quantidade e com boa reprodutibilidade e as avaliações podem ser arquivadas permanentemente.

4.5 ANÁLISE DOS DADOS

O banco de dados foi construído no software Microsoft Excel e, posteriormente, transferido para o SPSS v.22 (com conferência rigorosa dos valores).

Para a caracterização da amostra foi utilizada estatística descritiva. Foram apresentados os valores de média, desvio padrão, mediana, valores de mínimo e máximo e frequências. O modelo de análise construído para o estudo, com a descrição de todas as variáveis e seus indicadores, esta apresentado no Apêndice 3.

Para a definição do teste estatístico a ser empregado para comparar os valores dos grupos intervenção e controle foi realizado o teste de normalidade de Kolmogorov Smirnov, e nas variáveis em que a distribuição se mostrou normal, a diferença de média entre grupos foi investigada com o Teste-T para amostras independentes. Nas demais, foi utilizado o teste U de Mann-Whitney.

As variáveis categóricas foram analisadas pelo teste de Fisher (amostras pequenas) de acordo com a distribuição de probabilidade das frequências testando a dependência da distribuição com o consumo do suplemento de óleo de peixe.

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

5 RESULTADOS

Durante o período de 01/01/2015 até 30/03/2016 114 indivíduos com adenocarcinoma de reto cT3,4 e/ou N(+) foram atendidos no A.C.Camargo Cancer Center e encaminhados para tratamento neoadjuvante. Destes, 28 foram excluídos por não cumprir com os critérios de elegibilidade do estudo (20 não estavam de acordo com o protocolo institucional para neoadjuvancia, 2 haviam tratado outro câncer colorretal previamente e 6 estavam realizando outro tratamento oncológico concomitantemente) e 30 optaram por realizar o tratamento neoadjuvante em outra instituição. Após a aplicação dos critérios de exclusão e outras perdas, restaram 56 indivíduos, 31 do sexo masculino (55,3%) e 25 do sexo feminino para randomização (Figura 4). Nenhum dos indivíduos convidados a ingressar no estudo negou a participação. No período de 01/04/2016 a 30/06/2016 foram avaliados apenas os indivíduos incluídos previamente no estudo. Um indivíduo ao término do estudo relatou ter consumido óleo de Krill durante o período de tratamento e teve os dados excluídos da análise. Um indivíduo cometeu suicídio entre o período compreendido entre o aceite em participar do estudo e o início da quimiorradioterapia; já havia sido randomizado e recebeu as cápsulas de intervenção. Um indivíduo não foi avaliado no M2 pois houve atraso na consulta da radioterapia e o paciente perderia voo caso ficasse em SP para avaliações, mas seguiu no estudo e foi avaliado nos outros momentos; 1 paciente negou a coleta de sangue no M3 pois referiu “estar

muito fraco”; 1 paciente não foi avaliado no M4 porque mudaram a data cirúrgica (adiantaram um dia) e os pesquisadores não foram comunicados.

O número de indivíduos identificados e o tempo de coleta de dados foi de acordo com o planejado, no entanto, obteve-se perdas maiores do que era esperado. Muitos pacientes encaminhados para neoadjuvância optaram por realizar quimioterapia e radioterapia em outra instituição. Os motivos variaram entre: opção por local mais próximo de casa (uma vez que a radioterapia tem frequência diária mas não depende de internação), não possuir plano de saúde ou o plano não ser aceito para cobertura do tratamento na instituição. As demais perdas amostrais ocorreram de acordo com o estimado. No entanto o efeito da suplementação também foi maior do que o estimado. A partir do número de pacientes randomizados foi calculado o tamanho do efeito (COHEN 1988) em 0,406. Considerando a proporção de indivíduos em escore 0 do EPG no M2 (GC=28% e GI=89%) poder de teste de 95% e nível de significância 5% seria necessário 7 indivíduos em cada grupo (LWANGA e LEMESHOW 1991).

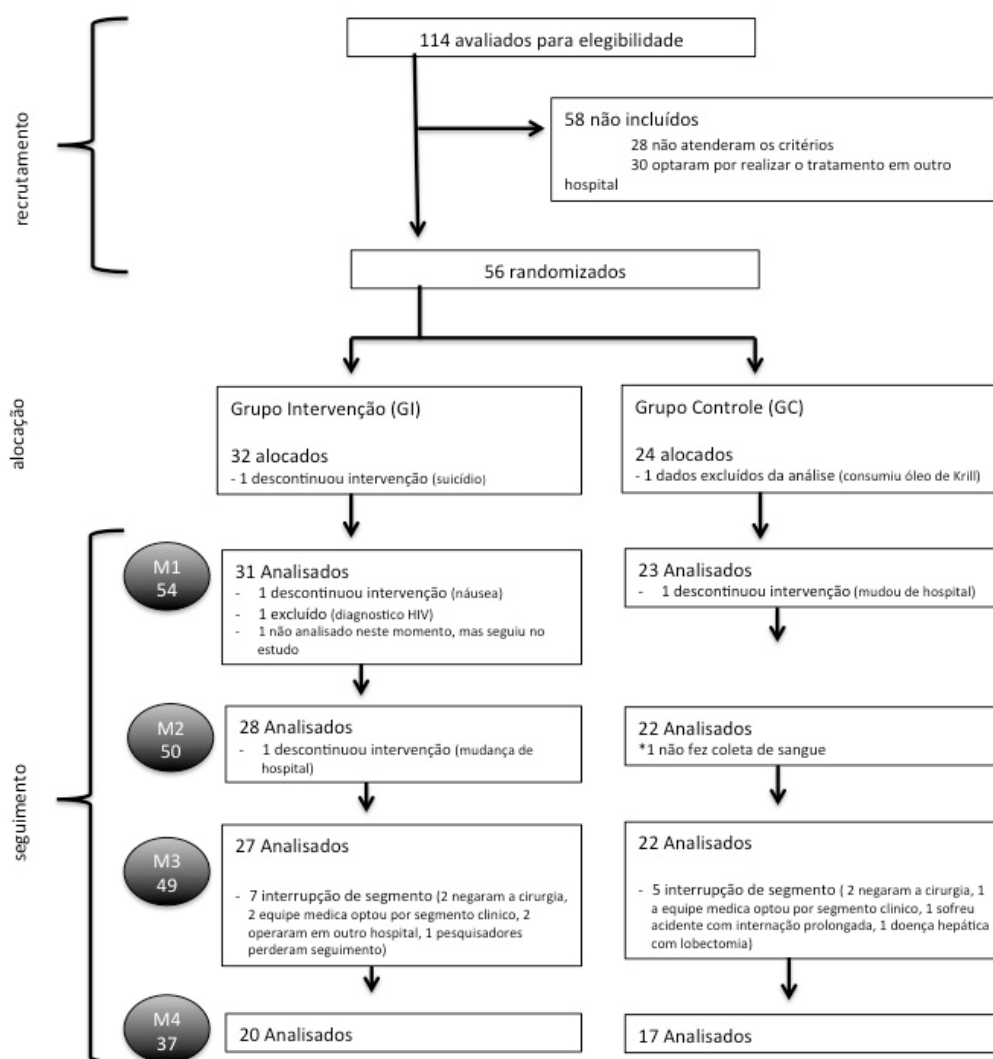


Figura 4 - Fluxograma do estudo: Suplementação de óleo de peixe associada ao tratamento neoadjuvante de adenocarcinoma de reto, São Paulo, 2017.

5.1 Caracterização dos pacientes

Ao diagnóstico (M1) a idade média dos pacientes foi de 61,5 anos e variou de 30 a 86 anos (média GI:62,6 anos; GC:60,6 anos; $P=0,525$) e a

maioria (55,6%) era do gênero feminino, sendo 12 mulheres em cada grupo. A distribuição de acordo com o estadiamento clínico foi: 9,25% cT2N1, 46,29% cT3N1, 29,6% cT3N0, 5,5% cT4N0 e 9,25% cT4N1. Seis pacientes foram submetidos a colostomia prévia ao tratamento, sendo 3 do GI e 4 do GC. O performance status, pela escala Karnofsky (KPS), variou de 70 a 100%: 23,10% dos pacientes foram classificados em KPS 100% e 51,8% dos pacientes em KPS 90%.

A amostra apresentou IMC médio de 26,59Kg/m² (variando entre 18,1 a 49,1 kg/m²). A perda de peso prévia ao diagnóstico foi comum e em média de 4,43% do peso usual nos últimos 6 meses (0-26,4%); apesar disso 58,6% dos pacientes estavam obesos ou com sobrepeso (IMC>25Kg/m² para adultos e >27Kg/m² para idosos) no momento do diagnóstico. No M1 40,7% dos indivíduos estavam bem nutridos de acordo com a Avaliação Subjetiva Global Produzida pelo Paciente (ASG-PPP), 50% adequadamente nutridos de acordo com Índice de Prognóstico Nutricional (IPN) e 68,5% foram classificados no grau mais baixo de inflamação segundo Escore Prognóstico de Glasgow modificado (EPGm).

Não foi observado diferença estatística entre os grupos de estudo no momento 1 em nenhum dos parâmetros avaliados. (Tabela 1: marcadores hematológicos e inflamatórios; Tabela 2: marcadores de composição corporal e dietéticos; Tabela 3: estado nutricional pela ASG-PPP; Tabela 4: graus de resposta inflamatória pelo EPGm).

Tabela 1 - Comparação entre Grupo Controle e Grupo Intervenção de acordo com marcadores de resposta inflamatória sistêmica e hematológica no início do estudo, São Paulo, 2017.

Variável	Grupo de estudo	N	Minimo	Media	Mediana	Maximo	Desvio Padrão	Intervalo interquartil	P
Linfócito (mm ³)	GC	23	881	1902,39	1965	3034	547,28	1021	0,793 *1
	GI	31	729	1861,16	1900	3242	583,86	743	
	Total	54	729	1878,72	1911,5	3242	563,65	878	
Leucócito (mm ³)	GC	23	2910	7626,95	7200	16400	2959,42	3450	0,238 *2
	GI	31	3740	6698,96	6100	10500	2052,07	3470	
	Total	54	2910	7094,22	6695	16400	2496,71	3480	
Neutrófilo (mm ³)	GC	23	1248	4653,17	4228	11640	2400,46	3182	0,564 *2
	GI	31	1683	4117,48	3588	7109	1664,87	2114	
	Total	54	1248	4345,64	3891	11640	2008,05	2692	
Relação neutrófilo/linfócito (mm ³)	GC	23	0,84	2,66	2,42	8,87	1,77	1,63	0,760 *2
	GI	31	0,9	2,40	2,06	6,08	1,24	1,63	
	Total	54	0,84	2,51	2,12	8,87	1,48	1,63	
Proteína C reativa (mg/L)	GC	23	0,2	6,33	6	16,54	4,84	8,7	0,959 *2
	GI	31	0,2	9,30	4,8	80,6	14,97	7,7	
	Total	54	0,2	8,03	5,9	80,6	11,78	8,18	
Proteínas totais (g/dL)	GC	23	5,1	6,87	6,9	7,7	0,56	7,63	0,409 *2
	GI	31	6,1	7,06	7,1	9,3	0,56	3,66	
	Total	54	5,1	6,98	7	9,3	0,56	0,5	
Globulina (g/dL)	GC	23	2,1	2,84	2,8	4,6	0,48	0,6	0,574 *2
	GI	31	2,2	2,96	2,8	7,1	0,82	0,5	
	Total	54	2,1	2,91	2,8	7,1	0,69	0,5	
Albumina (g/dL)	GC	23	3	4,04	4,2	4,8	0,50	0,5	0,888 *1
	GI	31	2,2	4,07	4,1	4,8	0,46	0,5	
	Total	54	2,2	4,05	4,1	4,8	0,47	0,5	
Relação proteína C-reativa/albumina	GC	23	0,05	1,59	1,38	5,17	1,30	2,1	0,861 *2
	GI	31	0,05	2,44	1,04	22,39	4,15	2,48	
	Total	54	0,05	2,08	1,37	22,39	3,26	2,16	
Hematócrito (%)	GC	23	28	40,3	41	47,8	5,83	8,9	0,780 *2
	GI	31	24,2	39,8	40,4	48,8	6,21	9,8	
	Total	54	24,2	40,01	40,6	48,8	6,00	9,3	
Hemoglobina (g/dL)	GC	23	8,6	13,3	13,2	16,5	2,22	2,8	0,944 *1
	GI	31	8,3	13,25	13,5	17,5	2,10	3,5	
	Total	54	8,3	13,27	13,35	17,5	2,13	2,6	
Plaquetas (mm ³)	GC	23	147000	282217	248000	560000	105377	153000	0,401 *2
	GI	31	150000	250097	244000	397000	67494	103000	
	Total	54	147000	263778	247500	560000	86284	124000	
Índice Inflamatório Nutricional	GC	23	37,7	49,93	50,9	60,2	5,83	8,4	0,961 *1
	GI	31	32	50,00	49,68	60,1	5,58	6,93	
	Total	54	32	49,97	50,16	60,2	5,63	7,66	

*1=2-sample t-test; *2=U Mann-Whitney; N indica número de pacientes por grupo; GC=grupo controle; GI=grupo intervenção
mm³= milímetros cúbicos; g/dL = gramas/decilitro; mg/L=miligramas/litro; %= percentual

Tabela 2 - Comparação entre Grupo Controle e Grupo Intervenção de acordo com marcadores dietéticos e nutricionais no início do estudo, São Paulo, 2017.

