

**INTERFERÊNCIAS DA SUPLEMENTAÇÃO DE ÓLEO DE
PEIXE NA QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES EM
TRATAMENTO NEOADJUVANTE DE ADENOCARCINOMA
DE RETO**

MARIANE MESSIAS REIS LIMA SILVA

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

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Samuel Aguiar Júnior

São Paulo

2018

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Silva, Mariane Messias Reis Lima

Interferências da suplementação de óleo de peixe na qualidade de vida de pacientes em tratamento neoadjuvante de carcinoma de reto /
Mariane Messias Reis Lima Silva - São Paulo, 2018.

91p.

Tese(Doutorado)-Fundação Antônio Prudente.

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

Orientador: Samuel Aguiar Júnior

Descritores: 1. Qualidade de Vida /Quality of Life. 2. Terapia Neoadjuvante/
Neoadjuvant Therapy. 3. Neoplasias Retais/Rectal Neoplasms. 4. Óleos de Peixe/Fish oils. 5. Suplementos Nutricionais/Dietary Supplements .

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese:

A todos os pacientes que doaram tempo precioso de suas vidas, de forma tão carinhosa e desprendida, para participarem das avaliações desse projeto

&

À memória da minha querida sogra Mirailde Lima Silva que foi uma grande incentivadora da realização desse sonho.

AGRADECIMENTOS

Com certeza tenho muito a agradecer, pois jamais chegaria até aqui sozinha ou sem ajuda de pessoas tão especiais.

A DEUS, pela vida e por permitir a realização desse sonho.

Agradeço ao meu orientador Dr. Samuel Aguiar Júnior pela oportunidade da realização dessa pesquisa, pelo incentivo e pelo olhar sábio e clínico nas tomadas de decisões. Muito obrigada por esses 6 anos de orientação (mestrado e doutorado), com certeza aprendi muito.

A Dra. Juliana de Aguiar Pastore, mentora desse lindo projeto, obrigada por aceitar que eu fizesse parte desse sonho e por tê-lo dividido comigo. Foi uma honra fazer esse projeto contigo, uma pessoa tão humana e intelectual.

A minha querida mãe Glória Angélica Messias Malles, por ter me dado muito mais do que recebeu nessa vida, te amo muito.

Ao meu esposo Maséias Martins Lima Silva pelo apoio e incentivo incondicional, por ter estado ao meu lado em todos esses anos, essa conquista é nossa.

À equipe da biblioteca, Cinara, Júlia e em especial a Suely Francisco que sempre estive tão disposta a ajudar não só a mim mas a todos os alunos, muito obrigada pelo apoio, pelos artigos, pelas dicas de formatação e por deixar a tese tão linda e organizada.

À equipe da bioestatística, Vinicius Calsavara, Barbara Bettim e Jéssica Caldato, obrigada pelo excelente trabalho com as análises dos resultados e por quererem ser perfeitos em cada detalhe, obrigada pela paciência também.

À equipe da pós-graduação, Karla, Cassinha, Luciana Pitombeira, Luciana Dias, Debora, Cíntia, pela gentileza com a qual me acolheram em todos esses anos, saudade e agradecimento também a Ana Maria Kuninari e Vanusa.

Aos amigos que estiveram presentes durante essa jornada: Cassia Silva, Vanessa Alves, Carolina Finoti, Denise Arruda, Ana Gomes e em especial a Bruna Elisa Catin Kupper pelo apoio, por ter me ajudado sempre que precisei, obrigada Bru.

À equipe do laboratório de análises clínicas que nos acolheram tão bem e sempre estiveram dispostos a nos ajudar em tudo, à coordenação, aos técnicos de enfermagem, à Margarete, à Isabel, muito obrigada.

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.

À equipe de enfermagem do Ambulatório Fernando Gentil: Renatinha, Patricia, Mauricí, Gizele. Obrigada por terem dividido o espaço conosco por tantas vezes e sempre nos tratar com maravilhosamente bem.

À equipe da radioterapia, recepcionistas, enfermeiras, técnicos de enfermagem e aos médicos, em especial ao Dr. Antônio Cássio Pellizzon, por permitirem e apoiarem nossa presença nos consultórios para avaliarmos os pacientes.

A bolsa da Capes e A.C.Camargo Cancer Center pelo auxílio financeiro que viabilizou a realização desta tese.

À toda minha família e amigos que estão na Bahia, São Paulo e Petrolina, que torceram e oraram para que esse doutorado fosse realizado com sucesso. Obrigada!

RESUMO

Silva MMRL. **Interferências da suplementação de óleo de peixe na qualidade de vida de pacientes em tratamento neoadjuvante de carcinoma de reto.** São Paulo; 2018. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

Introdução: Segundo a Organização Mundial de Saúde qualidade de vida (QV) compreende “*a percepção do ser humano de sua posição na vida no contexto da cultura e sistema de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações*”. Já foi comprovado os benefícios da terapia neoadjuvante na redução do risco de recorrência local, melhora da margem de ressecção cirúrgica e maiores chances de cura através da resposta patológica completa. Porém, apesar dos benefícios desses tratamentos, existem efeitos adversos relacionados à toxicidade e complicações cirúrgicas e pós-cirúrgicas que interferem drasticamente na qualidade de vida dos pacientes. Em estudos pré-clínicos a incorporação de ácidos graxos eicosapentaenoico (EPA) e docosaexaenoico (DHA) - provenientes do óleo de peixe - tem mostrado interferir em vias de inflamação, sinalização celular e transcrição gênica melhorando a resposta ao tratamento e consequentemente a qualidade de vida.

Objetivo: O objetivo primário desta pesquisa foi verificar se o consumo diário de 2,4g de EPA+DHA concomitante a terapia neoadjuvante e até um dia antes da cirurgia interferiria na qualidade de vida de pacientes com câncer de reto durante o tratamento. Os objetivos secundários foram avaliar complicações intra e pós-cirúrgicas, resposta patológica e estado nutricional dos pacientes e relacionar essas informações com qualidade de vida e ingestão de óleo de peixe.

Metodologia: Um total de 111 pacientes com adenocarcinoma de reto foram randomizados quanto à suplementação diária de 2,4 g de EPA+DHA concomitante ao tratamento neoadjuvante. Após necessidade de exclusão de alguns pacientes 106 estavam aptos para participação das avaliações do projeto, que aconteceram em cinco momentos: M1 - pré-tratamento, M2 - ao término da quimiorradioterapia, M3 - quatro semanas após quimiorradioterapia e

M4 - um dia antes da cirurgia. No pós-operatório as informações foram adquiridas através do prontuário eletrônico. A qualidade de vida foi avaliada através dos questionários da Organização Europeia de Pesquisa e Tratamento do Câncer, EORTC QLQ-C30 e QLQ-CR29, que foram aplicados em todos os momentos do estudo. Resultados: Não houve diferenças significativas entre os grupos controle (GC) e o grupo intervenção (GI) quanto as características sociodemográficas e clínicas. Com relação às variáveis do estado nutricional foi possível perceber que a quimiorradioterapia resultou em deterioração do estado nutricional em ambos os grupos sendo percebida melhora do estado nutricional no M3 e M4, não havendo, porém, diferenças significativas entre os grupos para todas as variáveis. Os resultados dos questionários de qualidade de vida mostraram no M1 (primeira avaliação) que o GC se apresentava mais sintomático para disúria ($P = 0,041$) e distensão abdominal ($P = 0,036$), sendo que ao final da radio e quimioterapia o sintoma disúria permaneceu prevalente para o GC ($P = 0,031$). No M3 o GI apresentou-se menos sintomático para dor ($P = 0,045$), dor anorretal ($P = 0,009$) e dispneia ($P = 0,041$), e para escala de função apresentou menos ansiedade ($P = 0,033$) quando comparados ao GC. Um dia antes da cirurgia (M4) o GC apresentou-se com maior perda de apetite ($P = 0,016$) e distensão abdominal ($P = 0,007$) quando comparado com o GI. Com relação aos efeitos adversos do tratamento neoadjuvante o GI apresentou-se com menor quantidade de sintomas relatados do que o GC ($P = 0,045$). Conclusão: A suplementação com EPA e DHA em pacientes com câncer de reto melhorou a QV ao diminuir disúria, dor, dor anorretal, dispneia, distensão abdominal, perda de apetite e ansiedade quando comparados ao GC e interferiu nos efeitos adversos da RDT e QT ao diminuir significativamente a quantidade de toxicidades relatadas pelos pacientes do GI quando comparados ao GC.

SUMMARY

Silva MMRL. **[Interferences of fish oil supplementation in the quality of life of patients in neoadjuvant treatment for rectum carcinoma]**. São Paulo; 2018. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

Introduction: According to the Health World Organization, Quality of Life (QoL) comprises “the perception of a human being regarding their position in life in the context of culture and a value system in which they live, related to their goals, expectations, standards and concerns”. The benefits of neoadjuvant therapy have already been proven, such as risk reduction of local recurrence, margin improvement of surgical resection and greater chances of cure through the complete pathological response. However, despite the benefits of these treatments, there are adverse effects related to toxicity and surgical and post-surgical complications which drastically interfere with patient’s quality of life. In pre-clinical studies, the incorporation of fatty acids as eicosapentaenoic (EPA) and docosahexaenoic (DHA) – derived from fish oil – have shown to interfere in inflammation pathways, cellular signaling and gene transition, improving treatment response and therefore the quality of life. Objective: The primary goal of the present research was to verify if daily consumption of 2,4 g of EPA+DHA concomitant to neoadjuvant therapy and up to one day before surgery would interfere in patient’s quality of life during treatment. The secondary objectives were to assess intra and post-surgical complications, pathological response and nutritional state of patients and to relate this information with quality of life and fish oil intake. Method: A total of 111 patients with rectum adenocarcinoma were randomly assigned for daily supplementation of 2,4 g of EPA+DHA concomitant to neoadjuvant treatment. After the need for exclusion of some patients 106 were suitable for participation in the projects assessments, which occurred in five moments: M1 – pre-treatment, M2 – at the end of chemoradiotherapy, M3 – four weeks after chemoradiotherapy and M4 – one day before surgery. At post-operative information were obtained through electronic record. Quality of life was

assessed through the European Organization of Research and Treatment for Cancer, EORTC QLQ-C30 and QLQ-CR29, which were applied in all moments of the study. Results: There were no significant differences between control group (CG) and intervention group (IG) regarding sociodemographic and clinical characteristics. About nutritional state variables, it was possible to notice that chemoradiotherapy resulted in the deterioration of the nutritional state in both groups, improvement of the nutritional state was noticed in M3 and M4, however, there were no significant differences among groups for all variables. The results of quality of life questionnaires showed that in M1 (first assessment) the CG was presented more symptomatic for dysuria ($P = 0,041$) and abdominal distention ($P = 0,036$), in that at the end of radio and chemotherapy the dysuria symptom remained prevalent for CG ($P = 0,031$). In M3 the IG was presented less symptomatic for pain ($P = 0,045$), anorectal pain ($P = 0,009$) and dyspareunia ($P = 0,041$), and for scale function presented less anxiety ($P = 0,033$) when compared to the CG. One day before surgery (M4) the CG presented greater loss of appetite ($P = 0,016$) and abdominal distention ($P = 0,007$) when compared to the IG. Regarding adverse effects of neoadjuvant treatment, the IG presented less quantity of reported symptoms than the CG ($P = 0,045$). Conclusion: The supplementation with EPA and DHA in patients with rectum cancer improved QoL by decreasing dysuria, pain, anorectal pain, dyspareunia, abdominal distention, loss of appetite and anxiety when compared to the CG and interfered in the adverse effects of chemoradiotherapy by significantly decreasing the amount of toxicity reported by the IG patients when compared to the CG.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Desenho do estudo	21
Figura 2	Posicionamento para medida da Força de Prensão da Mão ..	29
Figura 3	Fluxograma do estudo: Suplementação de Óleo de Peixe Associada ao Tratamento Neoadjuvante de Adenocarcinoma de Reto, São Paulo 2018	35
Figura 4	Boxplot da comparação entre grupo controle e grupo intervenção de acordo com a quantidade de ácidos graxos eicosapentaenoico (EPA) presente no sangue nos diferentes momentos do estudo, São Paulo 2018.	42
Figura 5	Boxplot da comparação entre grupo controle e grupo intervenção de acordo com a quantidade de ácidos graxos docosaexaenoico (DHA) presente no sangue nos diferentes momentos do estudo, São Paulo 2018	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Comparação entre o Grupo Controle e o Grupo Intervenção de acordo com as características sociodemográficas e clínicas, São Paulo 2018	38
Tabela 2	Comparação entre Grupo Controle e Grupo Intervenção de acordo com marcadores nutricionais no início do estudo, São Paulo 2018	39
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 2018	39
Tabela 4	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 2018	41
Tabela 5	Comparação entre Grupo Controle e Grupo Intervenção de acordo com classificação do estado nutricional pela ASG-PPP no segundo momento do estudo, São Paulo 2018	43
Tabela 6	Comparação entre Grupo Controle e Grupo Intervenção de acordo com classificação do estado nutricional pela ASG-PPP no terceiro momento do estudo, São Paulo 2018	44
Tabela 7	Comparação entre Grupo Controle e Grupo Intervenção de acordo com classificação do estado nutricional pela ASG-PPP no quarto momento do estudo, São Paulo 2018	44

Tabela 8	Comparação entre Grupo Controle e Grupo Intervenção para variáveis de classificação do estado nutricional no segundo, terceiro e quarto momento do estudo, São Paulo 2018. com	45
Tabela 9	Comparação entre Grupo Controle e Grupo Intervenção para variáveis de classificação da composição corporal no segundo, terceiro e quarto momento do estudo, São Paulo 2018	45
Tabela 10	Resultados significativos dos questionários de qualidade de vida QLQ C30 e QLQ CR-29 na comparação entre Grupo Controle e Grupo Intervenção, São Paulo 2018.....	49
Tabela 11	Resultados significativos dos questionários de qualidade de vida QLQ C30 e QLQ CR-29 para cada grupo separadamente durante os momentos, São Paulo 2018.....	57
Tabela 12	Comparação entre Grupo Controle e Grupo Intervenção para variáveis de complicações cirúrgicas, tempo de internação, admissão em Unidade de Cuidados Intensivos e readmissão hospitalar, São Paulo 2018.....	62
Tabela 13	Comparação entre Grupo Controle e Grupo Intervenção de acordo com presença de toxicidade e graus de toxicidade, São Paulo 2018	64
Quadro 1	Ensaio clínico que avaliaram os efeitos da suplementação com ômega-3 na qualidade de vida durante QT e/ou RDT, São Paulo 2018	70

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

5-FU	5-Fluoracil
AA	<i>Aracdonic acid</i>
ALA	<i>Alfalinolenic acid</i>
ASG	Avaliação Subjetiva Global
ASG-PPP	Avaliação Subjetiva Global Produzida Pelo Paciente
CCR	Câncer Colorretal
DHA	<i>Docosaehaenoic acid</i>
EPA	<i>Eicosapentaenoic acid</i>
g	Gramma
g/L	Gramma por Litro
GC	Grupo Controle
GI	Grupo Intervenção
Kg	Quilograma
Kg/m²	Quilograma por metro quadrado
m	Metro
mg/L	Miligrama por Litro
mm	Milimetro
QT	Quimioterapia
RDT	Radioterapia
EORTC	European organization research treatment cancer
QV	Qualidade de vida
KPS	Karnofsky performance status
PUFAs	Polyunsaturated fatty acids
AICR	American Institute for cancer research
HRQOL	Health related quality of life
QVRS	Qualidade de vida relacionada a saúde
OMS	Organização mundial da saúde
CR	Câncer de reto
PCR	Protein C reative
IMRT	Intensity-modulated radiation therapy
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism

FDA	Food and Drug Administration
EUA	Estados Unidos da América
QLQ-C30	Quality of life questionnaires core 30
QLQ-CR29	Quality of life questionnaires colorectal cancer module

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Qualidade de vida.....	1
1.2	Câncer de reto: epidemiologia e tratamento.....	2
1.3	Qualidade de vida & suplementação com ômega-3	6
2	JUSTIFICATIVA	11
3	OBJETIVOS	13
3.1	Objetivo Primário	13
3.2	Objetivos Secundários.....	13
4	HIPÓTESES	14
5	METODOLOGIA	15
5.1	Caracterização do Estudo	15
5.2	Amostra do Estudo	16
5.3	Plano terapêutico.....	17
5.4	Desenho do estudo	18
5.4.1	Avaliação da incorporação celular de EPA e DHA em fosfolipídios de células sanguíneas.....	19
5.5	Instrumentos e Técnicas de Coleta de Dados.....	23
5.5.1	Avaliação da qualidade de vida: EORTC QLQ-C30 e EORTC QLQ-CR29.....	23
5.5.2	Avaliação das complicações cirúrgicas	25
5.5.3	Avaliação dos efeitos adversos da quimioterapia e radioterapia	26
5.5.4	Avaliação nutricional.....	26
5.5.5	Avaliação da resposta patológica	29
5.6	Aspectos Éticos	30
5.7	Análise de Dados	31

6	RESULTADOS	33
6.1	Características sociodemográficas e clínicas	36
6.2	Ácidos graxos	40
6.3	Avaliação dos dados nutricionais	43
6.4	Questionários de qualidade de vida EORTC QLQ-C30 e QLQ-CR29	47
6.4.1	Resultado da análise entre os grupos	47
6.4.2	Resultado da análise de cada grupo separadamente através dos momentos	51
6.5	Toxicidade da radio e quimioterapia	61
6.6	Complicações cirúrgicas e pós cirúrgicas.....	63
6.7	Resposta patológica completa.....	64
7	DISCUSSÃO	66
7.1	Características sociodemográficas e clínicas	67
7.2	Efeitos dos ácidos graxos ômega-3 na qualidade de vida.....	71
7.3	Efeitos dos ácidos graxos ômega-3 em complicações perioperatórias, tempo de internação e readmissão hospitalar	78
7.4	Efeitos dos ácidos graxos ômega-3 em toxicidades da radioterapia e quimioterapia	79
7.5	Interferências dos ácidos graxos ômega-3 na resposta patológica completa.....	80
8	CONCLUSÃO	82
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	84