Variável	Grupo de estudo	N	Mínimo	Media	Mediana	Máximo	Desvio Padrão	Intervalo interquartil	P
Peso (Kg)	GC	23	41,2	67,87	67,9	102,7	15,73	24,7	0,220 *1
	GI	31	50,2	73,20	72,7	106,5	15,48	22,6	
	Total	54	41,2	70,93	68,95	106,5	15,67	24	
Índice de massa corporal (Kg/m ²)	GC	23	18,1	26,02	25,5	39,1	4,58	4,18	0,930 *2
	GI	31	19,4	26,72	25,4	49,1	5,98	7,4	
	Total	54	18,1	26,43	25,45	49,1	5,39	6,8	
Percentual de perda de peso (últimos 6 meses) (%)	GC	23	0	5,62	3,3	26,4	6,44	9,5	0,498 *2
	GI	31	0	4,24	3,13	12,37	4,17	7,88	
	Total	54	0	4,83	3,17	26,4	5,25	9,17	
Massa músculo esquelética (Kg)	GC	23	15,5	25,02	23	36,5	6,40	11,25	0,197 *1
	GI	31	18,6	27,31	28,3	41	5,76	8,17	
	Total	54	15,5	26,37	26,5	41	6,07	10,4	
Índice de massa muscular esquelética (Kg/m ²)	GC	23	6,8	9,46	9,09	13,52	1,51	1,86	0,305 *1
	GI	31	7,09	9,90	10,11	12,12	1,44	2,36	
	Total	54	6,8	9,72	9,86	13,52	1,47	2,31	
Massa muscular apendicular (Kg)	GC	23	10,24	18,25	16,52	27,64	5,31	8,48	0,153 *1
	GI	31	13,02	20,37	21,41	31	4,80	8,26	
	Total	54	10,24	19,5	19,82	31	5,07	9,23	
Índice de massa muscular apendicular (Kg/m ²)	GC	23	4,49	6,87	6,72	10,36	1,33	1,76	0,190 *1
	GI	31	5	7,36	7,72	9,26	1,20	1,69	
	Total	54	4,49	7,16	7,34	10,36	1,26	1,91	
Água corporal total (%)	GC	23	39,45	48,99	49,24	67,17	6,31	9,14	0,202 *1
	GI	31	33,27	50,83	51,21	60,99	6,11	7,99	
	Total	54	33,27	50,07	50,14	67,17	6,2	7,41	
Gordura corporal total (Kg)	GC	23	7,4	22,68	20,2	42	8,35	11,3	0,681 *2
	GI	31	9,7	22,82	20,5	55,7	10,39	13,7	
	Total	54	7,4	22,75	20,2	55,7	9,51	12,4	
Índice de gordura corporal total (Kg/m ²)	GC	23	2,72	8,86	8,26	15,99	3,37	4,77	0,417 *2
	GI	31	3,35	8,53	7,67	27,24	4,65	4,79	
	Total	54	2,72	8,66	7,84	27,24	4,15	4,82	
Força aperto de mão direita (Kg)	GC	23	20	55,81	58	95	19,11	22	0,458 *2
	GI	31	35	63,13	59,5	119	22,89	42	
	Total	54	20	60,03	59	119	21,49	32	
Força do aperto de mão esquerda (Kg)	GC	23	15	50,08	52	77	15,93	21	0,754 *2
	GI	31	25	55,75	45	120	22,75	36,5	
	Total	54	15	53,25	47	120	20,04	26,5	
Avaliação subjetiva global (escore)	GC	23	1	8,56	9	18	5,33	10	0,232 *1
	GI	31	1	7	5,5	15	4,10	7	

Cont/ Tabela 2

Variável	Grupo de estudo	N	Mínimo	Media	Mediana	Máximo	Desvio Padrão	Intervalo interquartil	P
Total Kcal dia / Kg peso atual	Total	54	1	7,67	7	18	4,69	7,5	0,740 *1
	GC	23	23,01	27,19	27	30,97	2,25	3,04	
	GI	31	23,99	27,31	27,01	32,41	1,92	2,81	
Total Kcal dia	Total	54	23,01	27,38	27,02	32,41	2,12	2,96	0,132 *2
	GC	23	1072	1858,53	1680,2	3081,5	472,15	547,4	
	GI	31	1290	1988,46	2014	2802,6	416,25	628,5	
Total proteína dia / kg peso atual	Total	54	1072	1939,29	1876,7	3081	439,84	623,9	0,345 *2
	GC	23	0,79	0,97	0,98	1,07	0,06	0,07	
	GI	31	0,8	0,96	0,96	1,24	0,08	0,08	
Total proteína dia	Total	54	0,79	0,96	0,97	1,24	0,07	0,07	0,170 *1
	GC	23	44	65,7	66,6	89,4	12,27	20,9	
	GI	31	49	70,08	69,45	99	13,61	23,9	
	Total	54	44	68,19	67,1	99	13,03	24,1	

*1=2-sample t-test; *2=U Mann-Whitney; N= numero de pacientes; GC=grupo controle; GI=grupo intervenção mm³= milímetros cúbicos; g/dL = gramas/decilitro; mg/L=miligramas/litro; %= percentual

Tabela 3 - Comparação entre Grupo Controle e Grupo Intervenção de acordo com Classificação do Estado Nutricional pela Avaliação Subjetiva Global Produzida Pelo Paciente no momento do diagnóstico, São Paulo, 2017.

ASG-PPP escore	GC N (%)	GI N (%)	Total N (%)	P
A = BEM NUTRIDO	9 (39,1%)	13 (41,9%)	22 (40,7%)	0,443
B = DESNUTRIÇÃO MODERADA	10 (43,5%)	16 (51,6%)	26 (48,1%)	
C = DESNUTRIÇÃO SEVERA	4 (17,4%)	2 (6,4%)	6 (11,1%)	
Total	23 (100%)	31 (100%)	54 (100%)	

GC=grupo controle; GI=grupo intervenção

Tabela 4 - Comparação entre Grupo Controle e Grupo Intervenção de acordo com classificação no Escore Prognóstico de Glasgow modificado no momento do diagnóstico, São Paulo, 2017.

Glasgow escore M1	GC N (%)	GI N (%)	Total N (%)	P
EPGm 0	14 (60,9%)	23 (74,2%)	37 (68,6%)	0,4425
EPGm 1	8 (34,6%)	8 (25,8%)	16 (29,6%)	
EPGm 2	1 (4,3%)	0 (0%)	1 (1,9%)	
Total	23 (100%)	31 (100%)	54 (100%)	

GC=grupo controle; GI=grupo intervenção

As informações quanto a toxicidade do tratamento neoadjuvante foram coletadas dos prontuários: ocorreram cinco relatos de disúria grau 1 ou 2, sete casos de diarreia grau 1 ou 2, três casos de radiodermite grau 2, três casos de radiodermite grau 3 e 15 relatos de dor perianal sem graduação de intensidade. Durante a neoadjuvancia três pacientes (GC:2;GI:1) (5,35% da amostra) tiveram necessidade de internação devido toxicidade e ocorreu interrupção - por período curto de tempo - do tratamento neoadjuvante.

Este estudo terminou no momento pré operatório, a via cirúrgica foi facultada pelo cirurgião e pelo paciente. Foram realizadas 29 procedimentos de ressecção anterior do reto com anastomose colorretal baixa, destas 11 foram robótica; os demais pacientes (12) foram submetidos a amputação abdominoperineal.

5.2 Ácidos graxos

Foram quantificados os ácidos graxos ômega-3 EPA e DHA presentes no sangue dos pacientes em todos os momentos do estudo. Os resultados estão apresentados na Figura 5 e na Tabela 5. Foram analisados nos 4 momentos de acordo com os grupos do estudo. No M1 não houve diferença estatística entre os grupos de acordo com a concentração dos ácidos graxos (mediana de DHA: GC = 0,054mg/dL, GI = 0,050 mg/dL; $P = 0,175$; média de EPA: GC = 0,000 mg/dL, GI = 0,000 mg/dL; $P = 0,216$). Diferentemente, nos outros momentos do estudo (M2, M3 e M4) as quantidades dos ácidos graxos suplementados, EPA e DHA, foram estatisticamente diferentes entre os grupos ($p < 0,005$) com valores mais altos observados no grupo suplementado. Desta forma foi possível atribuir os resultados à intervenção com omega-3. Observamos que no M4 ocorreu aumento na quantidade de ácidos graxos ômega-3 no grupo controle, embora tenha sido mantida a diferença estatística entre os grupos e os valores de media e mediana maiores no grupo intervenção. Este fato se deve ao uso de suplemento imunomodulador no momento pré-operatório por alguns pacientes.

Tabela 5 - Comparação entre Grupo Controle e Grupo Intervenção de acordo com a quantidade de ácidos graxos presente no sangue nos diferentes momentos do estudo, São Paulo, 2017.

Variável										
Momento do estudo	Grupo	N	Mínimo	Media	Intervalo de confiança	Mediana	Máximo	Desvio Padrão	Intervalo interquartil	P
EPA	GI	31	0,00	0,0061	0,0025; 0,0097	0,0000	0,03	0,00980	0,01	0,216
M1	GC	23	0,00	0,0033	-0,0002; 0,0068	0,0000	0,03	0,00801	0,00	*2
EPA	GI	28	0,00	0,0392	0,0270; 0,0513	0,0300	0,11	0,03135	0,11	<0,000
M2	GC	21	0,00	0,0009	-0,0010; 0,0029	0,0000	0,02	0,00420	0,00	*2
EPA	GI	27	0,00	0,0551	0,0391; 0,0711	0,0400	0,17	0,03874	0,05	<0,000 *2
M3	GC	22	0,00	0,0035	0,0010; 0,0070	0,0000	0,03	0,00762	0,00	
EPA	GI	20	0,00	0,0595	0,0400; 0,0790	0,0500	0,15	0,04505	0,07	<0,000
M4	GC	17	0,00	0,0146	0,0028; 0,0263	0,0000	0,09	0,02285	0,03	*1, *2
DHA	GI	31	0,02	0,0657	0,0533; 0,0782	0,0541	0,18	0,03391	0,03	0,175 *2
M1	GC	23	0,00	0,0533	0,0431; 0,0635	0,0500	0,11	0,02361	0,03	
DHA	GI	28	0,04	0,1030	0,0870; 0,1191	0,0950	0,21	0,04143	0,04	<0,000
M2	GC	22	0,01	0,0489	0,0351; 0,0628	0,0450	0,14	0,02963	0,13	*1, *2
DHA	GI	27	0,04	0,1172	0,0965; 0,1379	0,1000	0,23	0,05018	0,09	<0,000
M3	GC	22	0,01	0,0567	0,0407; 0,0726	0,0500	0,15	0,03502	0,04	*1, *2
DHA	GI	20	0,00	0,1396	0,1077; 0,1714	0,1300	0,27	0,07358	0,11	<0,000
M4	GC	17	0,00	0,0547	0,0339; 0,0755	0,0400	0,15	0,04048	0,05	*1, *2

GC=grupo controle; GI=grupo intervenção; mg/dL= miligrama por mililitro

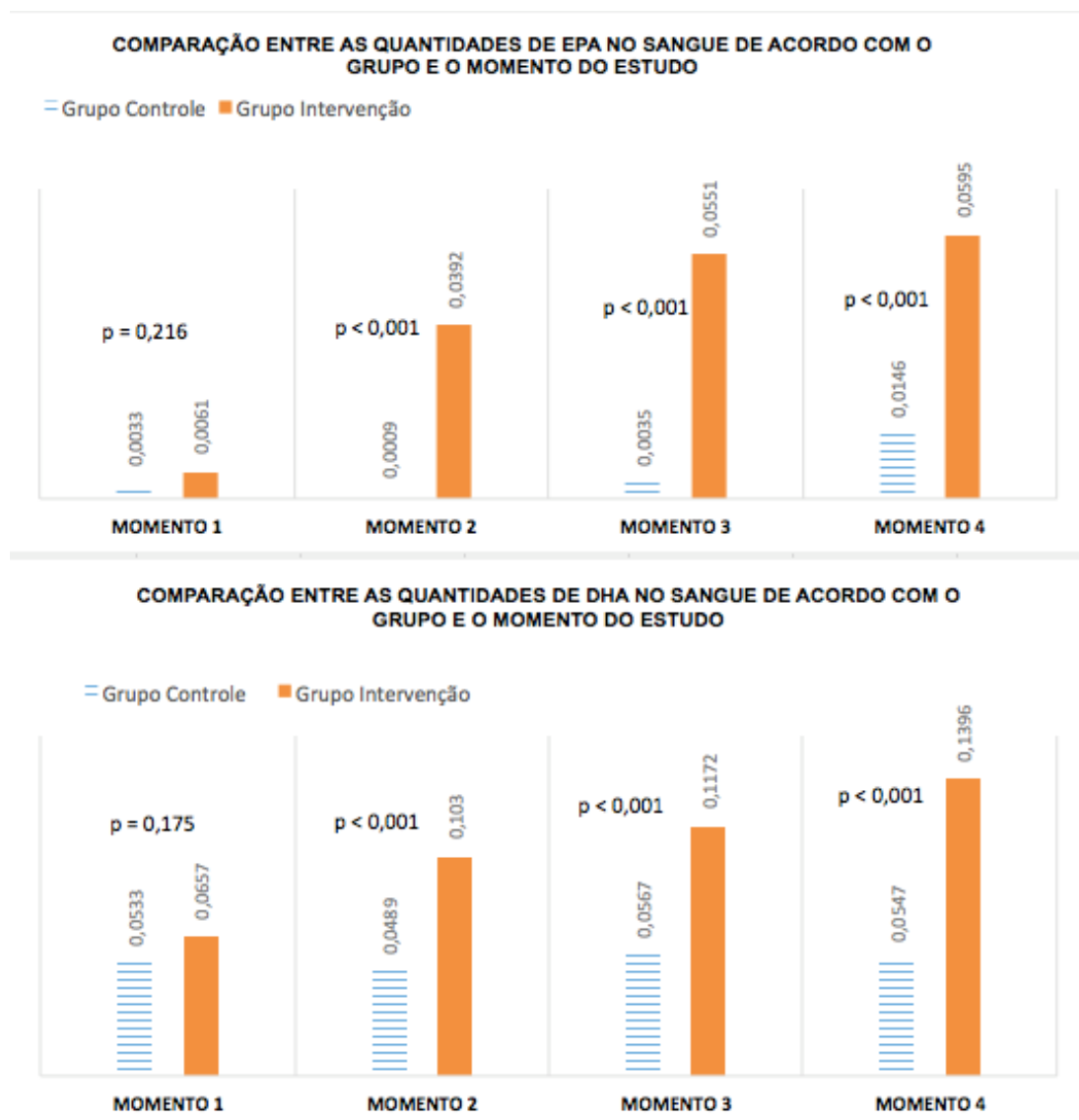


Figura 5 - Comparação entre os grupos quanto as quantidades de ácidos graxos eicosapentaenoico (EPA) e docosaexaenoico (DHA) dosados por cromatografia gasosa em cada momento do estudo.

5.3 INFLAMATÓRIOS E HEMATOLÓGICOS

A frequência e a análise estatística para o marcador Escore Prognóstico de Glasgow modificado (EPGm) estão apresentados nas Tabelas 6 a 8. Há dependência ($p < 0,005$) entre o consumo de óleo de peixe

e a classificação em graus de inflamação sistêmica no M2 e M3, mas não em M4. A maioria dos indivíduos (no M2 83,3% e no M3 85,7%) classificados em EPGm 1 ou 2 (inflamação presente) eram do Grupo Controle. A associação entre o EPGm e consumo de ômega-3 é resultado dos valores diferentes de cada grupo para a PCR (Figura 6). O Grupo Intervenção apresentou valores de média de PCR menores após a quimioradioterapia comparado ao Grupo Controle. A diminuição dos valores deste marcador aconteceu também nos momentos 3 e 4. Foi calculado a variável $\Delta\text{PCR} = \text{PCR momento 1} - \text{PCR momento 4}$ e observado diferença estatisticamente significativas entre os valores do grupo controle versus intervenção ($p=0,036$).

Após a quimioradioterapia (M2) mediana e intervalo interquartil para PCR foram: GI = 2,48mg/L ($\pm 4,08$), GC = 12,95mg/L ($\pm 24,5$) ($P<0,000$); no M3 (4 semanas após a quimioradioterapia) GI = 1,60mg/L ($\pm 3,95$), GC = 5,85mg/L ($\pm 7,62$) ($P=0,003$); no M4 (pré-operatório imediato) GI = 1,08mg/L ($\pm 1,31$), GC = 2,4mg/L ($\pm 4,28$) ($p=0,012$). Esta diferença estatística se mantém mesmo quando calculado a relação PCR/albumina (Figura 7): M2 GI= 0,64 ($\pm 1,03$), GC = 3,19 ($\pm 6,94$) ($P<0,001$); M3 GI = 0,41 ($\pm 0,89$), GC = 1,40 ($\pm 1,95$) ($P=0,003$); M4 GI= 0,27 ($\pm 0,32$), GC= 0,60 ($\pm 0,96$) ($P=0,011$). Entretanto não há diferença entre os grupos de acordo com valores de albumina em cada momento (Figura 8). Estes resultados estão detalhados na Tabela 9.

Tabela 6 - Comparação entre Grupo Controle e Grupo Intervenção de acordo com distribuição no Escore Prognóstico de Glasgow modificado no segundo momento do estudo, São Paulo, 2017.

Glasgow escore M2	GC N (%)	GI N (%)	Total N (%)	P
EPGm 0	6 (28,6%)	25 (89,3%)	31 (63,3%)	<0,001
EPGm 1 e 2	15 (71,4%)	3 (10,71%)	18 (36,7%)	
Total	21 (100%)	28 (100%)	49 (100%)	

EPGm= Escore prognóstico de Glasgow modificado; GC=Grupo Controle; GI= Grupo intervenção; N= número de pacientes; P=resultado do teste estatístico

Tabela 7 - Comparação entre Grupo Controle e Grupo Intervenção de acordo com distribuição no Escore Prognóstico de Glasgow modificado no terceiro momento do estudo, São Paulo, 2017.