ANEXOS

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

Anexo 2 Questionário QLQ – C30

Anexo 3 Questionário QLQ – CR29

Anexo 4 Classificação Clavien-Dindo

Anexo 5 Avaliação Subjetiva Global Produzido pelo Paciente

APÊNDICES

- Apêndice 1** Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE
- Apêndice 2** Material suplementar dos resultados não significativos dos questionários de qualidade de vida QLQ C30 e QLQ CR-29 na comparação entre Grupo Controle e Grupo Intervenção, São Paulo 2018
- Apêndice 3** Material suplementar dos resultados não significativos dos questionários de qualidade de vida QLQ C30 e QLQ CR-29 para cada grupo separadamente durante os momentos, São Paulo 2018

1 INTRODUÇÃO

1.1 QUALIDADE DE VIDA

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) o conceito de Qualidade de Vida (QV) compreende “*a percepção do ser humano de sua posição na vida no contexto da cultura e sistema de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações*” (Anonymus 1995). Outro conceito mais antigo de CALMAN (1984) descreve a QV como sendo algo de interpretação pessoal, que está relacionada ao estilo de vida, às experiências passadas e expectativas quanto ao futuro; ainda segundo o autor não é possível fazer julgamento sobre a QV de outras pessoas, uma vez que seria a percepção do próprio indivíduo que importa.

O termo qualidade de vida foi empregado pela primeira vez em 1920, relacionado com economia e bem-estar social (WOOD-DAUPHINEE 1999). O interesse nesse conceito foi primeiramente compartilhado por cientistas sociais, políticos e filósofos, logo depois pelas ciências da saúde, referindo-se a um movimento no sentido de valorizar parâmetros mais amplos do que somente o controle de sintomas, a diminuição da mortalidade ou o aumento da perspectiva de vida (FLECK et al. 1999).

A expressão qualidade de vida relacionada a saúde – QVRS (*Health Related Quality of Life – HRQOL*) foi utilizada tendo em vista a necessidade

da inclusão de alguns conceitos que não eram considerados como parte da saúde, eram eles: a renda familiar, liberdade e ambiente de moradia; que embora interferissem na saúde eram ignorados (GUYATT et al. 1993). Outros motivos que suscitaram a criação de metodologias para medir QVRS foram às diferenças nas respostas clínicas entre pacientes com mesmo diagnóstico e o interesse de administradores da época em utilizar a QVRS como uma oportunidade de gerir despesas (GUYATT et al. 1993).

Em meados da década de 80 a Organização Europeia de Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC) iniciou um programa para desenvolver uma abordagem integrada e modular para avaliar a qualidade de vida de pacientes através da participação de ensaios clínicos ao redor do mundo com a aplicação do questionário de qualidade de vida QLQ-C30. Os resultados desse programa foram unânimes em mostrar que o questionário era uma medida confiável e válida para avaliar a QV de pacientes com câncer em ambientes de pesquisa clínica multicultural (AARONSON et al. 1993). Portanto, avaliar a QV tornou-se junto com o tratamento uma meta importante a ser alcançada pela equipe de saúde.

1.2 CÂNCER DE RETO: EPIDEMIOLOGIA E TRATAMENTO

O câncer colorretal (CCR) é o terceiro câncer mais comum no mundo em homens e o segundo câncer mais comum em mulheres, ocupando a terceira posição em ambos os sexos (BRAY et al. 2018). No Brasil, de acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), para cada ano do biênio

2018-2019 estima-se 17.380 casos novos CCR em homens e 18.980 em mulheres, correspondendo a um risco estimado de 16,83 casos novos a cada 100 mil homens e 17,90 a cada 100 mil mulheres. Na região Sudeste, sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de cólon e reto é o segundo mais frequente em homens (23,29/100 mil) e em mulheres (23,86/100 mil) (Ministério da Saúde 2018).

Nos Estados Unidos (EUA) de acordo com estatística da *American Institute for Cancer Research* (AICR) o câncer colorretal é o terceiro câncer mais comum e a terceira principal causa de morte por câncer em homens e mulheres. Todavia, devido a programas do governo para rastreio precoce, durante o período entre 2001 a 2011 as taxas gerais de incidência diminuíram em média 3,4% entre adultos com 50 anos ou mais, porém aumentaram 1,1% ao ano entre homens e mulheres com menos de 50 anos (SIEGEL et al. 2014).

Aproximadamente 5% de todos os CCR ocorrem devido a mutações genéticas herdadas, caracterizando-se como síndromes hereditárias; 20% acontece em pessoas com história familiar com dois ou mais parentes de primeiro ou segundo grau apresentando a doença, e, estima-se que quase 50% surgem por causa de maus hábitos alimentares (LYNCH e CHAPELLE 2003; HOU et al. 2013).

São considerados como fatores de risco para o desenvolvimento do CCR o aumento da idade, obesidade, alto consumo de carne vermelha, ingestão de bebidas alcoólicas e uso de tabaco; sendo tidos como fatores de proteção uma dieta rica em frutas, vegetais, legumes, alimentos ricos em

cálcio e fibras (HOU et al. 2013; KANTOR et al. 2014) e alimentos ricos em ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa (ômega-3) (HOU et al. 2013; LI et al. 2015; GRAVILAS et al. 2016); a prática de atividade física e a triagem com sigmoidoscopia ou/e colonoscopia também têm sido associados a redução do risco para o aparecimento do CCR (KANTOR et al. 2014).

Logo, pacientes com câncer devem ser encorajados a consumirem uma dieta saudável rica em frutas, vegetais, legumes, nozes, sementes, e, a evitarem alimentos processados e rápidos (fast foods), visto que um estilo de vida saudável tem sido associado à redução do risco para o desenvolvimento do câncer e outras doenças crônicas (MARIAN 2017).

O desenvolvimento do CCR envolve a transformação da mucosa do cólon e do reto normal a adenoma e então a carcinoma. A maioria dos CCR surge de pólipos adenomatosos pré-existentes que podem levar de 10 a 15 anos para se completarem (LIEBERMAN et al. 2012). Existem evidências de que a detecção e remoção dessas lesões precursoras de câncer através de exames como a sigmoidoscopia e/ou colonoscopia podem prevenir o aparecimento do CCR e reduzir sua mortalidade (ZAUBER et al. 2012).

O tratamento padrão para o câncer de reto (CR) em estágios II e III é a combinação de radioterapia (RDT) e quimioterapia (QT) neoadjuvante, seguida pela cirurgia que geralmente é realizada entre a oitava e décima semana após final do tratamento. Os objetivos principais dessa terapia são reduzir o risco de recorrência local, melhorar a margem de ressecção cirúrgica no estágio T4 e preservar a função esfíncteriana em tumores de reto baixo (BOSSET et al. 2007; SCHMOLL et al. 2012).

A literatura atesta os benefícios da terapia neoadjuvante com QT e RDT no tratamento do CR revelando melhora na sobrevida livre de doença e recidiva (BOSSET et al. 2006; WYGODA et al. 2010) e regressão tumoral (KENNECKE et al. 2012; BOSSET et al. 2016); sendo que a depender do estágio do tumor há maior chance de cura, especialmente nos pacientes com resposta patológica completa (WYGODA et al. 2010).

No entanto, apesar dos benefícios do tratamento neoadjuvante, nota-se uma gama de efeitos adversos relacionados à toxicidade, sendo os mais comuns a diarreia, dor pélvica e fadiga (BOSSET et al. 2006; KENNECKE et al. 2012). Como mostrou WYGODA et al. (2010) em pesquisa realizada com 98 pacientes que receberam tratamento neoadjuvante com RDT e QT, mais de ¼ dos pacientes (27,5%) tiveram grau 3 e 4 de toxicidade (moderada a grave) sendo a mais incidente a gastrointestinal; houve ainda toxicidade hematológica, casos de neutropenia e morte.

Além dos efeitos adversos do tratamento neoadjuvante outro fator que pode prejudicar a recuperação dos pacientes são as possíveis complicações no pós-operatório. Em pesquisa realizada por HARRIS et al. (2005) e RATHNAYAKE et al. (2008) foram observadas em cirurgias com confecção de estoma complicações como hérnia, retração, prolapso, obstrução intestinal, abscesso paraileostomia, escoriações em pele e alta incidência de mortalidade nos pacientes que desenvolveram necrose do estoma. Além do mais, SIASSI et al. (2008) relataram deiscência e atraso no início da dieta e BOSSET et al. (2006) identificaram que pacientes com CR que tiveram o

esfíncter preservado apresentaram complicações como incontinência fecal e retenção urinária.

Diante do exposto acima, percebe-se que, apesar dos benefícios do tratamento neoadjuvante e da cirurgia, os efeitos adversos e complicações pós-operatórias podem impactar negativamente na QV dos pacientes. Foi o que mostrou HERMAN et al. (2013) em estudo prospectivo no qual avaliou a QV de pacientes antes do início do tratamento neoadjuvante, ao final do tratamento e 4 semanas após última dose de RDT e QT. Foi identificada queda significativa ($P = 0,0024$) na escala de função estado de saúde global/QV durante o tratamento, bem como aumento nas escalas dos sintomas gastrointestinais e urinários, sendo que um mês após final de RDT e QT os pacientes apresentaram melhora do status de saúde global/QV e diminuição dos sintomas (HERMAN et al. 2013).

Portanto, medidas que objetivem melhorar a QV dos pacientes durante o tratamento neoadjuvante com implementação de ações para diminuir o impacto dos efeitos adversos e das complicações peri operatórias devem ser valorizadas e incentivadas.

1.3 QUALIDADE DE VIDA & SUPLEMENTAÇÃO COM ÔMEGA-3

Estudos pré-clínicos têm mostrado que a incorporação de ácidos graxos poli insaturados (PUFAS) de cadeia longa (ômega 3) eicosapentaenoico (EPA) e docosaexaenoico (DHA) provenientes do óleo de peixe podem interferir em vias de inflamação, sinalização celular e

transcrição gênica melhorando a resposta ao tratamento e consequentemente a qualidade de vida (SMITH 2005; HAWCROFT et al. 2010; VARGA et al. 2011).

Em revisão sistemática de estudos realizados em laboratórios ficou claro o papel dos ácidos graxos poli insaturados ômega-3 na prevenção do câncer ao impedir a proliferação das células cancerosas, bloquear a angiogênese, diminuir inflamação e impedir formação de metástase (ELTWERI et al. 2017).

O EPA e DHA ao serem incorporados à membrana celular influenciam diretamente nas respostas mediadas por proteínas de membrana, agindo na produção de eicosanoides, na sinalização celular e expressão gênica, portanto, através destes mecanismos há modificação da fisiologia da célula e dos tecidos e no modo estes respondem aos sinais externos (CALDER e YAQOOB 2009).

Os eicosanoides são compostos bioativos gerados por reações químicas que acontecem com o EPA e DHA. Estes compostos bioativos são capazes de atuar no sistema imunológico interferindo na transformação neoplásica e modificando crescimento celular e microambiente inflamatório (TUNCER e BANERJEE 2015). SONG et al. (2015) em resultados obtidos em duas coortes mostraram que a suplementação de ômega-3 age a nível molecular no CCR considerados com alta instabilidade microssatélites, sugerindo um papel protetor dessa intervenção através do reparo de incompatibilidades do DNA.

A suplementação de EPA e DHA melhora o ganho de peso dos pacientes durante o tratamento oncológico e ajuda a prevenir caquexia (MURPHY et al. 2012). ELTWERI et al. (2017) também encontraram resultados em contextos clínicos para manutenção de massa corporal magra, melhor resposta imunológica, melhor QV e ganho na sobrevida global em pacientes com CCR e de pâncreas.

Em revisão sistemática de estudos randomizados e controlados realizada com objetivo de avaliar o efeito da suplementação de óleo de peixe associada a QT e RDT em câncer de todas as localizações, os autores mostraram que a suplementação de ômega-3 de cadeia longa é eficaz para melhorar indicadores de saúde importantes como a preservação de peso e de composição corporal, diminuição em neuropatia periférica e melhorar escores de QV (SILVA et al. 2015). Porém nenhum dos estudos incluídos na revisão foi realizado especificamente com tumores localizados em reto.

Em meta-análise com 13 ensaios clínicos randomizados com 1269 pacientes com cânceres gastrointestinais submetidos à cirurgia abdominal comparando dieta padrão oferecida no perioperatório com dieta enriquecida com dois ou mais nutrientes incluindo glutamina, arginina, ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 e ácidos ribonucleicos, foram mostrados resultados que identificaram que uma dieta enriquecida com imunonutrientes diminuiu taxa de infecção pós-operatória e tempo de internação hospitalar quando comparando com dieta padrão (ZHENG et al. 2007).

Em estudo randomizado com 148 pacientes, controlado por placebo, o grupo intervenção recebeu ômega 3 (2g de EPA e 1g de DHA/dia) por 14

dias; foi avaliada a correlação da suplementação com a diminuição de complicações pós-operatórias da cirurgia de CCR e os resultados mostraram que não houveram diferenças significativas entre os grupos para as complicações pós-operatórias por infecção, bem como para tempo de internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), mortalidade, readmissões hospitalares, tempo de hospitalização e perda de sangue durante a cirurgia (SORENSEN et al. 2014). Porém, alguns vieses desse estudo podem ter interferido no desfecho, como a baixa adesão dos grupos à ingestão dos suplementos após a cirurgia quando comparado a adesão antes da cirurgia, e o curto período de intervenção que ocorreu apenas durante 7 dias antes e depois do procedimento cirúrgico. Houve modulação de resposta inflamatória e imunológica, porém sem impacto em diminuição de complicações cirúrgicas (SORENSEN et al. 2014).

Estudo com 40 pacientes com câncer de pulmão em estágio III que iriam passar por QT e RDT concomitante mostrou que pacientes que receberam suplemento nutricional contendo ácidos graxos poli-insaturados n-3 durante as cinco semanas de tratamento tiveram melhor QV, maior índice de Karnofsky (KPS), melhores escores para o status de saúde global/QV, função física, função cognitiva e função social, além disso, relataram menos náuseas e vômitos quando comparados ao grupo controle (MEIJ et al. 2012).

TRABAL et al. (2010) em estudo randomizado a fim de avaliar a tolerância dos pacientes com CCR em estágio IV à quimioterapia, identificaram que o grupo suplementado com 1,6g de EPA ao final de 12

semanas apresentaram ganho de peso significativo ($P = 0,045$), melhor função social ($P = 0,038$) e menores taxas de interrupção do tratamento quimioterápico quando comparados ao grupo controle. Todavia, uma limitação deste estudo foi a pequena amostragem de apenas 13 pacientes.

Em estudo randomizado realizada por SÁNCHEZ-LARA et al. (2014) com 92 pacientes em tratamento paliativo para câncer avançado de pulmão, os resultados evidenciaram que o grupo suplementado com EPA apresentou maior aporte de energia e proteína, bem como maior ganho de massa corporal magra quando comparados ao grupo controle. A QV, avaliada através dos questionários EORTC QLQ-C30 e QLQ-LC13, mostraram diminuição dos sintomas de fadiga, perda de apetite e neuropatia nos pacientes suplementados por EPA durante o tratamento quimioterápico quando comparados ao grupo controle (SÁNCHEZ-LARA et al. 2014)

Diante da observação de que não existe nenhum estudo avaliando o efeito da suplementação de ômega-3 de cadeia longa na qualidade de vida dos pacientes em tratamento neoadjuvante para adenocarcinoma de reto, assim como a falta de investigação do efeito dessa suplementação nas complicações cirúrgicas e possíveis toxicidades, a realização desta pesquisa justificou-se.

2 JUSTIFICATIVA

A literatura tem mostrado através de estudos *in vivo* a possibilidade de melhorar a resposta terapêutica através da utilização do ômega-3 enriquecido com EPA e DHA, suplemento que pode contribuir para diminuição dos efeitos adversos relacionados à toxicidade ao tratamento neoadjuvante, diminuição das complicações cirúrgicas, além de atuar na manutenção do estado nutricional adequado com consequente melhora na qualidade de vida.

Indivíduos com câncer possuem quantidades de EPA e DHA em fosfolipídios plasmáticos significativamente inferiores aos indivíduos saudáveis, sendo que esta concentração diminui com a progressão da doença (MURPHY et al. 2012). O que constitui mais um motivo para a recomendação da suplementação de ômega-3 durante a terapia oncológica.

Este nutriente já é comumente utilizado em outras patologias (doenças cardiovasculares e reumatológicas) e também no perioperatório de grandes cirurgias e caquexia do câncer, portanto, foi abalizada a segurança de sua prescrição para este estudo, mediante ausência de reações adversas significativas no consumo deste suplemento.

Com relação a dose a ser suplementada, de acordo com o *Food and Drug Administration-FDA* (2005) o consumo de até 3g/dia de EPA e DHA é considerado seguro (67 FR 8744; 8746; 26/02/2002). Entre os estudos randomizados e controlados que avaliaram os efeitos dessa suplementação em pacientes que passaram por tratamento neoadjuvante, observou-se,

entretanto, variação de 600mg a 3,6g por dia (SILVA et al. 2015). A *European Society of Parenteral and Enteral Nutrition* (ESPEN) recomenda o consumo de 2g de ácidos graxos de cadeia longa por dia para obtenção de benefícios clínicos relacionados ao estado nutricional (ARENDS et al. 2017).