Glasgow escore M3	GC N (%)	GI N (%)	Total N (%)	P
EPGm 0	16 (72,7 %)	26 (96,3%)	42 (85,7%)	0,025
EPGm 1 e 2	6 (27,3 %)	1 (3,7%)	7 (14,3%)	
Total	22 (100%)	27 (100%)	49 (100%)	

EPGm= Escore prognóstico de Glasgow modificado; GC=Grupo Controle; GI= Grupo intervenção; N= número de pacientes; P=resultado do teste estatístico

Tabela 8 - Comparação entre Grupo Controle e Grupo Intervenção de acordo com distribuição no Escore Prognóstico de Glasgow modificado no quarto momento do estudo, São Paulo, 2017.

Glasgow escore M4	GC N (%)	GI N (%)	Total N (%)	P
EPGm 0	13 (76,5%)	19 (95%)	32 (86,5%)	0,221
EPGm 1 e 2	4 (23,5%)	1 (5%)	5(13,5%)	
Total	17 (100%)	20(100%)	37 (100%)	

EPGm= Escore prognóstico de Glasgow modificado; GC=Grupo Controle; GI= Grupo intervenção; N= número de pacientes; P=resultado do teste estatístico

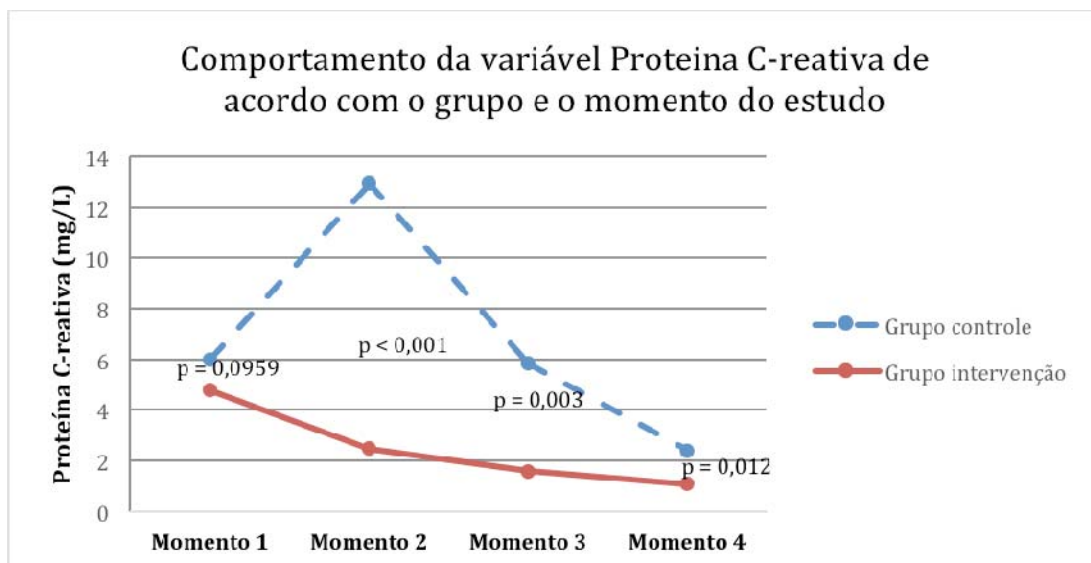


Figura 6 - Comparação entre Grupo Intervenção e Grupo Controle (GI vs. GC) de acordo com a variável Proteína C-reativa nos diferentes momentos do estudo.

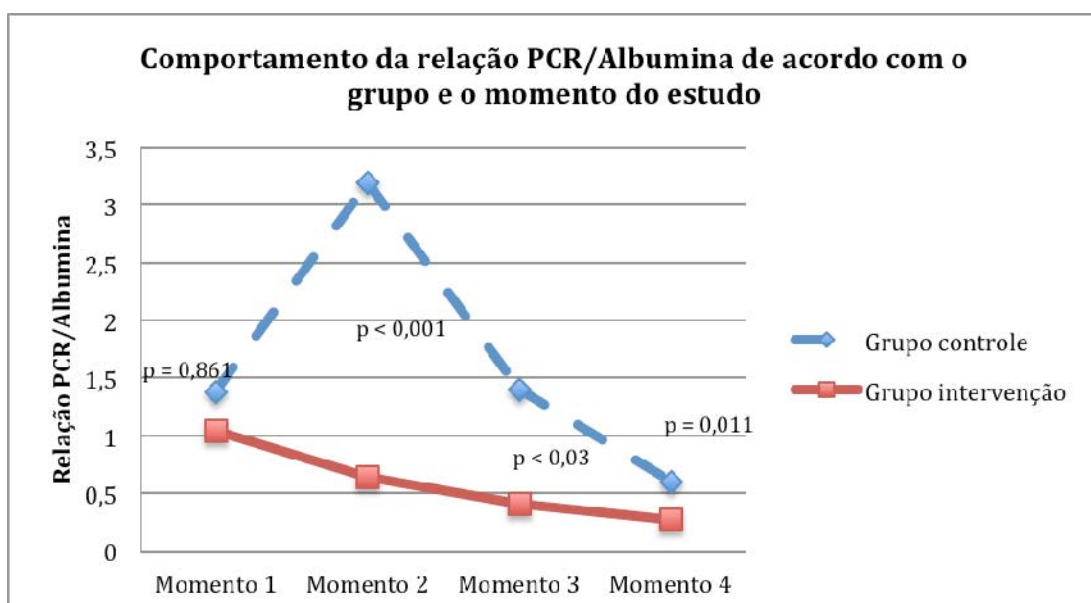


Figura 7 - Comparação entre Grupo Intervenção e Grupo Controle (GI vs. GC) de acordo com a variável Relação Proteína C-reativa/ Albumina nos diferentes momentos do estudo.

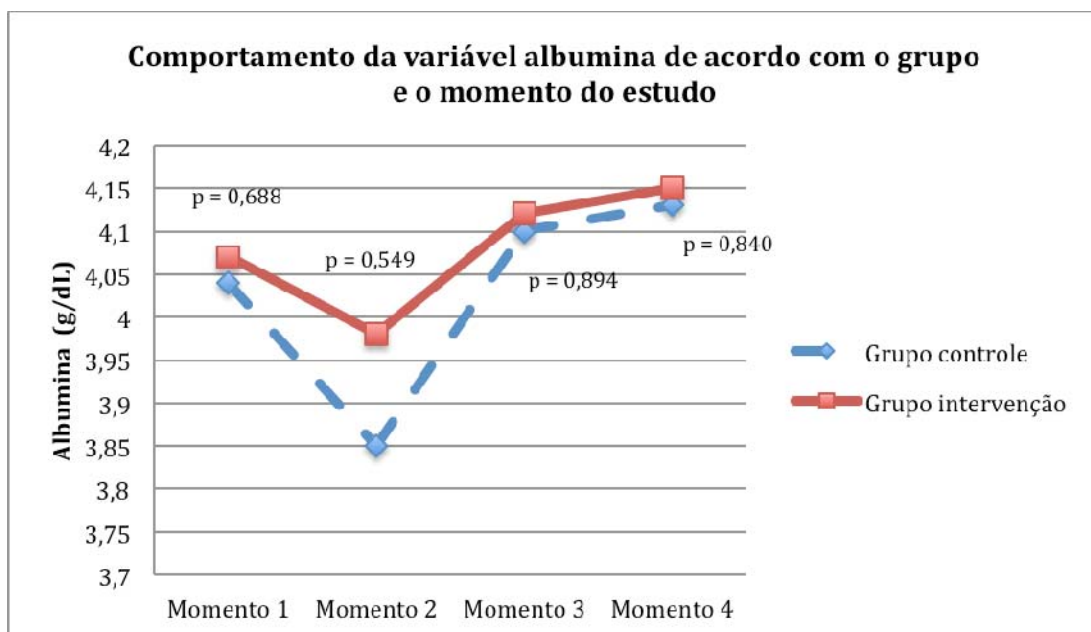


Figura 8 - Comparação entre Grupo Intervenção e Grupo Controle (GI vs. GC) de acordo com a variável Albumina nos diferentes momentos do estudo.

Tabela 9 - Comparação dos resultados de marcadores de inflamação sistêmica entre Grupo Controle e Grupo Intervenção nos diferentes momentos do estudo, São Paulo, 2017.

Variável Momento	Grupo	N	Minimo	Media	Intervalo de confiança	Mediana	Maximo	Desvio padrão	Intervalo interquartil	P
PCR	GI	28	0,10	4,39	1,01; 7,77	2,48	80,60	8,72	4,08	<0,001
M2	GC	22	0,72	21,00	12,19; 29,80	12,95	64,80	19,86	24,50	^{*2}
PCR	GI	27	0,10	2,88	1,60; 4,16	1,60	12,30	3,24	3,95	0,003
M3	GC	22	0,30	10,99	3,08; 18,90	5,85	78,50	17,84	7,62	^{*2}
PCR	GI	20	1,28	1,28	0,71; 1,86	1,08	5,10	1,22	1,31	0,012
M4	GC	17	5,87	5,87	0,95; 10,80	2,40	36,80	9,24	4,28	^{*2}
PCR/alb.	GI	28	0,03	1,14	0,25; 2,03	0,64	12,45	2,29	1,03	<0,001
M2	GC	21	0,20	5,63	3,26; 8,00	3,19	16,20	5,21	6,94	^{*2}
PCR/alb.	GI	27	0,02	0,70	0,37; 1,02	0,41	3,24	0,81	0,89	0,003 ^{*2}
M3	GC	22	0,07	2,85	0,65; 5,05	1,40	22,43	4,96	1,95	
PCR/alb.	GI	20	0,02	0,30	0,17; 0,43	0,27	1,21	0,28	0,32	0,011
M4	GC	17	0,10	1,60	0,04; 3,16	0,60	11,87	2,93	0,96	^{*2}
Albumina	GI	28	3,40	3,96	3,83; 4,06	3,95	4,50	0,30	0,4	0,549
M2	GC	22	2,20	3,85	3,62; 4,08	3,80	4,70	0,50	0,5	^{*2}
Albumina	GI	27	3,50	4,12	3,97; 4,26	4,10	5,00	0,36	0,5	0,894
M3	GC	22	3,50	4,10	3,96; 4,25	4,05	4,70	0,32	0,5	^{*1}
Albumina	GI	20	3,40	4,15	4,02; 4,28	4,20	4,50	0,28	0,3	0,840
M4	GC	17	3,10	4,13	3,90; 4,35	4,10	5,20	0,41	0,3	^{*1}

Gi= grupo intervenção; GC= grupo controle; PCR= proteína C-reativa (mg/L); alb= albumina (g/dL); N= numero de pacientes; P= resultado do teste estatístico; ^{*1}=2-sample t-test; ^{*2}=U Mann-Whitney

Após a quimiorradioterapia (M2) foi observado diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto aos valores de hematócrito e hemoglobina. Valores mais altos de média foi observado no grupo suplementado com óleo de peixe (GI): hematócrito GI (media $\pm$ DP: 36,46% $\pm$ 4,14) e GC (media $\pm$ DP: 34,09% $\pm$ 4,80) ($P = 0,037$); hemoglobina: GI (media $\pm$ DP: 11,93g/dL $\pm$ 1,38) e GC (media $\pm$ DP: 11,12g/dL $\pm$ 1,66) ($P = 0,035$). Nos momentos 3 e 4 não houve diferença estatisticamente significativa entre estes marcadores, porem observa-se que os valores do grupo intervenção mantiveram-se mais altos do que do grupo suplementado; hematócrito: (media $\pm$ DP M3: GC = 36,77 $\pm$ 4,22, GI = 38,11 $\pm$ 3,60, $P = 0,239$; M4: GC = 38,96 $\pm$ 3,77, GI = 39,34 $\pm$ 4,06, $P = 0,776$), e hemoglobina (M3: GC = 12,17 $\pm$ 1,51, GI = 12,42 $\pm$ 1,2, $P = 0,525$; M4: GC = 11,65 $\pm$ 3,80, GI = 13,21 $\pm$ 1,49, $P = 0,101$).

Não foi observado outra diferença estatística entre os grupos de acordo com os demais marcadores bioquímicos analisados. A seguir apresentamos os valores de média e o resultado do teste estatístico (P). Plaquetas: (M2: GC= 232761, GI= 222750, $P=0,678$; M3: GC=250409, GI=234148, $P=0,541$; M4: GC=227881, GI=235150, $P=0,785$), Linfócitos: (M2: GC= 506, GI= 608, $P=0,410$; M3: GC=1005, GI=980, $P=0,826$; M4: GC=885, GI= 967, $P= 0,541$), Leucócitos: (M2: GC= 4074, GI= 3838, $P=0,558$; M3: GC= 5209, GI=5182, $P=0,970$; M4: GC=5003, GI=5005, $P=0,998$), Relação neutrófilo leucócito (RNL): (M2: GC= 7,50, GI= 7,26, $P=0,509$; M3: GC=3,84, GI=3,91, $P=0,985$; M4: GC=4,79, GI=3,85, $P=0,927$).

5.4 NUTRICIONAIS E DIETETICOS

As Tabelas 10, 11 e 12 apresentam a comparação da distribuição dos indivíduos de acordo com classificação do estado nutricional pela ASG-PPP em diferentes momentos. A classificação dos indivíduos nos escores de estado nutricional foi independente do consumo de ômega-3 (M2: P= 0,169, M3: P=0,141, M4: P=0,432). Mas, é possível notar que, pela ASG-PPP a quimioradioterapia implicou em deterioração do estado nutricional em ambos os grupos: no M1 40,1% dos indivíduos estavam bem nutridos e em M2 apenas 28,6%. Quatro semanas depois vários pacientes melhoraram o seu estado nutricional (no M3 77,5% estavam bem nutridos) e no momento pré-cirúrgico melhoraram ainda mais (94,6% estavam bem nutridos).

Tabela 10 - Comparação entre Grupo Controle e Grupo Intervenção de acordo com classificação do estado nutricional pela ASG-PPP no segundo momento do estudo, São Paulo, 2017.

ASG-PPP escore M2	GC N (%)	GI N (%)	Total N (%)	P
A = BEM NUTRIDO	4 (19%)	10 (3,6%)	14 (28,6%)	0,169
B / C = DESNUTRIÇÃO MODERADA OU SEVERA	17 (80,9%)	18 (64,3%)	35 (71,4%)	
Total	21 (100%)	28 (100%)	49 (100%)	

ASG-PPP= Avaliação Subjetiva Global Produzida Pelo Paciente; GC=Grupo Controle; GI= Grupo intervenção; N= número de pacientes; P=resultado do teste estatístico

Tabela 11 - Comparação entre Grupo Controle e Grupo Intervenção de acordo com classificação do estado nutricional pela ASG-PPP no terceiro momento do estudo, São Paulo, 2017.

ASG-PPP escore M3	GC N (%)	GI N (%)	Total N (%)	P
A = BEM NUTRIDO	15 (68,2 %)	23 (85,1%)	38 (77,5%)	0,141
B / C = DESNUTRIÇÃO MODERADA OU SEVERA	7 (31,8 %)	4 (14,8%)	11 (22,44%)	
Total	22 (100%)	27 (100%)	49 (100%)	

ASG-PPP= Avaliação Subjetiva Global Produzida Pelo Paciente; GC=Grupo Controle; GI= Grupo intervenção; N= número de pacientes; P=resultado do teste estatístico

Tabela 12 - Comparação entre Grupo Controle e Grupo Intervenção de acordo com classificação do estado nutricional pela ASG-PPP no quarto momento do estudo, São Paulo, 2017.