Considerando que a combinação terapêutica de óleo de peixe concomitante ao tratamento neoadjuvante com quimiorradioterapia em pacientes com CR não havia sido ainda avaliada cientificamente, foi proposta a realização desse estudo para avaliar 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) na qualidade de vida dos pacientes durante o tratamento neoadjuvante. Por conseguinte, a pergunta chave deste estudo foi:

- *A ingestão diária de 2,4 gramas de EPA+DHA por adultos com adenocarcinoma de reto concomitante ao tratamento quimiorradioterápico neoadjuvante melhora a qualidade de vida e diminui as complicações cirúrgicas?*

Consideramos o estudo relevante e inovador uma vez que a investigação científica ainda não havia atentado a esta abordagem nutricional com óleo de peixe para esse grupo de pacientes. Portanto, idealizamos que se as hipóteses fossem confirmadas, por trata-se de uma intervenção de baixo custo quando comparada aos custos da QT e RDT, e, sem necessidade de internação ou equipamentos médico-hospitalares, muitos pacientes poderiam ser beneficiados para uma melhor qualidade de vida durante o tratamento neoadjuvante e após o mesmo.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

- Avaliar a qualidade de vida de indivíduos adultos em terapia neoadjuvante que consomem diariamente 2,4g de EPA+DHA comparando ao grupo controle.

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Avaliar o efeito do consumo diário de 2,4g de EPA+DHA sobre complicações cirúrgicas e pós-cirúrgicas, tempo de internação, admissão em unidade de cuidados intensivos e readmissão hospitalar, comparando ao grupo controle.
- Avaliar o efeito do consumo diário de 2,4g de EPA+DHA sobre efeitos adversos da quimioterapia e radioterapia, comparando ao grupo controle.
- Avaliar os efeitos do consumo diário de 2,4g de EPA+DHA sobre alteração do estado nutricional, massa magra, capacidade funcional e risco nutricional, comparando ao grupo controle.
- Avaliar o efeito do consumo diário de 2,4g de EPA+DHA sobre as alterações dos graus de resposta patológica, comparando ao grupo controle.

4 HIPÓTESES

- A qualidade de vida dos pacientes que consomem diariamente 2,4g de EPA+DHA durante a terapia neoadjuvante com radio quimioterapia é superior do que a qualidade de vida dos pacientes do grupo controle.
- O consumo diário de 2,4g de EPA+DHA interfere para diminuição de complicações cirúrgicas e pós-cirúrgicas, tempo de internação hospitalar, admissão em unidade de cuidados intensivos e readmissão hospitalar quando comparado ao grupo controle.
- Antes da suplementação com 2,4g de EPA+DHA os dois grupos de pacientes randomizados têm qualidade de vida equivalente, estado nutricional e perfil lipídico.
- O consumo de 2,4 gramas de EPA+DHA por indivíduos com câncer de reto concomitante ao tratamento neoadjuvante melhora significativamente os graus de resposta patológica quando comparado ao grupo controle.
- Os efeitos adversos da quimioterapia e radioterapia são menores nos pacientes suplementados com ácidos graxos ômega-3.

5 METODOLOGIA

5.1 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO

Tratou-se de um estudo clínico, controlado e randomizado que foi idealizado para dar continuidade a um ensaio clínico que já estava em andamento e que tinha como objetivo principal avaliar os efeitos da suplementação de óleo de peixe com EPA e DHA sobre o escore prognóstico de Glasgow. Foi utilizada mesma intervenção (óleo de peixe enriquecido com EPA e DHA) e metodologia do estudo anterior citado, entretanto, o estudo atual a que se refere essa tese de doutorado foi redesenhado e a amostra recalculada para um novo objetivo principal, que foi o de avaliar a qualidade de vida de pacientes adultos em terapia neoadjuvante que consumiram diariamente 2,4g de EPA+DHA comparando ao grupo controle. Portanto, nesse projeto não foram aprofundadas questões relacionadas ao estado nutricional dos pacientes, bem como outras questões que já foram apresentadas nos resultados da tese da Dra. Juliana de Aguiar Pastore Silva (SILVA 2017).

As principais variáveis desse estudo que correspondem a QV através dos questionários EORTC QLQ-C30 e CR29, incorporação celular de EPA e DHA por cromatografia gasosa e algumas variáveis secundárias correspondentes ao estado nutricional e composição corporal foram coletadas de forma prospectiva e longitudinal no decorrer de cada momento

das avaliações. No entanto, outra parte dos dados que corresponderam as variáveis de resposta patológica completa, efeitos adversos da quimioterapia e radioterapia, características sociodemográficas e clínicas e complicações cirúrgicas foram coletadas de forma retrospectiva através de informações contidas no prontuário eletrônico dos pacientes.

5.2 AMOSTRA DO ESTUDO

Foram definidos critérios de elegibilidade. Critérios de inclusão: ser candidato ao tratamento neoadjuvante long course segundo protocolo da instituição (estádio clínico T3,T4 e/ou N+), 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, patológicas e nutricionais mediante assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Critérios de exclusão: ser alérgico a peixe e derivados, pacientes já em suplementação por outros motivos, ter sido previamente submetido a qualquer tratamento para o câncer, ter tratamento neoadjuvante contra indicado por médico cardiologista, estar fazendo outro protocolo concomitante.

Os indivíduos aptos a participar do estudo, segundo os critérios estabelecidos, foram randomizados por alocação sequencial (FOSSALUZA et al. 2009) por software em relação 1:1, controlando por sexo e idade. O convite para participação do projeto foi realizado quase sempre no ambulatório de radioterapia após planejamento para iniciar o tratamento, nesse momento o paciente tinha tempo hábil para leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) [Apêndice 1], também a pesquisadora realizava as orientações quanto à condução do estudo, recebimento das capsulas e início das avaliações.

5.3 PLANO TERAPÊUTICO

Os indivíduos incluídos no estudo foram submetidos ao exame de retoscopia com biópsia do tumor e encaminhados para tratamento neoadjuvante. A radioterapia Conformada Tridimensional foi realizada durante cinco semanas até dose total de 5040 cGy, fracionamento diário de 180 cGy, em campos, cinco vezes por semana sendo 4500cGy na pelve, incluindo o sítio primário e drenagem linfática, seguido por boost de 540cGy em 3 frações. Para a quimioterapia concomitante à radioterapia foi utilizado 5- fluorouracil (5-FU) 1873 mg endovenoso em infusão contínua de 120 horas em dois ciclos, sendo o intervalo entre os ciclos de 28 dias, ou, capecitabina 500mg via oral de 12/12h durante 5 dias, na primeira e na quinta semana de radioterapia.

Quatro semanas após o término da radioterapia, foi realizada nova retoscopia sem biópsia para avaliação da resposta clínica. A cirurgia na maioria dos casos foi realizada dentro de oito a dez semanas após o término do tratamento neoadjuvante obedecendo aos princípios clássicos de tratamento oncológico.

5.4 DESENHO DO ESTUDO

Os pacientes foram convidados a responderem os questionários de qualidade de vida EORTC QLQ-C30 [Anexo 2] e o EORTC QLQ-CR29 [Anexo 3], antes do início e ao final do tratamento neoadjuvante concomitante a suplementação por óleo de peixe, quatro semanas após o término da neoadjuvância e um dia antes da cirurgia (**Figura 1**).

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). Os pacientes randomizados para o GI receberam 8 caixas EQUALIV Omega-3 ultra caps. no momento da primeira avaliação, cada caixa tinha 60 cápsulas de ômega-3 que correspondia a 15 dias de tratamento. As caixas eram armazenadas na farmácia clínica do AC Camargo Cancer Center, na qual era agendado um dia e horário para retirada, e em seguida eram fornecidas aos pacientes pela pesquisadora principal. Para aquisição das cápsulas de ômega-3 foram utilizados recursos financeiros do Prêmio Brentani.

O grupo controle (GC) não fez uso de cápsulas e nem de placebo e estavam cientes de que não estavam recebendo suplemento. Para o GI foi orientado consumir as cápsulas de ômega-3 junto das principais refeições – preferencialmente antes do início – de maneira assim distribuída: uma antes do café da manhã, duas antes do almoço e uma antes do jantar. Os indivíduos iniciaram o consumo das cápsulas no dia de início da radioterapia e foram orientados a continuar até o dia anterior à cirurgia. A fim de garantir a confiabilidade dos resultados, a ingestão do óleo de peixe foi verificada através de registros de consumo diário pelos pacientes e a partir da verificação de incorporação de EPA e DHA em fosfolipídios plasmáticos. 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 alto custo dessa metodologia a cromatografia gasosa (CG) foi o método utilizado neste projeto.

5.4.1 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 e47885-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.

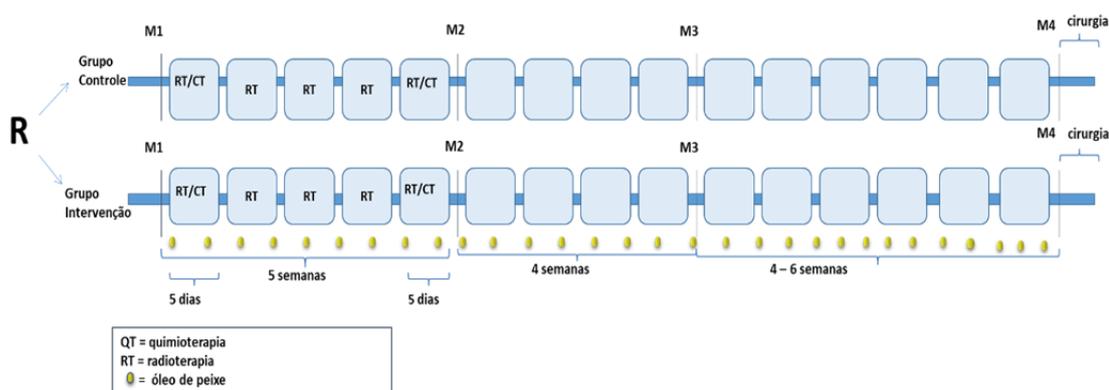


Figura 1 - Desenho do estudo

O estudo foi dividido em cinco momentos: M1(antes do início do tratamento neoadjuvante), M2 (pós quimiorradioterapia), M3(quatro semanas pós término da quimiorradioterapia), M4 (um dia antes da cirurgia) e M5 (após cirurgia).

No **M1 (pré-tratamento)**, para o preenchimento de critérios de elegibilidade os pacientes deveriam ter passado previamente pelo exame físico locorregional realizado pelo médico, que inclui retoscopia rígida, com determinação exata da distância entre o limite distal do tumor e a linha pectínea; além de realizarem ressonância magnética da pelve ou tomografia computadorizada do abdômen superior, radiografia simples do tórax e

dosagem sérica de antígeno carcinoembrionário (CEA), afim de terem o estadiamento clínico definido para programação do tratamento. Nesse momento foi determinado também o Índice de Karnofsky.

Após inclusão no estudo todos os pacientes foram submetidos à anamnese, exames laboratoriais (contagem de leucócitos, neutrófilos e de plaquetas; creatinina sérica; bilirrubinas e transaminases; dosagem de percentual de ácidos graxos EPA, DPA, DHA e AA em fosfolipídios plasmáticos) e avaliação do estado nutricional. Nesse momento os pacientes também foram convidados a responderem os questionários sobre qualidade de vida EORTC QLQ-C30 e QLQ-CR29.

M2 (pós quimiorradioterapia): Nesse momento os pacientes foram novamente convidados a responderem os questionários sobre qualidade de vida EORTC QLQ-C30 e QLQ-CR29. Foi realizada a reavaliação clínica laboratorial e avaliação do estado nutricional (parâmetros objetivos) e capacidade funcional. Foi dosado o percentual de ácidos graxos EPA, DPA, DHA e AA em fosfolipídios plasmáticos.

M3 (quatro semanas pós término da quimiorradioterapia): Os pacientes foram novamente convidados a responderem aos questionários sobre qualidade de vida. Foi realizada avaliação de resposta clínica com retoscopia sem biópsia. Foi realizada também a reavaliação clínica laboratorial e avaliação do estado nutricional (com ASG-PPP) e capacidade funcional. Ainda nesse momento foi dosado o percentual de ácidos graxos EPA, DPA, DHA e AA em fosfolipídios plasmáticos.

M4 (antes da cirurgia): Os pacientes foram novamente convidados a responderem aos questionários sobre qualidade de vida. Foi realizada avaliação de resposta clínica com retoscopia sem biopsia. Foi realizada a reavaliação clínica laboratorial e avaliação do estado nutricional (com ASG-PPP) e capacidade funcional e foi dosado o percentual de ácidos graxos EPA, DPA, DHA e AA em fosfolípidios plasmáticos.

Após a cirurgia foram coletados do prontuário eletrônico dos pacientes os dados dos laudos anátomos patológicos e assim realizada avaliação dos graus de resposta patológica a partir da peça cirúrgica pela escala de DWORAK. Também, após um mês da cirurgia foi investigado a existência de complicações durante e após a cirurgia através de consulta ao prontuário eletrônico dos pacientes.

5.5 INSTRUMENTOS E TÉCNICAS DE COLETA DE DADOS

5.5.1 Avaliação da qualidade de vida: EORTC QLQ-C30 e EORTC QLQ-CR29

Os questionários EORTC QLQ-C30 e EORTC QLQ-CR29 foram desenvolvidos pela *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)* (AARONSON et al. 1993). O EORTC QLQ-C30 é um questionário específico para avaliar a qualidade de vida em pacientes com câncer. Trata-se de um instrumento *self-reported* (auto avaliativo) que contém 30 questões que compõem cinco escalas funcionais: Função Física, Desempenho de Papel, Função Cognitiva, Função Emocional e Função

Social; e nove itens (domínios) que compõem as escalas de sintomas: fadiga, náusea e vômitos, dor, dispneia, perda de apetite, distúrbio do sono, constipação, diarreia e dificuldades financeiras. Além dos domínios das escalas de sintomas e escalas funcionais, o questionário contém um domínio que avalia o status de saúde global (*Global health status/QoL*) que é composto por duas perguntas nas quais os pacientes se auto avaliam dando uma nota que varia de 1 a 7 (em que 1 seria a pior nota e 7 a melhor nota) para a saúde em geral e qualidade de vida geral durante a última semana (AARONSON et al. 1993).

O EORTC QLQ-C30 foi desenvolvido sob um método modular de avaliação no qual é complementado por questionários tumor-específico. Em nosso estudo utilizamos o EORTC QLQ-CR29, que é um questionário módulo tumor-específico para avaliar a qualidade de vida de pacientes com câncer colorretal (WHISTANCE et al. 2009).

O EORTC QLQ-CR29 é composto por quatro escalas funcionais: Imagem corporal, função sexual, prazer sexual, perspectivas futuras; e 7 escalas de sintomas: problemas urinários, sintomas gastrointestinais, efeitos adversos da quimioterapia, disfunção sexual, problemas para defecar, perda de peso e problemas relacionados com o estoma. O QLQ-CR29 contém dezoito perguntas fixas para serem aplicadas a todos os pacientes, somando-se mais sete questões somente para pacientes que têm colostomia e mais seis questões apenas para pacientes com preservação esfinteriana; duas questões para pacientes do sexo masculino e duas

questões para pacientes do sexo feminino, variando num total de 28 a 29 questões (WHISTANCE et al. 2009; CALVO et al. 2010).

Nos questionários EORTC QLQ-C30 e QLQ-CR29 os escores são expressos em uma escala de 0 a 100. Na escala funcional 0 denota pior e 100 melhor resultado, e na escala de sintomas 0 denota melhor e 100 pior resultado. A alta pontuação na escala funcional representa um alto nível de função de saúde ou qualidade de vida, a alta pontuação da escala de sintomas representa, por sua vez um alto nível de problemas (WHISTANCE et al. 2009).

Os questionários foram aplicados nos quatro momentos do estudo (M1, M2, M3 e M4), o tempo médio para preenchimento foi de 20 min para cada paciente que respondeu no hospital no momento das avaliações. Três pacientes foram auxiliados pela pesquisadora para responderem os questionários devido a não alfabetização, uma paciente requisitou ajuda alegando dificuldades de responder sozinha e um paciente que esqueceu os óculos foi também auxiliado pela pesquisadora. Vários pacientes levaram os questionários para responderem em casa devido a falta de tempo para responderem durante as avaliações, para estes não houve controle de tempo de preenchimento.

5.5.2 Avaliação das complicações cirúrgicas

As ocorrências de complicações no período perioperatório, bem como tempo de internação, admissão em unidade de terapia intensiva (UTI) e readmissões hospitalares foram adquiridas através de informações do

prontuário eletrônico dos pacientes. As complicações pós-cirúrgicas foram classificadas através da graduação simplificada de Clavien-Dindo (DINDO et al. 2004; CLAVIEN et al. 2009) [Anexo 4] na qual os pacientes são graduados em uma escala de 0 a 5 sendo 0 a ausência de complicações 1 e 2 complicações consideradas leves, 3 e 4 complicações graves e 5 a morte do paciente.

5.5.3 Avaliação dos efeitos adversos da quimioterapia e radioterapia

Para avaliações das toxicidades da RDT e QT foram coletados dados retrospectivos dos prontuários eletrônicos dos pacientes que correspondeu ao final do tratamento neoadjuvante. As informações sobre sintomatologia e graus de toxicidade pelo *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* (U.S. Department of Health and Human Services 2017) foram adquiridas através dos registros que haviam sido realizados pelos médicos da oncologia clínica e radioterapia, não havendo interferência no controle e registro desses dados em tempo real por parte da pesquisadora.