ASG-PPP escore M4	GC N (%)	GI N (%)	Total N (%)	P
A = BEM NUTRIDO	15 (88,23 %)	20 (100%)	35 (94,6%)	0,432
B / C = DESNUTRIÇÃO MODERADA OU SEVERA	2 (11,76 %)	0 (%)	2 (5,4%)	
Total	17 (100%)	20 (100%)	37 (100%)	

ASG-PPP= Avaliação Subjetiva Global Produzida Pelo Paciente; GC=Grupo Controle; GI= Grupo intervenção; N= número de pacientes; P=resultado do teste estatístico

A comparação de classificação dos indivíduos por categoria do Índice Prognóstico Nutricional (IPN) mostrou-se independente da suplementação de óleo de peixe no M2 e M3 (M2: P=0,780; M3: P=0,829) mas no M4 houve dependência entre a distribuição nas categorias do IPN e o consumo de óleo de peixe (M4: P= 0,033). Um maior número de pacientes do grupo controle estava em graus avançados de desnutrição no momento pré-operatório (M4): 15% Grupo Intervenção (GI) e 50% dos indivíduos do Grupo controle (GC) estavam nas categorias 3 e 4 (desnutrição moderada a grave).

Segundo as avaliações objetivas de estado nutricional não houve diferença entre os grupos com relação ao peso, IMC e percentual de perda de peso, mas observou-se diferença em composição corporal quanto a massa muscular apendicular e força muscular. Valores de média $\pm$ DP e resultado do teste estatístico (P) estão apresentados a seguir: Peso (M2: GC= 64,6 $\pm$ 14 e GI= 71,9 $\pm$ 15, P= 0,135; M3: GC= 65,3 $\pm$ 14 e GI= 71,9 $\pm$ 16, P= 0,137; M4: GC= 64,6 $\pm$ 14 e GI= 74,3 $\pm$ 15, P= 0,064), IMC (M2: GC= 24,9 $\pm$ 4 e GI= 25,9 $\pm$ 6, P= 0,501; M3: GC= 25,2 $\pm$ 4 e GI= 26,2 $\pm$ 6, P= 0,507; M4: GC= 25,5 $\pm$ 4 e GI= 25,6 $\pm$ 6, P=0,961) e percentual de perda de peso nos últimos 30 dias (M2: GC= 3,63 $\pm$ 3 e GI= 3,08 $\pm$ 2 P= 0,485; M3: GC= 0,92 $\pm$ 2 e GI= 0,62 $\pm$ 1, P=0,488; M4: GC= 0,19 $\pm$ 0,5 e GI= 0,22 $\pm$ 0,4 P=0,875). Sobre a composição corporal os resultados mostram que a maior parte dos compartimentos corporais analisados não se altera estatisticamente ao longo do estudo, são eles: massa gorda total (Kg) (M2: GC= 19,91 $\pm$ 7,1 e GI= 23,15 $\pm$ 10,0, P=0,243; M3: GC= 21,1 $\pm$ 8,2 e GI= 21,47 $\pm$ 10,0, P= 0,899; M4: GC= 19,91 $\pm$ 6 e GI= 22,43 $\pm$ 6,9, P=0,263), índice de massa gorda (kg/m²) (M2: GC= 7,85 $\pm$ 2,88 e GI= 8,67 $\pm$ 4,7, P= 0,491; M3: GC= 8,38 $\pm$ 3,5 e GI= 8,0 $\pm$ 4,5, P= 0,766; M4: GC= 8,06 $\pm$ 2,7 e GI= 8,10 $\pm$ 2,47, P=0,994) e água corporal total (%) (M2: GC= 50,67 $\pm$ 25,19 e GI= 51,58 $\pm$ 6,73, P= 0,608; M3: GC= 50,40 $\pm$ 5,5 e GI= 52,47 $\pm$ 6,4, P= 0,240; M4: GC= 50,46 $\pm$ 5,5 e GI= 51,78 $\pm$ 4,31, P=0,412). No entanto, houve diferença entre os grupos em massa muscular apendicular no M4 - o grupo intervenção apresentou valores de media mais altos. A diferença entre os grupos se manteve inclusive quando normalizado pela estatura. Valores apresentados a seguir:

massa muscular apendicular: (média $\pm$ DP: M2: GC=17,43 $\pm$ 5,26; GI=20,28 $\pm$ 5,28 P= 0,068; M3: GC=17,66 $\pm$ 5,45 e GI=20,74 $\pm$ 5,44, P=0,058; M4: GC= 16,95 $\pm$ 5,75; GI=21,24Kg $\pm$ 5,66; P=0,033); índice de massa muscular apendicular: (média $\pm$ DP: M2: GC= 6,67 $\pm$ 1,26, GI=7,29 $\pm$ 1,25, P=0,096; M3: GC= 6,75 $\pm$ 1,32, GI=7,44 $\pm$ 1,31, P= 0,083; M4: GC= 6,59 $\pm$ 1,28; GI=7,54Kg $\pm$ 1,42; P=0,045). A Figura 9 ilustra o comportamento dos valores de média de acordo com o grupo e o momento do estudo.

A avaliação de força do aperto de mão, por dinamometria, mostrou diferença entre os grupos em todos os momentos após intervenção nutricional. Observamos valores maiores de força no grupo suplementado com ômega-3. No M2 para mão esquerda (média $\pm$ DP: GI = 60Kg $\pm$ 23,73; GC = 47,70Kg $\pm$ 17,75; P=0,044), no M3 para mão direita (média $\pm$ DP: GI = 65,26Kg $\pm$ 25,95; GC= 52,09Kg $\pm$ 18,05; P=0,045), e no M4 para mão esquerda (média $\pm$ DP GI=64,71Kg $\pm$ 25,43; GC= 44,75Kg $\pm$ 14,46; P=0,006).

O valor calórico e proteico consumidos pelos indivíduos foram calculados com ajuda de software, e em seguida divididos pelo peso atual (em quilogramas); desta forma obteve-se valor médio de consumo calórico e do consumo proteico total diário e deste por quilograma de peso atual. A única diferença estatística entre os grupos observada foi no M2 para consumo proteico por quilograma de peso atual (mediana $\pm$ intervalo interquartil: GI=1,01g/kg $\pm$ 0,02; GC= 1,02g/kg $\pm$ 0,03; P=0,016). Os valores para consumo calórico e proteico dividido por quilograma de peso atual em cada momento estão na Tabela 13.

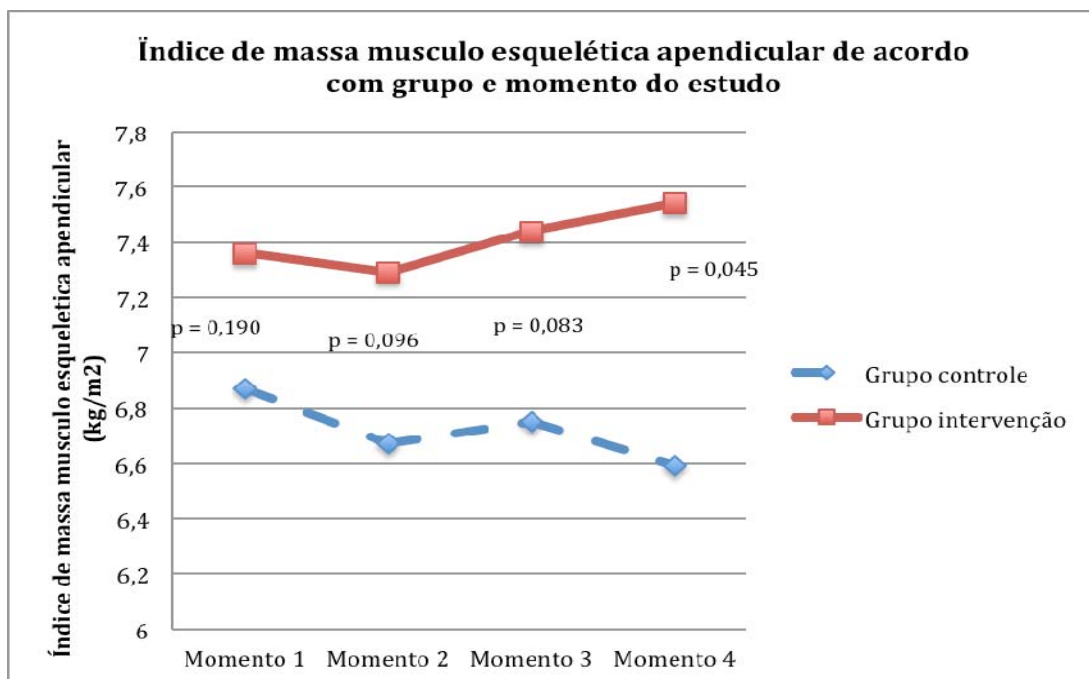


Figura 9 - Comparação entre Grupo Intervenção e Grupo Controle (GI vs. GC) de acordo com a variável índice de massa muscular nos diferentes momentos do estudo.

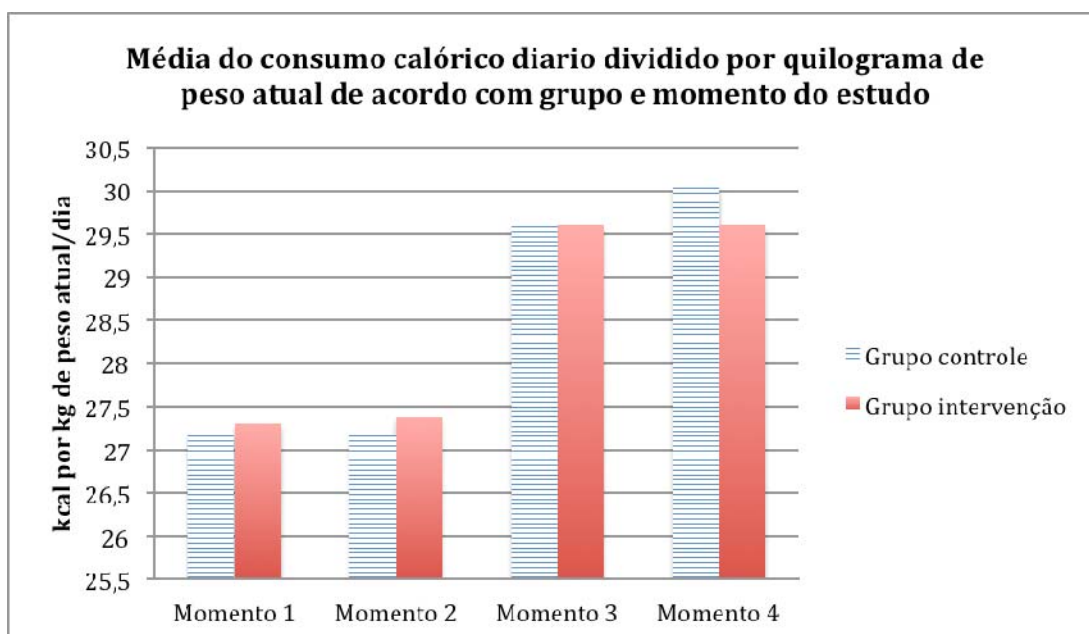


Figura 10 - Comparação entre Grupo Intervenção e Grupo Controle (GI vs. GC) de acordo com o valor médio de consumo calórico total diário de cada grupo nos diferentes momentos do estudo.

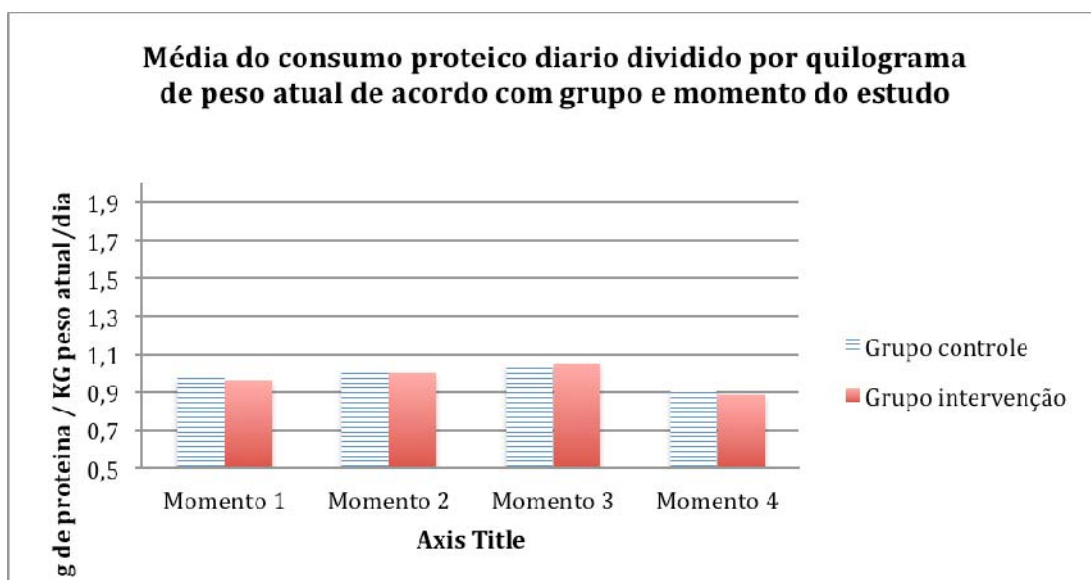


Figura 11 - Comparação entre Grupo Intervenção e Grupo Controle (GI vs. GC) de acordo com o valor médio de consumo proteico total diário de cada grupo nos diferentes momentos do estudo.

Tabela 13 - Comparação entre Grupo Controle e Grupo Intervenção de acordo com a distribuição de valores de ingestão de quilocalorias e de proteínas nos diferentes momentos do estudo, São Paulo, 2017.

Variável Momento	Grupo	N	Mínimo	Media	Mediana	Máximo	Desvio padrão	Intervalo interquartil	p
Total Kcal dia / Kg de peso atual M2	GC	22	23,09	27,16	26,75	32,16	2,79	3,96	0,75
	GI	28	23,52	27,38	26,65	34,58	2,95	2,88	*2
Total proteína dia / kg de peso atual M2	GC	22	0,98	1,02	1,02	1,12	0,03	0,03	0,02
	GI	28	0,88	1,00	1,01	1,14	0,05	0,02	*2
Total Kcal dia / Kg de peso atual M3	GC	22	25,06	29,59	28,62	42,73	3,02	4,83	0,73
	GI	27	23,03	29,60	28,62	42,73	3,95	3,62	*2
Total proteína dia / kg de peso atual M3	GC	22	0,91	1,05	1,03	1,24	0,08	0,11	0,97
	GI	27	0,91	1,05	1,04	1,41	0,11	1,69	*2
Total Kcal dia / Kg de peso atual M4	GC	16	25,87	30,04	29,40	35,03	2,92	4,32	0,68
	GI	21	28,90	29,60	28,90	35,72	2,56	2,35	*2
Total proteína dia / kg de peso atual M4	GC	16	0,65	0,91	0,91	1,13	0,122	0,18	0,70
	GI	21	0,43	0,88	0,86	1,22	0,179	0,27	*1

Kcal= quilocalorias; KG= quilogramas; GI= grupo intervenção; GC= grupo controle; N= numero de pacientes; P= resultado do teste estatístico; *1=2-sample t-test; *2=U Mann-Whitney; M2= segundo momento; M3=terceiro momento; M4=quarto momento.

5.5 Resposta patológica

Dos 37 pacientes operados, onze pacientes tiveram resposta patológica completa (6 do GI e 5 do GC), doze apresentaram entre 1 e 24% de células viáveis na peça, oito entre 25 e 50% e quatro acima de 50% de células viáveis. Houve ainda dois carcinomas in situ (1 no GI e 1 no GC); como estes não são classificados como fatores que afetam o prognóstico do paciente, a resposta patológica não é graduada mas acredita-se que houve uma boa resposta no componente invasivo.

A presença de infiltrado inflamatório na peça foi avaliada por patologista de maneira global: 55,5% dos pacientes do GI e 76,9% do GC tiveram quantidade ausente ou leve. A avaliação também foi realizada especificamente para cada subtipo de célula T após as lamina serem escaneadas, e os resultados estão apresentados na Figura 12. Os dados foram apresentados por número de pacientes. Baseado na avaliação de resposta patológica à terapia neoadjuvante graduada de acordo com quantidade de células viáveis na peça cirúrgica e através da presença e intensidade de células T presentes no infiltrado linfocitário não foi observado diferença entre os grupos de estudo ($p > 0,05$), porém a amostra não tem poder estatístico para demonstrar eventual diferença neste desfecho.

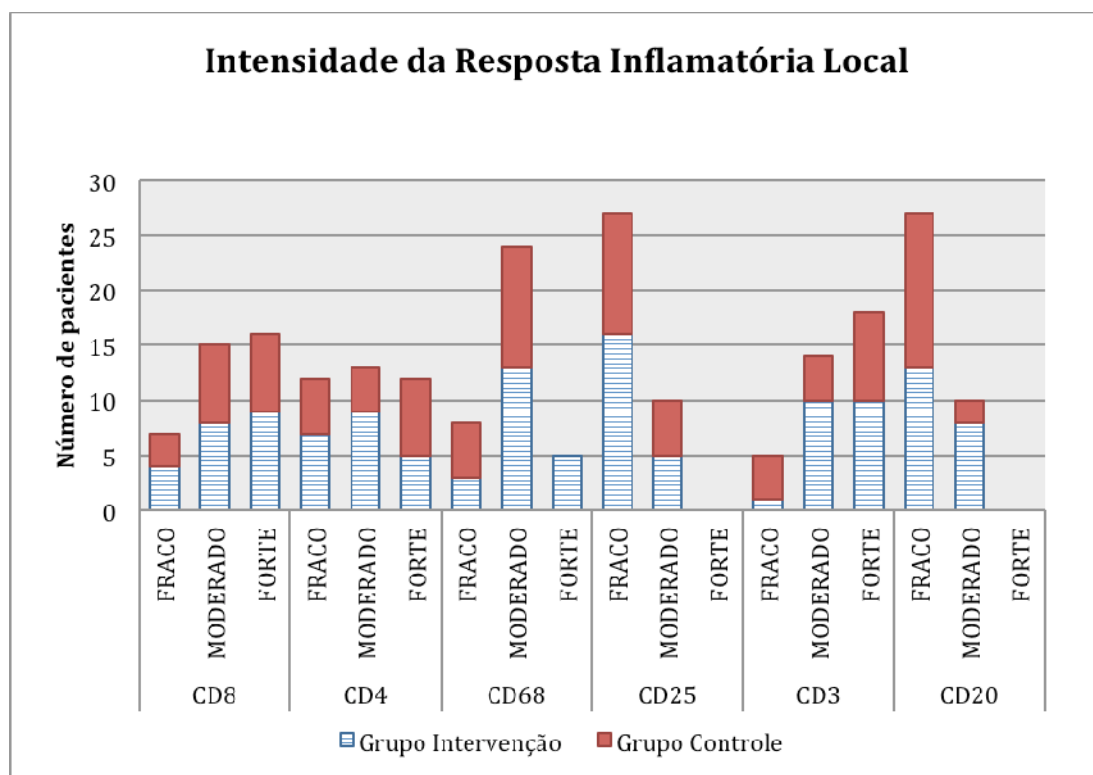


Figura 12 – Número de pacientes distribuídos de acordo o grupo de estudo (GI e GC) e a intensidade dos diferentes linfócitos presentes no infiltrado linfocitário tumoral da peça cirúrgica após neoadjuvância de reto.

6 DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo respondem o objetivo principal da investigação e confirmam a hipótese de que a suplementação de óleo de peixe em pacientes com câncer de reto localmente avançado, durante período de neoadjuvância, reduz a inflamação sistêmica. Este resultado foi observado pela diferença estatisticamente significativa entre os grupos no Escore Prognóstico de Glasgow, PCR e PCR/albumina. A diferença entre os grupos, para o marcador PCR, ocorreu desde o M2, o que nos leva a inferir que o grupo suplementado desde o início da terapia neoadjuvante esteve exposto em menor intensidade às complicações associadas a inflamação exacerbada no câncer. O estudo mostrou que a suplementação de óleo de peixe protegeu contra a deterioração do estado nutricional, uma vez que no M4 o grupo controle desenvolveu diminuição de massa e força muscular quando comparado ao grupo intervenção, mesmo sem ter existido diferença quanto à ingestão alimentar.

Embora o efeito da suplementação de EPA e DHA nesta população específica (câncer de reto) ainda não tenha sido investigada, estudos com populações e/ou terapia similares também observaram menor inflamação sistêmica nos indivíduos suplementados com óleo de peixe. Este comportamento foi observado em estudos com pacientes em tratamento adjuvante para câncer colorretal (SILVA et al. 2012; MOCELLIN et al. 2013; MOCELLIN et al. 2016) ou durante quimioterapia e radioterapia independente da localização tumoral (DE AGUIAR PASTORE SILVA et al.

2014).

A suplementação com óleo de peixe, rico em EPA e DHA, alterou a classificação dos indivíduos no Escore Prognóstico de Glasgow. Menor número de indivíduos foram classificados em altos escores do Escore Prognóstico de Glasgow no grupo suplementado. Este resultado é relevante cientificamente e possui importância clínica. Já está estabelecido na literatura que ao manter-se em escores mais baixos do EPGm, os indivíduos tem menor probabilidade de desenvolver infecção sistêmica (MOYES et al. 2009) e apresentam maior sobrevida após o tratamento cirúrgico. (ISHIZUKA et al. 2012; ROXBURGH et al. 2009a).

Os valores da PCR se mantiveram estatisticamente diferente entre os grupos (GC e GI) durante todo o período de estudo. Ocorreu aumento deste marcador no grupo controle durante a quimiorradioterapia e diminuição em ambos os grupos após o término do tratamento (Figura 6). Foi em decorrência da diminuição dos valores de PCR em ambos os grupos que a classificação pelo EPGm no momento pré-operatório imediato (M4) ficou estatisticamente igual entre os grupos controle e intervenção.

Em pacientes com câncer colorretal, a presença de inflamação sistêmica exacerbada é reconhecida como precursor de progressiva e involuntária perda de peso, aumento de catabolismo muscular e está independentemente associada com aumento de toxicidade do tratamento quimiorradioterápico e com redução de qualidade de vida (BERSTAD et al. 2013; ARENDS et al. 2017). No presente estudo foi observado diferença estatisticamente significativa entre os grupos de estudo tanto em marcadores de inflamação quanto em massa e força muscular. O GC apresentou valores

maiores de PCR e menores de massa muscular esquelética apendicular, índice de massa muscular esquelética apendicular e força de aperto de mão do que o GI. De forma similar, estudo de Richards mostrou relação significativa entre menor massa muscular esquelética e elevada resposta inflamatória sistêmica medida pelo Escore Prognóstico de Glasgow em pacientes de câncer colorretal cirúrgicos (RICHARDS et al. 2012).

É possível inferir que no presente estudo a suplementação de EPA e DHA contribui para a prevenção do desenvolvimento de sarcopenia nesta população, pois esta é caracterizada por diminuição de massa e força ou função muscular (CRUZ-JANTOFT et al. 2010). No M4 ocorreu diferença estatística entre os grupos em massa muscular apendicular, índice de massa muscular e força muscular. Este, portanto, é outro resultado relevante do estudo, pois é conhecido que a presença de sarcopenia aumenta a resposta inflamatória à cirurgia em câncer colorretal (REISINGER et al. 2015) e é fator prognóstico negativo após a ressecção colorretal (MIYAMOTO et al. 2015).

O IPN avaliado no pré-operatório é considerado parâmetro simples e efetivo para estimar condição nutricional pré-operatória do paciente, prever complicações e prognóstico (ONODERA et al. 1984; SUN et al. 2014). Neste estudo o IPN, no M4, mostrou-se influenciado pelo consumo de EPA e DHA e sugere que pacientes do GI tem melhor prognóstico. Embora os pacientes não tenham sido avaliados no momento pós operatório, pois a última coleta de dados (M4) ocorreu no momento pré-operatório imediato, ao avaliar a resposta patológica observamos que 30% dos pacientes operados tiveram resposta patológica completa. Isso implica que 70% dos pacientes

continuaram (após M4) em tratamento oncológico. Segundo ARENDS et al. (2017) melhor resposta terapêutica é observada em indivíduos com bom estado nutricional, especialmente quando ocorre manutenção de massa muscular; desta forma a suplementação de EPA e DHA na neoadjuvância ao preservar a massa muscular pode contribuir para melhor resposta da quimioterapia adjuvante.

A classificação dos pacientes de acordo com Avaliação Subjetiva Produzida Pelo Paciente não foi diferente entre os grupos GI e GC em nenhum dos momentos avaliados. Provavelmente porque esta suplementação (EPA e DHA) não age em sintomatologia como dor ou sintomas gastrointestinais (pontuados na ASG-PPP) e porque alterações de composição nutricional são difíceis de avaliar subjetivamente em indivíduos obesos ou com sobrepeso, e estes compunham mais de 50% dos indivíduos randomizados. Então, embora a ASG-PPP seja o instrumento recomendado para avaliação de estado nutricional de indivíduos oncológicos (READ et al. 2005), no nosso estudo este instrumento não foi capaz de mensurar a totalidade da deterioração de estado nutricional causado pelo aumento da inflamação sistêmica observada no GC. Nem mesmo no M2 (após quimioradioterapia), quando mais sintomas gastrointestinais são esperados. Desta forma observamos que para acompanhamento nutricional de indivíduos com adenocarcinoma de reto localmente avançado o instrumento deve ser associado com medidas objetivas, como análises bioquímicas e de compartimentos corporais.

A recomendação atual de consumo calórico para pacientes oncológicos em quimioterapia ou radioterapia é de 25 a 30Kcal por Kg de

peso atual por dia para manutenção de peso e de 35Kcal por Kg de peso atual por dia para promover ganho de peso (ARENDS et al. 2017). O consumo proteico recomendado é de mais de 1g por kg de peso atual por dia e, se possível maior que 1,5g por Kg peso atual por dia (ARENDS et al. 2017). No presente estudo a ingestão calórica diária dos indivíduos foi adequada e similar em ambos os grupos e em todos os momentos (Tabela 13); a ingestão calórica media variou entre 27,16 e 30,04Kcal por Kg. A ingestão proteica média, no entanto, foi abaixo das recomendações nutricionais em ambos os grupos. O consumo proteico médio variou entre 0,88 e 1,05g/kg por dia e nenhum indivíduo atingiu a recomendação diária de 1,5g/kg de peso atual. O M4 foi o momento onde os indivíduos consumiram a menor quantidade de proteína por dia (média: GC=0,91g/kg; GI=0,88g/kg); isso aconteceu, provavelmente, em decorrência da realização de dieta pré-operatória. Como não ocorreu diferença estatisticamente significativa entre os grupos com relação ao consumo proteico no M3 e M4 e a diferença no M2 não é clinicamente relevante, acredita-se que a depleção de massa muscular no GC pode ser atribuída à presença de maior inflamação sistêmica.

A análise dos dados hematológicos mostrou que, de acordo com o esperado, os pacientes desenvolveram anemia (<120g/L) durante a quimiorradioterapia, mas esta situação foi mais pronunciada no GC (diferença entre valor final-inicial: GC=2,18 e GI=1,32). Anemia é provavelmente explicada pela perda de sangue induzida pelo tumor e pelo aumento de inflamação e citocinas (WEISS e GOODNOUGH 2005). O GI teve valores mais altos de hematócrito (P=0,037) e hemoglobina (P=0,035)

do que o GC após a quimiorradioterapia. Esta diferença observada é clinicamente relevante uma vez que estudo preliminar concluiu que pacientes com adenocarcinoma de reto localmente avançado e que são anêmicos tem pior resposta terapêutica, com menor grau de regressão tumoral e aumento de mortalidade quando comparados aos não anêmicos (MCGRANE et al. 2017). Meta análise recente concluiu que a presença de anemia no momento pré-operatório em pacientes com câncer de reto é associada com diminuição de sobrevida global e livre de doença (WILSON et al. 2017). O menor tempo de sobrevida é provavelmente decorrente da resposta a hipóxia (WEISS e GOODNOUGH 2005).

O estudo foi conduzido em concordância com o período de coleta de dados estipulado no projeto de pesquisa e aprovado pelo comitê de ética, 18 meses. Mas consideramos importante evidenciar que a diferença entre os grupos quanto a PCR foi mais expressiva do que estimada inicialmente e foi observada com número de pacientes inferior ao estipulado no cálculo amostral. Já para as análises de interferência do óleo de peixe em graus de resposta patológica e infiltrado linfocitário tumoral o número de pacientes randomizados neste período não teve poder estatístico. Novo calculo amostral foi realizado com objetivo de responder diferentes desfechos e o estudo esta tendo continuidade (há outros pesquisadores envolvidos) e futuramente o grupo de estudo poderá divulgar conclusões acerca deste desfecho.

Este estudo apresentou alguns cuidados metodológicos importantes que merecem ser elucidados. Houve um rígido critério para seleção da amostra, os pacientes apresentam o mesmo tipo celular, localização tumoral

e estadiamento de doença, e foram submetidos ao mesmo protocolo de tratamento. Todos os parâmetros foram avaliados de forma longitudinal em 4 momentos. Houve preocupação em quantificar a absorção dos ácidos graxos EPA e DHA suplementados e, ao obter diferença entre os grupos, com maior quantidade destes ácidos graxos no GI, os pesquisadores observam que houve real aderência ao protocolo do estudo mesmo sabendo que as cápsulas utilizadas são de fácil acesso da população (não necessitam de prescrição médica/nutricional). Os pesquisadores desconhecem outro estudo com esta intervenção (óleo de peixe encapsulado) em população oncológica que tenha seguido estes rígidos critérios, embora revisões e guias de recomendações (CALDER e DECKELBAUM 2008; DE AGUIAR PASTORE SILVA et al. 2015; ARENDS et al. 2017) já tenham direcionados para importância de conduzir os estudos desta forma.

Como continuidade ao estudo sugerimos manter o acompanhamento longitudinal dos indivíduos a fim de verificar se a intervenção nutricional com modulação de estado inflamatório sistêmico é suficiente para promover impacto em taxa de resposta, recidiva e sobrevida, conforme sugerido por outros autores, e, desta forma, verificar se realmente há relevância clínica com o protocolo de suplementação instituído neste estudo.

7 CONCLUSÃO

A ingestão de 2,4g de EPA+DHA por dia, através do consumo oral de capsulas de óleo de peixe, realizado por indivíduos adultos com adenocarcinoma de reto localmente avançado durante a quimiorradioterapia neoadjuvante promoveu diferença entre o grupo suplementado e o grupo controle ao reduzir a resposta inflamatória sistêmica medida por EPGm ($P<0,001$), PCR ($P<0,001$) e PCR/Albumina ($P<0,001$), atenuar a queda dos valores de hematócrito ($P=0,037$) e de hemoglobina ($P=0,035$) e preservar a força muscular medida pela dinamometria ($P=0,044$) quando avaliados imediatamente após a realização das 5 semanas de tratamento.