5.5.4 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 da marca Welmy, com plataforma e capacidade máxima de 200 quilogramas (kg) em escala de 100 gramas (g) e régua antropométrica acoplada de

2 metros (m) (WELMY BALANÇAS, São Paulo, Brasil). O indivíduo avaliado posiciona-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 (World Health Organization-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 = altura² (metros) / kg/m². 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; $18,5 \geq IMC < 25$ = eutrofia; $25 \geq IMC < 30$ = sobrepeso; $IMC \geq 30$ = obesidade e para população idosa utilizou-se os seguintes pontos de corte: baixo peso ($IMC < 23$ kg/m²), peso normal ($23 < IMC < 28$ kg/m²), pré-obesidade ($IMC > 28$ kg/m²).

Foi realizada avaliação de compartimentos corporais, massa de gordura corporal e massa de músculo corporal, por meio do aparelho de bioimpedância elétrica (InBody R20, Biospace 2013) que permite análise de multifrequência (20 a 100KHz) e tetrapolar com oito eletrodos (dois em cada pé e em cada mão) para análise segmentada dos compartimentos corporais. Para avaliação foi dada entrada manual no leitor digital do aparelho de dados de peso, 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. Após permanecer em pé sobre o aparelho por 35 segundos, os resultados da análise apareciam no mostrador digital.

- **Grau de risco nutricional**

O grau de risco nutricional foi avaliado através da aplicação do questionário de Avaliação Subjetiva Global do Estado Nutricional Produzido pelo Próprio Paciente (ASG-PPP) [Anexo 5] pela pesquisadora principal deste projeto. A avaliação é composta por uma entrevista curta sobre mudanças recentes no peso, ingestão alimentar, sintomas gastrointestinais e comprometimento físico e um exame físico. Ao término da avaliação nutricional o paciente foi classificado em A (bem nutrido), B (moderadamente desnutrido) ou C (severamente desnutrido) e escore numérico.

- **Avaliação de capacidade funcional**

Para avaliação de capacidade funcional foi escolhido o instrumento de dinamometria, este aparelho 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 Seahan.

Para esta avaliação o paciente foi orientado a sentar-se 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, em que foi considerado como valor verdadeiro a média entre as três medidas. Cada leitura teve tempo de aproximadamente 3 segundos até atingir força máxima e foi fornecido descanso de no mínimo 1 min entre cada leitura (SCHLÜSSEL et al. 2008). Os resultados obtidos foram classificados em:

com ou sem risco nutricional, segundo valores de referência propostos por amostra de brasileiros saudáveis de acordo com sexo e idade (SCHLÜSSEL et al. 2008).

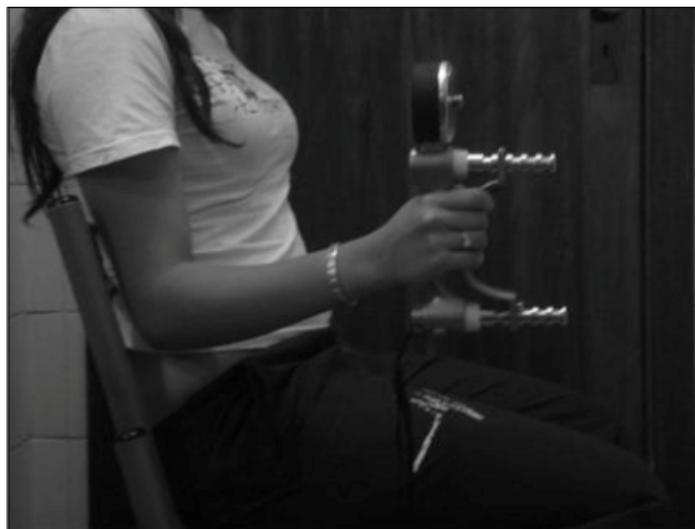


Figura 2 – Posicionamento para medida da Força de Preensão da Mão.

5.5.5 Avaliação da resposta patológica

A Avaliação de resposta patológica pós-tratamento neoadjuvante foi descrita de acordo com 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.
- Grau2: Mudanças fibróticas dominantes com poucas células ou grupos tumorais no tecido fibrótico (fácil de encontrar). 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)

5.6 ASPECTOS ÉTICOS

A pesquisa em questão foi baseada na Resolução 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde que norteia as práticas em pesquisas com seres humanos (Conselho Nacional de Saúde - CNS 2016) e foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação Antônio Prudente (FAP) com número de aprovação 1818/2013B [Anexo 1].

Este projeto contou com recursos do Prêmio Brentani contemplado no ano de 2014 para aquisição das cápsulas de ômega-3, para realização das dosagens EPA, DPA, DHA e AA em fosfolípidios de leucócitos e hemácias (método cromatografia gasosa) pelo laboratório da Universidade de São Paulo (USP) e para a compra da balança de Bioimpedância. Para aquisição do aparelho de Dinamômetro hidráulico de mão – SAEHAN, foi utilizado recurso de reserva técnica da aluna Juliana de Aguiar Pastore Silva que conduziu o projeto intitulado “Suplementação de óleo de peixe associada ao tratamento neoadjuvante de adenocarcinoma de reto”.

Os pacientes que participaram deste estudo receberam o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) aprovado pelo CEP sob o número

de projeto 1818/2013 (Apêndice 1). O TCLE contém explicação detalhada do projeto além de dados institucionais e dos pesquisadores assegurando aos participantes a possibilidade de desistência a qualquer momento do estudo e garantiu contato direto com pesquisadores e instituição em caso de dúvidas ou dificuldades.

5.7 ANÁLISE DE DADOS

O cálculo amostral foi realizado tendo como base o Estado de Saúde Global/QV para responder o objetivo primário de avaliação da qualidade de vida de indivíduos adultos em terapia neoadjuvante que consomem diariamente 2,4g de EPA+DHA comparando ao grupo controle. Foi considerado um poder de 80% e um nível de significância de 5%, além disso para o cálculo foi fixado um tamanho de efeito de 0,06 e correlação entre as medidas de 0,85. Neste cenário o tamanho da amostra foi de $n=116$ pacientes. O cálculo foi baseado na ANOVA de medidas repetidas.

Para a caracterização da amostra foi utilizada estatística descritiva em que foram apresentadas as principais medidas resumo como média, desvio padrão, mediana, valores de mínimo e máximo para as variáveis quantitativas, e as frequências absoluta e relativa para as variáveis qualitativas.

Para avaliação das variáveis dos questionários de qualidade de vida, EORTC QLQ-C30 e QLQ-CR29, e das variáveis clínicas (quantitativas) em relação aos grupos (GC e GI) foi aplicado o teste T para amostras

independentes (quando o número de pacientes em cada grupo foi superior a 30 pacientes) ou o teste não paramétrico U de Mann-Whitney (nos casos em que o número de pacientes era menor do que 30 em cada grupo).

A fim de comparar as variáveis quantitativas em relação aos 4 momentos (dentro de cada grupo), o teste não paramétrico de Friedman foi aplicado. Nos casos em que houve diferença significativa foi realizado o teste de comparação múltipla com correção de Bonferroni para identificar aonde estava essa diferença. Para esta análise foi considerado somente os questionários que estavam totalmente preenchidos sem nenhuma resposta em branco, todos os outros que tinham alguma questão em branco foram excluídos dessa análise.

O teste Qui-Quadrado ou o teste exato de Fisher foi aplicado para avaliar possíveis associações entre o uso de óleo de peixe com as variáveis clínicas e nutricionais (qualitativas).

Para todos os testes foi adotado o nível de significância bicaudado de 5%. Os dados foram organizados, registrados e analisados no programa SPSS v.25.

6 RESULTADOS

Durante o período de 11/05/2015 até 31/07/2017 167 indivíduos com adenocarcinoma de reto cT3,4 e/ou N (+) foram atendidos no A.C.Camargo Cancer Center e encaminhados para tratamento neoadjuvante. Destes, 56 não foram incluídos no estudo: 11 não estavam de acordo com o protocolo institucional para neoadjuvância; 21 optaram por realizar tratamento em outro hospital; 13 foram encaminhados para a neoadjuvância, porém nunca retornaram ao hospital; 4 negaram participar do estudo e 7 foram classificados como perda. Após a aplicação dos critérios de exclusão e outras perdas, restaram 111 indivíduos para randomização. Cinco pacientes tiveram os dados excluídos das análises: 1 por ter consumido óleo de Krill durante o período de tratamento, 4 porque não cumpriam com os critérios de elegibilidade, destes, 3 tinham o diagnóstico de carcinoma espinocelular (CEC) e um tinha diagnóstico de HIV + (vírus da imunodeficiência humana), o que, nesse caso impossibilitaria o envio do sangue para a cromatografia gasosa. Tivemos ainda 2 pacientes que foram randomizados e que se enquadravam em todos os critérios do estudo, mas que em algum momento antes de iniciarem a radioterapia tiveram o tratamento modificado para *Intensity Modulated Radiation Therapy* (IMRT), um paciente estava alocado para o GI e o outro para o GC, mesmo cientes de tal mudança, optamos por deixá-los permanecerem no estudo. Portanto, para o primeiro momento do estudo 105 pacientes tiveram os dados coletados para as análises.