Não houve diferença entre classificação do estado nutricional dos indivíduos avaliação do por IMC e/ou ASG-PPP em nenhum dos momentos do estudo. O impacto da intervenção nos marcadores de resposta inflamatória sistêmica foi sustentado durante todo o período de tratamento (13 a 15 semanas). Apenas no momento pré-operatório (M4) observou-se diferença entre os grupos de acordo com a composição corporal, mais especificamente na medida de massa muscular apendicular (valores superiores foram encontrados no grupo intervenção) e por associar-se a preservação de força muscular e menor inflamação sistêmica os autores acreditam que a intervenção nutricional previne sarcopenia. No pré-operatório os indivíduos do GI apresentam melhor prognóstico nutricional, medido pelo IPN.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Amajoyi R, Lee Y, Recio PJ, Kondylis PD. Neoadjuvant therapy for rectal cancer decreases the number of lymph nodes harvested in operative specimens. **Am J Surg** 2013; 205:289-92.

[ACS] American Cancer Society. **Colorectal cancer facts & figures 2014-2016**. 2014. Available from: <URL:http://worcesterhealth.info/files/Toolkit--att1_ACS_colorectal_cancer_facts_and_figures.pdf> [2017 jan 12]

Andreyev HJ, Norman AR, Oates J, Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? **Eur J Cancer** 1998; 34:503-9.

Arends J, Bachmann P, Baracos V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. **Clin Nutr** 2017; 36:11-48.

Argilés JM. Cancer-associated malnutrition. **Eur J Oncol Nurs** 2005; 9 Suppl 2:S39-50.

Arterburn LM, Hall EB, Oken H. Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. **Am J Clin Nutr** 2006; 83:1467S-1476S.

Berstad P, Haugum B, Helgeland M, Bukholm I, Almendingen K. Preoperative body size and composition, habitual diet, and post-operative complications in elective colorectal cancer patients in Norway. **J Hum Nutr Diet** 2013; 26:359-68.

Baud V, Karin M. Is NF-kappaB a good target for cancer therapy? Hopes and pitfalls. **Nat Rev Drug Discov** 2009; 8:33-40.

Bauer J, Capra S, Ferguson M. Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. **Eur J Clin Nutr** 2002; 56:779-85.

Bodmer WF, Bailey CJ, Bodmer J, et al. Localization of the gene for familial adenomatous polyposis on chromosome 5. **Nature** 1987; 328:614-6.

Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results--EORTC 22921. **J Clin Oncol** 2005; 23:5620-7.

Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. **N Engl J Med** 2006; 355:1114-23.

Bosset JF, Nguyen F, Bosset M, Servagi-Vernat S, Sedrati A, Lorgis V. [Preoperative treatments of rectal cancers]. **Cancer Radiother** 2007; 11:349-52.

Bouzourene H, Bosman FT, Seelentag W, Matter M, Coucke P. Importance of tumor regression assessment in predicting the outcome in patients with locally advanced rectal carcinoma who are treated with preoperative radiotherapy. **Cancer** 2002; 94:1121-30.

Bozzetti F, Andreola S, Baratti D, et al. Preoperative chemoradiation in patients with resectable rectal cancer: results on tumor response. **Ann Surg Oncol** 2002; 9:444-9.

Burden ST, Hill J, Shaffer JL, Todd C. Nutritional status of preoperative colorectal cancer patients. **J Hum Nutr Diet** 2010; 23:402-7.

Calder PC, Deckelbaum RJ. Omega-3 fatty acids: time to get the messages right! **Curr Opin Clin Nutr Metab Care** 2008; 11:91-3.

Calviello G, Di Nicuolo F, Serini S, et al. Docosahexaenoic acid enhances the susceptibility of human colorectal cancer cells to 5-fluorouracil. **Cancer Chemother Pharmacol** 2005; 55:12-20.

Calviello G, Resci F, Serini S, et al. Docosahexaenoic acid induces proteasome-dependent degradation of beta-catenin, down-regulation of survivin and apoptosis in human colorectal cancer cells not expressing COX-2. **Carcinogenesis** 2007; 28:1202-9.

Camargo Cde Q, Mocellin MC, Pastore Silva Jde A, Fabre ME, Nunes EA, Trindade EB. Fish oil supplementation during chemotherapy increases posterior time to tumor progression in colorectal cancer. **Nutr Cancer** 2016; 68:70-6.

Carruthers R, Tho LM, Brown J, Kakumanu S, McCartney E, McDonald AC. Systemic inflammatory response is a predictor of outcome in patients undergoing preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. **Color Dis** 2012;14:701-7.

Chang WL, Chapkin RS, Lupton JR. Fish oil blocks azoxymethane-induced rat colon tumorigenesis by increasing cell differentiation and apoptosis rather than decreasing cell proliferation. **J Nutr** 1998; 128:491-7.

Clarke RG, Lund EK, Latham P, Pinder AC, Johnson IT. Effect of eicosapentaenoic acid on the proliferation and incidence of apoptosis in the colorectal cell line HT29. **Lipids** 1999; 34:1287-95.

Cockbain AJ, Toogood GJ, Hull MA. Omega-3 polyunsaturated fatty acids for the treatment and prevention of colorectal cancer. **Gut** 2012; 61:135-49.

Cohen J. **Statistical power analysis for the behavioral science**. 2nd ed. Routledge: Elsevier Science; 1988. The concepts of power analysis: the effect size; p.8-14.

Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. **Carcinogenesis** 2009; 30:1073-81.

Courtois G, Gilmore TD. Mutations in the NF-kappaB signaling pathway: implications for human disease. **Oncogene** 2006; 25:6831-43.

Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. **Age Ageing** 2010; 39:412-23.

Cui G, Florholmen J. Polarization of cytokine profile from Th1 into Th2 along colorectal adenoma-carcinoma sequence: implications for the biotherapeutic target? **Inflamm Allergy Drug Targets** 2008; 7:94-7.

de Campos-Lobato LF, Stocchi L, da Luz Moreira A, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant treatment for rectal cancer decreases distant recurrence and could eradicate local recurrence. **Ann Surg Oncol** 2011; 18:1590-8.

Detsky AS, Baker JP, Mendelson RA, Wolman SL, Wesson DE, Jeejeebhoy KN. Evaluating the accuracy of nutritional assessment techniques applied to hospitalized patients: methodology and comparisons. **JPEN J Parenter Enteral Nutr** 1984; 8:153-9.

Detsky AS, Baker JP, O'Rourke K, et al. Predicting nutrition-associated complications for patients undergoing gastrointestinal surgery. **JPEN J Parenter Enteral Nutr** 1987a; 11:440-6.

Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? **Nutr Hosp** 1997b; 23:400-7.

Dewey A, Baughan C, Dean T, Higgins B, Johnson I. Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia. **Cochrane Database Syst Rev** 2007; CD004597.

Dipetrillo T, Pricolo V, Lagares-Garcia J, et al. Neoadjuvant bevacizumab, oxaliplatin, 5-fluorouracil, and radiation for rectal cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2012; 82:124-9.

Doumas BT, Watson WA, Biggs HG. Albumin standards and the measurement of serum albumin with bromocresol green. **Clin Chim Acta** 1971; 31:87-96.

Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. **AJCC cancer staging manual**. 7^a ed. New York: Springer-Verlag; 2010. Colon and rectum; p.143-73.

Esposito K, Chiodini P, Capuano A, et al. Colorectal cancer association with metabolic syndrome and its components: a systematic review with meta-analysis. **Endocrine** 2013; 44:634-47.

Faber J, Berkhout M, Fiedler U, et al. Rapid EPA and DHA incorporation and reduced PGE2 levels after one week intervention with a medical food in cancer patients receiving radiotherapy, a randomized trial. **Clin Nutr** 2013; 3:338-45.

[FDA]. U. S. Food and Drug Administration. **Letter regarding dietary supplement health claim for omega-3 fatty acids and coronary heart disease**. 2000. Available from: <URL:<https://www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/95s0316/95s-0316-Rpt0272-38-Appendix-D-Reference-F-FDA-vol205.pdf>> [2016 dez 12]

Fearon KC, Barber MD, Moses AG, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized study of eicosapentaenoic acid diester in patients with cancer cachexia. **J Clin Oncol** 2006; 24:3401-7.

Fokas E, Liersch T, Fietkau R, et al. Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: updated results of the CAO/ARO/AIO-94 trial. **J Clin Oncol** 2014; 32:1554-62.

Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. **Science** 2006; 313:1960-4.

Garth AK, Newsome CM, Simmance N, Crowe TC. Nutritional status, nutrition practices and post-operative complications in patients with gastrointestinal cancer. **J Hum Nutr Diet** 2010; 23:393-401.

Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. **J Clin Oncol** 2010; 28:1638-44.

Gonzales MC, Borges LR, Silveira DH, Assunssão MDF, Orlandi SP. Validação da versão em português da avaliação subjetiva global produzida pelo paciente. **Rev Bras Nutr Clin** 2010; 25:102-8.

Gooden MJ, de Bock GH, Leffers N, Daemen T, Nijman HW. The prognostic influence of tumour-infiltrating lymphocytes in cancer: a systematic review with meta-analysis. **Br J Cancer** 2011; 105:93-103.

Gupta D, Lammersfeld CA, Burrows JL, et al. Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in advanced colorectal cancer. **Am J Clin Nutr** 2004; 80:1634-8.

Gupta D, Lis CG, Granick J, Grutsch JF, Vashi PG, Lammersfeld CA. Malnutrition was associated with poor quality of life in colorectal cancer: a retrospective analysis. **J Clin Epidemiol** 2006; 59:704-9.

Gupta D, Lis CG, Dahlk SL, King J, Vashi PG, Grutsch JF, Lammersfeld CA. The relationship between bioelectrical impedance phase angle and subjective global assessment in advanced colorectal cancer. **Nutr J** 2008; 7:19.

Guren MG, Tobiassen LB, Trygg KU, Drevon CA, Dueland S. Dietary intake and nutritional indicators are transiently compromised during radiotherapy for rectal cancer. **Eur J Clin Nutr** 2006; 60:113-9.

Guren MG, Dueland S, Skovlund E, Fosså SD, Poulsen JP, Tveit KM. Quality of life during radiotherapy for rectal cancer. **Eur J Cancer** 2003; 39:587-94.

Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I, et al. Patterns of failure and survival for nonoperative treatment of stage c0 distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy. **J Gastrointest Surg** 2006; 10:1319-28; discussion 1328-9.

Hawcroft G, Loadman PM, Belluzzi A, Hull MA. Effect of eicosapentaenoic acid on E-type prostaglandin synthesis and EP4 receptor signaling in human colorectal cancer cells. **Neoplasia** 2010; 12:618-27.

Heber D, Blackburn GL, GO VLW, Milner J. **Nutritional oncology**. 2nd ed. California: Elsevier; 2006. Dietary assessment; p.367-75.

Herman JM, Narang AK, Griffith KA, et al. The quality-of-life effects of neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2013; 85:e15-9.

Hillier K, Jewell R, Dorrell L, Smith CL. Incorporation of fatty acids from fish oil and olive oil into colonic mucosal lipids and effects upon eicosanoid synthesis in inflammatory bowel disease. **Gut** 1991; 32:1151-5.

Huebner M, Wolff BG, Smyrk TC, Aakre J, Larson DW. Partial pathologic response and nodal status as most significant prognostic factors for advanced rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. **World J Surg** 2012; 36:675-83.

Hyde CA, Missailidis S. Inhibition of arachidonic acid metabolism and its implication on cell proliferation and tumour-angiogenesis. **Int Immunopharmacol** 2009; 9:701-15.

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; 57:305-9.

Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Iwasaki Y, Kubota K. Inflammation-based prognostic system predicts postoperative survival of colorectal cancer patients with a normal preoperative serum level of carcinoembryonic antigen. **Ann Surg Oncol** 2012; 19:3422-31.

Jochems C, Schlom J. Tumor-infiltrating immune cells and prognosis: the potential link between conventional cancer therapy and immunity. **Exp Biol Med (Maywood)** 2011; 236:567-79.

Jordan A, Stein J. Effect of an omega-3 fatty acid containing lipid emulsion alone and in combination with 5-fluorouracil (5-FU) on growth of the colon cancer cell line Caco-2. **Eur J Nutr** 2003; 42:324-31.

Kalady MF, de Campos-Lobato LF, Stocchi L, et al. Predictive factors of pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. **Ann Surg** 2009; 250:582-9.

Karin M. Nuclear factor-kappaB in cancer development and progression. **Nature** 2006; 441:431-6.

Kim JC, Kim TW, Kim JH, et al. Preoperative concurrent radiotherapy with capecitabine before total mesorectal excision in locally advanced rectal cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2005; 63:346-53.

Klintrup K, Mäkinen JM, Kauppila S, et al. Inflammation and prognosis in colorectal cancer. **Eur J Cancer** 2005; 41:2645-54.

Kuratko CN, Salem N Jr. Biomarkers of DHA status. **Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids** 2009; 81:111-8.

Lee YC, Hsieh CC, Chuang JP. Prognostic significance of partial tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: a meta-analysis. **Dis Colon Rectum** 2013; 56:1093-101.

Lwanga SK, Lemeshow S. **Sample size determination in health studies: a practical manual**. 1991. Available from: <URL:<http://www.who.int/iris/handle/10665/40062>>. [2013 out 10].

Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, Giardiello FM, Johnson DA, Levin TR, United States Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. **Gastroenterology** 2012; 143:844-57.

Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. **Nature** 2008; 45:436-44.

Marnell L, Mold C, Du Clos TW. C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. **Clin Immunol** 2005; 117:104-11.

Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. **Br J Surg** 2012; 99:918-28.

Maurício SF, da Silva JB, Bering T, Correia MI. Relationship between nutritional status and the Glasgow Prognostic Score in patients with colorectal cancer. **Nutrition** 2013; 29:625-9.

McGrane JM, Humes DJ, Acheson AG, Minear F, Wheeler JMD, Walter CJ. Significance of anemia in outcomes after neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. **Clin Colorectal Cancer** 2017; S1533-0028:30186-4.

McMillan DC, Crozier JE, Canna K, Angerson WJ, McArdle CS. Evaluation of an inflammation-based prognostic score (GPS) in patients undergoing resection for colon and rectal cancer. **Int J Colorectal Dis** 2007; 22:881-6.

McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer. **Cancer Treat Rev** 2013; 39:534-40.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativa/2016 Incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2015a.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Consenso nacional de nutrição oncológica**. 2ª ed. rev. ampl. atual. Rio de Janeiro: INCA; 2015b; Temáticas do paciente adulto; p.17-90.

Miyamoto Y, Baba Y, Sakamoto Y, et al. Sarcopenia is a negative prognostic factor after curative resection of colorectal cancer. **Ann Surg Oncol** 2015; 22:2663-68.

Mocellin MC, Pastore e Silva Jde A, Camargo Cde Q, et al. Fish oil decreases C-reactive protein/albumin ratio improving nutritional prognosis and plasma fatty acid profile in colorectal cancer patients. **Lipids** 2013; 48:879-88.

Mocellin MC, Camargo CQ, Araujo E, Fiates GMR, Trindade EBSM. A systematic review and meta-analysis of the n-3 polyunsaturated fatty acids effects on inflammatory markers in colorectal cancer. **Clin Nutr** 2016; 35:359-69

Mohiuddin M, Paulus R, Mitchell E, et al. Neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer: 5-year updated results of a randomized phase 2 study of neoadjuvant combined modality chemoradiation for distal rectal cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2013; 86:523-8.

Mohiuddin M, Winter K, Mitchell E, et al. Radiation Therapy Oncology Group Trial 0012. Randomized phase II study of neoadjuvant combined-modality chemoradiation for distal rectal cancer: Radiation Therapy Oncology Group Trial 0012. **J Clin Oncol** 2006; 24:650-5.

Moyes LH, Leitch EF, Mckee RF, Anderson JH, Horgan PG, Mcmillan DC. Preoperative systemic inflammation predicts postoperative infectious complications in patients undergoing curative resection for colorectal cancer. **Br J Cancer** 2009; 100:1236-39.

Mund RC, Pizato N, Bonatto S, et al. Decreased tumor growth in Walker 256 tumor-bearing rats chronically supplemented with fish oil involves COX-2 and PGE2 reduction associated with apoptosis and increased peroxidation. **Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids** 2007; 76:113-20.

Murphy RA, Mourtzakis M, Mazurak VC. n-3 polyunsaturated fatty acids: the potential role for supplementation in cancer. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care** 2012; 15:246-51.

Nikiteas NI, Tzanakis N, Gazouli M, et al. Serum IL-6, TNF α and CRP levels in Greek colorectal cancer patients: Prognostic implications. **World J Gastroenterol** 2005; 11:1639-43.

Nozoe T, Matsumata T, Kitamura M, Sugimachi K. Significance of preoperative elevation of serum C-reactive protein as an indicator for prognosis in colorectal cancer. **Am J Surg** 1998; 176:335-8.

Onodera T, Goseki N, Kosaki G. [Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients] [abstract]. **Nihon Geka Gakkai Zasshi** 1984; 85:1001-5.

Otake T, Uezono K, Takahashi R, et al. C-reactive protein and colorectal adenomas: Self Defense Forces Health Study. **Cancer Sci** 2009; 100:709-14.

Otterly FD. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. **Nutrition** 1996; 12(1 Suppl):S15-9.

Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. **Circulation** 2003; 107:671-4.

Pagès F, Kirilovsky A, Mlecnik B, et al. In situ cytotoxic and memory T cells predict outcome in patients with early-stage colorectal cancer. **J Clin Oncol** 2009; 27:5944-51.

Perez RO, Habr-Gama A, Pereira GV, et al. Role of biopsies in patients with residual rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation after downsizing: can they rule out persisting cancer? **Colorectal Dis** 2012; 14:714-20.

Power DG, Glogowski E, Lipkin SM. Clinical genetics of hereditary colorectal cancer. **Hematol Oncol Clin North Am** 2010; 24:837-59.

Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME. Dietary counseling improves patient outcomes: a prospective, randomized, controlled trial in colorectal cancer patients undergoing radiotherapy. **J Clin Oncol** 2005; 23:1431-8.

Read JA, Crockett N, Volker DH, et al. Nutritional assessment in cancer: comparing the Mini-Nutritional Assessment (MNA) with the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PGSGA). **Nutr Cancer** 2005; 53:51-6.

Read JA, Beale PJ, Volker DH, Smith N, Childs A, Clarke SJ. Nutrition intervention using an eicosapentaenoic acid (EPA)-containing supplement in patients with advanced colorectal cancer Effects on nutritional and inflammatory status: a phase II trial. **Support Care Cancer** 2007; 15:301-7.

Reisinger KW, Derikx JPM, van Vugt JL, et al. Sarcopenia is associated with an increased inflammatory response to surgery in colorectal cancer. **Clin Nutr** 2015;5-8.

Richards CH, Roxburgh CS, MacMillan MT, et al. The relationships between body composition and the systemic inflammatory response in patients with primary operable colorectal cancer. **PLoS One** 2012; 7:e41883.

Rickham PP. Code of ethics of the World Medical Association. Declaration of Helsinki: Human experimentation. **Br Med J** 1964; 2:0-177.

Rödel C, Martus P, Papadoupoulos T, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. **J Clin Oncol** 2005; 23:8688-96.

Roxburgh CS, Salmond JM, Horgan PG, Oien KA, McMillan DC. The relationship between the local and systemic inflammatory responses and survival in patients undergoing curative surgery for colon and rectal cancers. **J Gastrointest Surg** 2009a; 13:2011-8.

Roxburgh CSD, Salmond JM, Horgan PG, Oien KA, McMillan DC. Comparison of the prognostic value of inflammation-based pathologic and biochemical criteria in patients undergoing potentially curative resection for colorectal cancer. **Ann Surg** 2009b; 249:788-93.

Roxburgh CS, Platt JJ, Leitch EF, Kinsella J, Horgan PG, McMillan DC. Relationship between preoperative comorbidity, systemic inflammatory response, and survival in patients undergoing curative resection for colorectal cancer. **Ann Surg Oncol** 2011; 18:997-1005.

Roxburgh CS, McMillan DC. The role of the in situ local inflammatory response in predicting recurrence and survival in patients with primary operable colorectal cancer. **Cancer Treat Rev** 2012; 38:451-66.

Roxburgh CS, Richards CH, Moug SJ, Foulis AK, McMillan DC, Horgan PG. Determinants of short- and long-term outcome in patients undergoing simultaneous resection of colorectal cancer and synchronous colorectal liver metastases. **Int J Colorectal Dis** 2012; 27:363-9.

Santos MD, Silva C, Rocha A, Matos E, Nogueira C, Lopes C. Prognostic value of mandard and dworak tumor regression grading in rectal cancer: study of a single tertiary center. **ISRN Surg** 2014; 2014:310542.

Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. **N Engl J Med** 2004; 351:1731-40.

Schlüssel MM, dos Anjos LA, de Vasconcellos MT, Kac G. Reference values of handgrip dynamometry of healthy adults: a population-based study. **Clin Nutr** 2008; 27:601-7.

Senkal M, Haaker R, Linseisen J, Wolfram G, Homann HH, Stehle P. Preoperative oral supplementation with long-chain Omega-3 fatty acids beneficially alters phospholipid fatty acid patterns in liver, gut mucosa, and tumor tissue. **JPEN J Parenter Enteral Nutr** 2005; 29:236-40.

Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. **Nat Rev Immunol** 2008; 8:349-61.

Shaikh SR. Biophysical and biochemical mechanisms by which dietary N-3 polyunsaturated fatty acids from fish oil disrupt membrane lipid rafts. **J Nutr Biochem** 2012; 23:101-5.

Shirai N, Suzuki H, Wada S. Direct methylation from mouse plasma and from liver and brain homogenates. **Anal Biochem** 2005; 343:48-53.

Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. **CA Cancer J Clin** 2017; 67:7-30.

Silva Jde A, Trindade EB, Fabre ME, et al. Fish oil supplement alters markers of inflammatory and nutritional status in colorectal cancer patients. **Nutr Cancer** 2012; 64:267-73.

de Aguiar Pastore Silva J, Emilia de Souza Fabre M, Waitzberg DL. Omega-3 supplements for patients in chemotherapy and/or radiotherapy: a systematic review. **Clin Nutr** 2015; 34:359-66

Smith WL. Cyclooxygenases, peroxide tone and the allure of fish oil. **Curr Opin Cell Biol** 2005; 17:174-82.

Sorensen LS, Thorlacius-Ussing O, Rasmussen HH, et al. Effects of perioperative supplementation with omega-3 fatty acids on leukotriene B4 and leukotriene B5 production by stimulated neutrophils in patients with colorectal cancer: a randomized, placebo-controlled intervention trial. **Nutrients** 2014; 6:4043-57.

Sun K, Chen S, Xu J, et al. The prognostic significance of the prognostic nutritional index in cancer: a systematic review and meta-analysis. **J Cancer Res Clin Oncol** 2014; 140:1537-49.

Sugimoto K, Komiyama H, Kojima Y, et al. Glasgow prognostic score as a prognostic factor in patients undergoing curative surgery for colorectal cancer. **Dig Surg** 2012; 29:503-9.

Taglietti PM. **Identificação de perfis imunoistoquímicos como preditores de resposta à radioterapia e quimioterapia neoadjuvantes em adenocarcinomas de reto.** São Paulo; 2013. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente]

Thoresen L, Frykholm G, Lydersen S, et al. Nutritional status, cachexia and survival in patients with advanced colorectal carcinoma Different assessment criteria for nutritional status provide unequal results. **Clin Nutr** 2013; 32:65-72.

Trabal J, Leyes P, Forga M, Maurel J. Potential usefulness of an EPA-enriched nutritional supplement on chemotherapy tolerability in cancer patients without overt malnutrition. **Nutr Hosp** 2010; 25:736-40.

Tulchinsky H, Shmueli E, Figer A, Klausner JM, Rabau M. An interval >7 weeks between neoadjuvant therapy and surgery improves pathologic complete response and disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer. **Ann Surg Oncol** 2008; 15:2661-7.

Tuncer S, Banerjee S. Eicosanoid pathway in colorectal cancer: recent updates. **World J Gastroenterol** 2015; 21:11748-66.

Varga T, Czimmerer Z, Nagy L. PPARs are a unique set of fatty acid regulated transcription factors controlling both lipid metabolism and inflammation. **Biochim Biophys Acta** 2011; 1812:1007-22.

Vaz JdosS, Deboni F, Azevedo MJ, Gross JL, Zelmanovitz T. Ácidos graxos como marcadores biológicos da ingestão de gordura. **Rev Nutr** 2006; 19:489-500.

Venugopal SK, Devaraj S, Jialal I. Macrophage conditioned medium induces the expression of C-reactive protein in human aortic endothelial cells: potential for paracrine/autocrine effects. **Am J Pathol** 2005; 166:1265-71.

Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. **N Engl J Med** 2005; 352:1011-23.

[WHO] World Health Organization. **Physical status: the use and interpretation of antropometry**. Geneva, Switzerland: WHO; 1995. (Technical report, nº 854).

[WHO] World Health Organization. **Obesity: Preventing and managing the global epidemic**. Geneva: WHO; 1998. (Technical report)

Wilson MJ, van Haaren M, Harlaar JJ, et al. Long-term prognostic value of preoperative anemia in patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. **Surg Oncol** 2017; 26:96-104.

Wu L, Yu C, Jiang H, et al. Diabetes mellitus and the occurrence of colorectal cancer: an updated meta-analysis of cohort studies. **Diabetes Technol Ther** 2013; 15:419-27.

Xie H, Chang YN. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of postoperative complications in colorectal cancer: a meta-analysis. **Onco Targets Ther** 2016; 9:7435-43.

Yeoh E, Horowitz M, Russo A, et al. Effect of pelvic irradiation on gastrointestinal function: a prospective longitudinal study. **Am J Med** 1993; 95:397-406.

Anexo 1 - Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP



A.C. Camargo
Cancer Center

Comitê de Ética em
Pesquisa - CEP

São Paulo, 07 de Janeiro de 2014.

Ao
Dr. Samuel Aguiar Junior

Aluna: Juliana de Aguiar Pastore Silva (Doutorado).

Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 1818/13

"Suplementação de óleo de peixe associada ao tratamento neoadjuvante de adenocarcinoma de reto".

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente – Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP, em sua última reunião de 10/12/2013, após analisarem as respostas aos questionamentos realizados em reunião de 17/09/2013, aprovaram a realização do projeto (datado de 21 de Novembro de 2013), o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Versão 2 – 11/11/2013) e tomaram conhecimento dos seguintes documentos:

- Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos;
- Termo de Compromisso do Pesquisador com Resoluções do Conselho Nacional de Saúde;
- Declaração sobre o plano de recrutamento dos sujeitos de pesquisa, circunstâncias e responsáveis pela obtenção do TCLE;
- Declaração Sobre os Dados Coletados, Publicação dos Dados e Propriedade das Informações Geradas;
- Declaração Sobre o Uso e Destino do Material Biológico, Publicação dos Dados e Propriedade das Informações Geradas;
- Declaração Sobre a Publicação dos Dados de Pesquisa Utilizando Amostras Fornecidas e Processadas pelo Biobanco do AC Camargo Cancer Center;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Biobanco;
- Declaração de Infraestrutura e Instalações do do Núcleo de Tumores Colorretais;
- Cronograma do Estudo;
- Orçamento Financeiro Detalhado;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Núcleo de Tumores Colorretais.

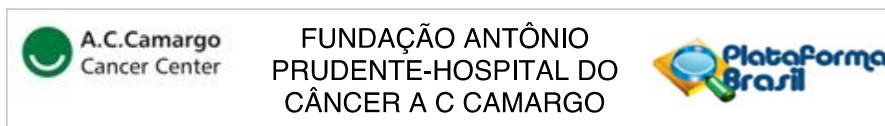
Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses em relatório (modelo CEP).

Atenciosamente,


Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

1/1

Anexo 2 - Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: SUPLEMENTAÇÃO DE ÓLEO DE PEIXE ASSOCIADA AO TRATAMENTO NEOADJUVANTE DE ADENOCARCINOMA DE RETO

Pesquisador: Samuel Aguiar Junior

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 21324613.0.0000.5432

Instituição Proponente: Fundação Antônio Prudente-Hospital do Câncer-A C Camargo

Patrocinador Principal: FUNDACAO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SAO PAULO

DADOS DA NOTIFICAÇÃO

Tipo de Notificação: Envio de Relatório Parcial

Detalhe:

Justificativa: O projeto tem data prevista para início em janeiro de 2015, ocorreu demora em

Data do Envio: 22/12/2014

Situação da Notificação: Parecer Consubstanciado Emitido

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 954.161

Data da Relatoria: 19/01/2015

Apresentação da Notificação:

alteração de prazo devido a financiamento

Objetivo da Notificação:

postergar início

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

ndn

Comentários e Considerações sobre a Notificação:

ndn

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

adequados

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211

Bairro: Liberdade

CEP: 01.509-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2189-5020

Fax: (11)2189-5020

E-mail: cep_hcancer@accamargo.org.br



FUNDAÇÃO ANTÔNIO
PRUDENTE-HOSPITAL DO
CÂNCER A C CAMARGO



Continuação do Parecer: 954.161

Recomendações:

ndn

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

ndn

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Notificação aprovada

SAO PAULO, 13 de Fevereiro de 2015

Assinado por:
Jefferson Luiz Gross
(Coordenador)

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211

Bairro: Liberdade

CEP: 01.509-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2189-5020

Fax: (11)2189-5020

E-mail: cep_hcancer@accamargo.org.br

Apêndice 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

SUPLEMENTAÇÃO DE ÓLEO DE PEIXE ASSOCIADA AO TRATAMENTO NEOADJUVANTE DE ADENOCARCINOMA DE RETO

O(a) Senhor(a) está sendo convidado a participar de uma pesquisa. Antes de decidir se deseja participar, é importante que o(a) senhor(a) entenda porque esta pesquisa esta sendo feita, como suas informações serão usadas, o que o estudo envolve e os possíveis benefícios, riscos e desconfortos envolvidos. Por favor, leia com atenção e cuidado as informações a seguir e se desejar, discuta com sua família e com seu médico, para que a sua participação possa ser uma decisão bem informada.

O pesquisador principal é médico, doutor e professor titular do Curso de Pós Graduação em Ciências Médicas da Fundação Antônio Prudente. O objetivo do presente estudo é: Avaliar o efeito de suplemento alimentar a base de óleo de peixe junto com a radioterapia e quimioterapia pré-operatória em indivíduos com adenocarcinoma de reto. Será avaliado a resposta inflamatória, imunológica, a resposta patológica, os efeitos colaterais da quimioterapia e radioterapia, o estado nutricional e as complicações pós-operatórias.

Cabe ao senhor(a) decidir se irá ou não participar. Mesmo que o(a) senhor(a) não queira participar do estudo, o(a) senhor(a) não terá nenhuma desvantagem, inclusive em relação ao tratamento médico e aos cuidados que o(a) senhor(a) tenha direito a receber. Se decidir participar não haverá mudança no tratamento médico, apenas acrescentaremos a possibilidade de consumir capsulas de óleo de peixe. Se decidir participar, o(a) senhor(a) irá assinar este termo de consentimento, mas mesmo depois de assinado estará livre para sair do estudo a qualquer momento, basta para isso informar a sua desistência. Isso não atrapalhará de maneira nenhuma os cuidados que receberá.

Versão 3. 30/12/2013

Caso aceite participar, o(a) senhor (a) será avaliado em quatro momentos entre o início da terapia e o procedimento cirúrgico, serão avaliações médicas e nutricionais (incluindo aferições de peso e altura, compartimentos corporais, questionários e exames de sangue). Algumas destas avaliações são exclusivas para o estudo, portanto extras ao tratamento padrão da instituição (avaliação de compartimento corporal e coleta de sangue), mas realizadas no mesmo dia e local do atendimento médico normal. Não dependem de muito tempo, os questionários (são os mais demorados), mas poderão ser preenchidos pelo senhor(a) enquanto aguarda ser chamado para a consulta. Durante as avaliações o(a) senhor (a) poderá sentir-se cansado ou chateado com as perguntas e avaliações, porém se necessitar de uma pausa ou interrupção o(a) senhor(a) tem toda a liberdade para fazê-la.

O (a) senhor(a) poderá ser incluído no grupo que fará ingestão das cápsulas de suplemento alimentar ou não, caso aceite participar colocaremos seus dados num programa que fará a randomização, ou seja, ele determinará em qual grupo você deverá ser incluído. Não são comuns efeitos colaterais em função do consumo deste alimento, mas caso sinta algum desconforto o pesquisador e a sua equipe estarão aptos a lhe dar assistência.

O (a) senhor(a) não terá nenhum gasto com a pesquisa. As cápsulas e os exames serão doados pela Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo, sendo o projeto aprovado em chamada pública.

Se o(a) senhor(a) estiver de acordo em participar do estudo, garantimos que as informações fornecidas serão confidenciais e só serão utilizadas neste trabalho com a finalidade de gerar conhecimento em saúde. Apenas o pesquisador e colaboradores terão acesso aos dados. Não serão tiradas fotos, nem realizadas filmagens ou qualquer tipo de gravação das avaliações. Nenhum dos dados será publicado referindo-se a um indivíduo específico, sempre ao comportamento do grupo.

Para facilitar o contato e para retirar qualquer dúvida que possa surgir durante o período, o pesquisador entrará em contato com o(a) senhor(a) periodicamente via telefone ou pessoalmente na instituição. Mas em caso de alguma dúvida ou dificuldade em relação ao estudo, o(a) senhor(a) pode entrar em contato com o pesquisador: Samuel Aguiar Junior através do e-mail: samuel.aguiar.jr@gmail.com ou pesquisadora Juliana de Aguiar Pastore Silva através do e-mail: jupastore@gmail.com.

Caso o pesquisador responsável não fornecer as informações/esclarecimentos suficientes, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antônio Prudente – A.C.Camargo Cancer Center/SP pelo telefone (11) 2189-5000, ramais 2069 ou 5020. De segunda-feira à quinta-feira das 7 horas às 18 horas e sexta-feira das 7 horas às 16 horas.”

Eu,
portador do RG:

Fone(s) para contato:() ()

fui esclarecido sobre a pesquisa: INGESTÃO DE ÓLEO DE PEIXE ASSOCIADA AO TRATAMENTO NEOADJUVANTE DE ADENOCARCINOMA DE RETO, além de ter lido e entendido todas as informações fornecidas sobre minha participação na pesquisa, tive oportunidade de discuti-las e fazer perguntas. Todas as minhas dúvidas foram esclarecidas satisfatoriamente.

Eu, voluntariamente, concordo em participar deste estudo.

Ao assinar este termo de consentimento, estou de pleno acordo com os dados a serem coletados, podendo os mesmos ser utilizados conforme descrito neste termo de consentimento. Entendo que receberei uma via assinada deste termo de consentimento.

Assinatura do participante

Nome da pessoa que aplicou o termo

Assinatura da pessoa que aplicou o termo

São Paulo ____/____/____

Apêndice 2 - Avaliação Subjetiva Global Produzido pelo Paciente

TABELA 1. AVALIAÇÃO SUBJETIVA GLOBAL DO ESTADO NUTRICIONAL PRODUZIDA PELO PACIENTE.

Ao paciente: Marque com X ou preencha só espaços como indicados nas próximas quatro questões.	
1. Mudança de peso (Ver tabela 2 – Planilha 1)	
Resumo do meu peso habitual e atual:	Pontuação
Eu habitualmente peso _____ kg. Tenho _____ m de altura.	CAIXA 1 _____
Há 1 ano o meu peso era de _____ kg. Há 6 meses eu pesava _____ kg.	
Durante as duas últimas semanas o meu peso: ☐ diminuiu (1) ☐ não mudou (0) ☐ aumentou (0)	
2. Ingestão alimentar	
Em comparação ao normal eu poderia considerar a minha ingestão alimentar durante o último mês como:	Pontuação
☐ inalterada (0) ☐ mais que o normal (0) ☐ menos que o normal (1)	CAIXA 2 _____
Agora estou me alimentando:	
☐ um pouco menos que o normal (1) ☐ pouca comida sólida (2) ☐ apenas líquidos (3)	
☐ suplementos nutricionais (3) ☐ muito pouco, quase nada (4) ☐ apenas por nutrição enteral ou parenteral (0)	
3. Sintomas	
Durante as últimas duas semanas eu tenho tido os seguintes problemas que me impediram de comer o suficiente (marque todos os que estiver sentindo):	Pontuação
☐ sem problemas para me alimentar (0) ☐ sem problemas, apenas sem vontade de comer (3)	CAIXA 3 _____
☐ náusea (1) ☐ constipação (1) ☐ lesões na boca (2) ☐ não sinto gosto nos alimentos (1)	
☐ problemas de deglutição (2) ☐ dor (onde?) _____ (3) ☐ vômito (3) ☐ diarreia (3)	
☐ boca seca (1) ☐ o cheiro da comida me enjoa (1) ☐ saciedade rápida (1) ☐ outros (1)	
4. Capacidade funcional	
Durante o último mês eu considerava a minha atividade como:	Pontuação
☐ normal, sem nenhuma limitação (0)	CAIXA 4 _____
☐ não no meu normal, mas capaz de realizar satisfatoriamente minhas atividades normais (1)	

- ☐ sentido-me incapaz para a maioria das coisas, mas permanecendo na cama por menos da metade do dia (2)
- ☐ capaz de fazer pouca atividade e passo a maior parte do dia na cadeira ou na cama (3)
- ☐ quase sempre acamado, raramente fora da cama (3)

O restante do questionário será preenchido pelo nutricionista. Obrigada pela sua colaboração.

Somatória das pontuações das caixas 1 a 4 _____

A

5. História

Doença e sua relação com as necessidades nutricionais (Ver tabela 2 - Planilha 2)

Diagnóstico primário (especificar) _____ (estadiamento se conhecido) _____

Demanda metabólica (Ver tabela 2 – Planilha 3)

6. Exame físico (Ver tabela 2 – Planilha 4)

7. Avaliação nutricional subjetiva (escolha um)

☐ A: bem nutrido ☐ B: moderadamente (ou suspeita) desnutrido ☐ C: gravemente desnutrido

TABELA 1. PLANILHAS DE PONTUAÇÃO UTILIZADAS PARA RESPONDER OS ITENS 5 E 6 DA ASG –PPP.

PLANILHA 1. Perda de peso.

Para determinar a contagem use os dados disponíveis referentes a 1 mês. Use os dados de 6 meses somente se não tiver os dados referentes a 1 mês. Use os pontos abaixo para a contagem da alteração de peso e adicione 1 ponto se o paciente teve perda de peso durante as últimas 2 semanas. Coloque o valor total da contagem na caixa 1 da ASG-PPP.

<i>Perda de peso em 1 mês.</i>	<i>Pontos</i>	<i>Perda de peso em 6 meses.</i>	Pontuação
$\geq 10\%$	4	$\geq 20\%$	Planilha 1 _____
5 - 9,9 %	3	10 - 19,9%	Obs.: Somar estas pontuações ao valor encontrado na Caixa-1 da Tabela 1.
3 - 4,9 %	2	6 - 9,9%	
2 - 2,9 %	1	2 - 5,9%	
0 - 1,9 %	0	0 - 1,9%	

PLANILHA 2. Critérios por condições.

Adicione 1 ponto para cada condição listada abaixo presente no paciente.

<i>Categoria</i>	<i>Pontos</i>	
Câncer	1	
AIDS	1	
Caquexia pulmonar ou cardíaca	1	Pontuação Planilha 2 _____
Úlcer por pressão, ferida aberta ou fistulas	1	B
Presença de traumas	1	
Idade > 65 anos		

PLANILHA 3. Estresse metabólico.

A contagem do estresse metabólico é avaliada para saber qual será a necessidade do aumento de proteína e caloria. A contagem é adicionada ao paciente que teve febre > 38,8° C (3 pontos) e está com 10 mg de corticosteroíde Prednisona (2 pontos).

Pontuação Planilha 3 _____

C

Estresse	Nenhuma	Baixo (1)	Moderado (2)	Elevado (3)
Febre	Sem febre	> 37,2 e < 38° C	> 38,3 e < 38,8 °	> 38,8 °C
Duração da febre	Sem febre	< 72 horas	C	> 72 horas
Corticosteróides	Sem corticosteróides	Baixa dose (> 10mg Prednisona ou equivalente/dia)	72 horas Moderada dose (> 10 e < 30mg Prednisona ou equivalente/dia)	Elevada dose (> 30 mg Prednisona ou equivalente/dia)

PLANILHA 4. Exame físico.

Exames físicos incluem a evolução de 3 aspectos da composição corporal: gordura, músculos e líquido corporal. Cada aspecto do exame é classificado pelo grau de deficiência. Classificação das categorias: 0 = sem deficiência; 1+ = deficiência leve; 2+ = deficiência moderada; 3+ = deficiência grave.

<i>Gordura:</i>				
Tecido adiposo orbital	0	1+	2+	3+
Tríceps	0	1+	2+	3+

Gordura abaixo da costela	0	1+	2+	3+
Avaliação geral da deficiência de gordura	0	1+	2+	3+
<i>Músculos:</i>				
Temporais	0	1+	2+	3+
Clavícula (peitorais e deltóide)	0	1+	2+	3+
Ombros (deltóides)	0	1+	2+	3+
Interósseos	0	1+	2+	3+
Escápula (latíssimo dorso, trapézio e deltóide)	0	1+	2+	3+
Quadríceps	0	1+	2+	3+
Panturrilha	0	1+	2+	3+
Avaliação geral do estado muscular	0	1+	2+	3+
<i>Líquido corporal:</i>	0	1+	2+	3+
Edema no tornozelo	0	1+	2+	3+
Edema sacral	0	1+	2+	3+
Ascite	0	1+	2+	3+
Avaliação geral do líquido corporal				

A contagem de pontos para exame físico é determinada pelo total da avaliação de deficiência corporal

Sem deficiência: 0 pontos
Deficiência leve: 1 ponto
Deficiência moderada: 2 pontos
Deficiência grave: 3 pontos

Pontuação
Planilha 4 _____

D

QUADRO1. Pontuação da ASG – PPP utilizada para verificar a necessidade de intervenção nutricional.

Contagem das pontuações A + B + C + D = _____

TABELA 3. Categorias da ASG – PPP.

	CATEGORIA A	CATEGORIA B	CATEGORIA C
Peso	Sem perda de peso ou ganho de peso recente.	< 5% de perda de peso em 1 mês (ou 10% em 6 meses) ou perda de peso progressiva.	> 5% de perda de peso em 1 mês (ou > 10% em 6 meses) ou perda de peso progressiva.
Ingestão alimentar	Sem deficiência ou melhora recente.	Diminuição moderada da ingestão alimentar.	Diminuição grave da ingestão alimentar.
Sintomas	Sem sintomas gastrointestinais ou melhora dos sintomas possibilitando nutrição adequada.	Presença de deficiência (ASG-PPP Caixa 3).	Presença de deficiência (ASG-PPP Caixa 3).
Capacidade funcional	Sem deficiência ou melhora recente.	Deficiência funcional moderada ou recente piora na capacidade funcional.	Deficiência funcional grave ou recente piora na capacidade funcional.
Exames físicos	Sem deficiência ou deficiência crônica, mas com melhora recente.	Evidência de perda de massa muscular e gordura subcutânea de leve a moderada.	Sinais óbvios de desnutrição (perda de peso grave, tecido subcutâneo, possíveis edemas).

QUADRO 2. Pontuação baseada na Tabela 3 da ASG-PPP para verificar a necessidade de intervenção nutricional.

0 – 1 ponto = não necessita de intervenção nutricional no momento. Reavaliar a rotina durante o tratamento
2 – 3 pontos = educação nutricional para o paciente e família, feito pelo nutricionista com intervenção farmacológica quando verificada a necessidade por exames e indicadores laboratoriais.
4 – 8 pontos = requer intervenção nutricional realizada pelo nutricionista.
> 9 pontos = indica importante necessidade de controlar os sintomas e/ou verificar outra opção de intervenção nutricional.

Apêndice 3 - Modelo de análise do estudo suplementação de óleo de peixe em adenocarcinoma de reto, São Paulo, 2017.

Variáveis	Classificação	Indicadores
Consumo de óleo de peixe	Variável Dependente Qualitativa Nominal Dicotômica	Sim Não
Ácidos graxos no sangue (EPA,DHA)	Variável Independente Quantitativa Contínua	miligramas
Sexo	Variável Independente Qualitativa Nominal Dicotômica	Feminino Masculino
Idade	Variável Independente Quantitativa Contínua	Anos
Índice Prognóstico Nutricional	Variável Independente Qualitativa Ordinal	Normal Levemente desnutrido Moderadamente desnutrido Gravemente desnutrido
Risco nutricional (ASG-PPP)	Variável Independente Qualitativa Ordinal	A B C
Risco nutricional (ASG-PPP)	Variável Independente Quantitativa Contínua	Numeral
IMC (Kg/m ²)	Variável Independente Qualitativa Ordinal	Baixo peso Eutrofia Sobrepeso/obesidade
Massa musculo esquelética	Variável Quantitativa Contínua	kg
Índice de massa musculo esquelética	Variável Quantitativa Contínua	Quilograma por metro quadrado
Massa musculo esquelética apendicular	Variável Quantitativa Contínua	Quilograma
Índice de massa musculo esquelética apendicular	Variável Quantitativa Contínua	Quilograma por metro quadrado
Massa de gordura total	Variável Quantitativa Contínua	Quilograma
Índice de massa de gordura corporal total	Variável Quantitativa Contínua	Quilograma por metro quadrado
Percentual de gordura corporal total	Variável Quantitativa Contínua	Percentual

Cont/ Apêndice 3

Variáveis	Classificação	Indicadores
Água corporal total	Variável Quantitativa Contínua	Percentual
%PP	Variável Quantitativa Contínua	Percentual
Dinamômetro Força de preensão das mãos	Variável Quantitativa Contínua	Quilograma
Consumo calórico por dia	Variável Quantitativa Contínua	Quilocalorias
Consumo proteico por dia	Variável Quantitativa Contínua	Gramas
PCR	Variável Independente Quantitativa Contínua	Miligramas por decilitros
Escore de Glasgow modificado	Variável Independente Qualitativa Ordinal	0 = 0 (sem risco) 1 e 2 = 1 (com risco)
Escala de regressão tumoral	Variável Independente Qualitativa Ordinal	0 1 2 3 4