As avaliações deste projeto aconteceram no período de 11/05/2015 a 31/12/2017. Em fluxograma, **Figura 3**, segue detalhado o número de pacientes que foram avaliados em cada momento para cada grupo, e os motivos das perdas e interrupções de segmento em cada momento.

O número de indivíduos randomizados foi um pouco menor do que o cálculo amostral ($n = 116$), e o tempo de coleta de dados foi de acordo com o planejado.

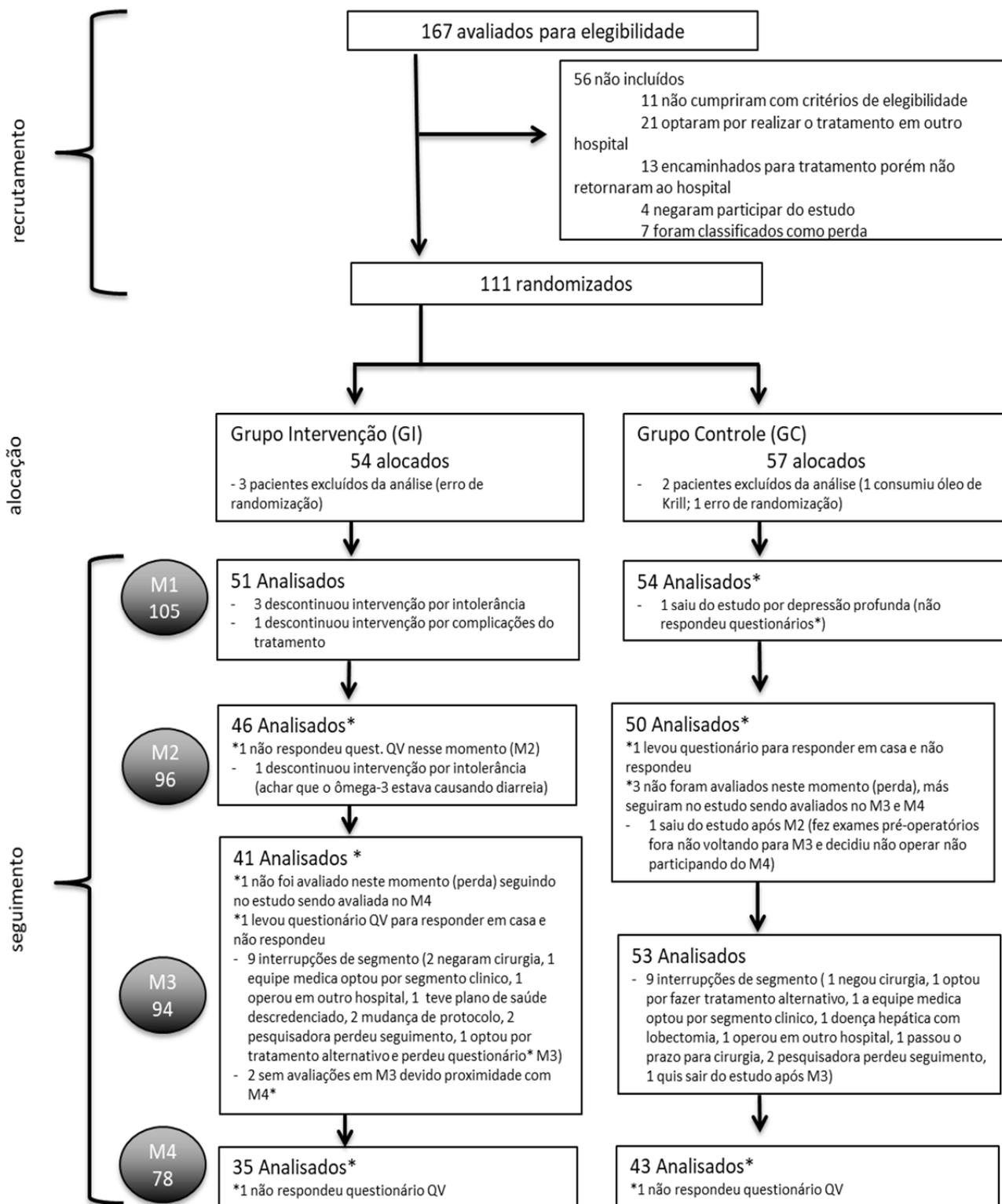


Figura 3 - Fluxograma do estudo: Suplementação de óleo de peixe associada ao tratamento neoadjuvante de adenocarcinoma de reto, São Paulo 2018.

6.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS

Ao diagnóstico a idade média dos pacientes foi de 59,27 anos e variou de 30 a 86 anos (média GI: 59,9 anos; GC: 58,6 anos; $P=0,574$), a maioria era do gênero masculino (57,14%) sendo 28 homens no GI e 32 no GC. Quanto a distribuição, de acordo com o estadiamento clínico, 68,57% dos pacientes foram classificados em estágio III e 22,85% estavam classificados como estágio II. Dez pacientes foram submetidos a colostomia prévia ao tratamento, sendo 6 do GI e 4 do GC. A performance status pela escala Karnofsky (KPS) variou de 70 a 100%: 3 pacientes (2,85%) foram classificados em KPS 70% (todos do GC) 17,14% dos pacientes tiveram KPS 80%, 40% tiveram KPS 90% e 35,23% foram classificados em KPS 100%. Em relação a escolaridade 61,90% da amostra tinha grau de escolaridade igual ou menor que ensino médio; quanto ao financiamento de saúde 64,76% tinham convênio ou eram pacientes particulares.

Com relação as comorbidades é possível afirmar que a maioria dos pacientes possuíam alguma doença prévia antes do tratamento neoadjuvante (ex. diabetes, hipertensão, hipotireoidismo, carga de tabagismo etc.). Foi feita uma análise para verificar a relação entre quantidade de comorbidades entre os grupos que mostrou que apesar do GC ter apresentado maior quantidade de comorbidades que o GI, não houve diferença estatística entre os grupos (GC média =2,31 \pm DP 1,425; GI média = 2 \pm DP 1,497; $P = 0,244$).

A amostra apresentou IMC médio de 27,05 kg/m² (variando entre 15,6 a 48,6 kg/m²). A perda de peso que antecedeu ao diagnóstico foi comum à maioria dos pacientes e em média de 4,53% do peso usual nos últimos 6 meses (0-24,12%); todavia 60% dos pacientes apresentaram obesidade ou sobrepeso (IMC>25kg/m² para adultos e >27kg/m² para idosos) no momento do diagnóstico. De acordo com a Avaliação Subjetiva Global Produzida pelo Paciente (ASG-PPP) no M1 47,61% dos pacientes estavam bem nutridos. Não foi observado diferença estatística entre os grupos de estudo no momento 1 em nenhum dos parâmetros avaliados (Tabela 1: características sociodemográficas e clínicas; Tabela 2: marcadores de composição corporal; Tabela 3: estado nutricional pela ASG-PPP).

Tabela 1 - Comparação entre o Grupo Controle e o Grupo Intervenção de acordo com as características sociodemográficas e clínicas, São Paulo 2018.

	GC	GI	p
	N = 54 (100%)	N = 51 (100%)	
Idade (media ± DP)	58,67 ± 11,57	59,92 ± 11,18	0,574
Sexo			
Masculino	32 (59,35%)	28 (54,90%)	0,800
Feminino	22 (40,75%)	23 (45,1%)	
Escolaridade			
Ensino médio ou menos	32 (61,5%)	33 (66%)	0,793
Ensino superior ou mais	20 (38,5%)	17 (34%)	
Financiamento do tratamento			
SUS	20 (37%)	17 (33,3%)	0,847
Convênio ou particular	34 (63%)	34 (66,7%)	
Estadiamento clínico			
I	4 (7,4%)	2 (3,9%)	0,875
IIA	12 (22,2%)	12 (23,5%)	
IIIA/IIIB/IIIC	37 (68,5%)	35 (68,6%)	
IV	1 (1,9%)	2 (3,9%)	
Comorbidades			
Não	3 (6%)	8 (15,69%)	0,244
Sim	51 (94%)	43 (84,31%)	
KPS (%)			
70 ou 80	14 (26,4%)	8 (17%)	0,373
90 ou 100	39 (73,6%)	39 (83%)	

N= número de pacientes; GC=grupo controle; GI=grupo intervenção; %= percentual

Tabela 2 - Comparação entre Grupo Controle e Grupo Intervenção de acordo com marcadores nutricionais no início do estudo, São Paulo 2018.

Variável	Grupo de estudo	N	Mínimo	Média	Mediana	Máximo	Desvio padrão	P
Peso (Kg)	GC	54	36,7	72,53	74,25	108,80	15,34	0,764
	GI	51	42,7	73,46	74,50	113,00	16,24	
Índice de massa corporal (Kg/m ²)	GC	54	15,60	26,55	26,35	39,10	4,59	0,335
	GI	51	17,00	27,58	26,30	49,10	6,19	
Percentual de perda de peso (últimos 6 meses) (%)	GC	54	0	4,62	2,91	26,40	5,46	0,869
	GI	51	0	4,44	2,72	24,12	5,26	
Massa músculo esquelética (Kg)	GC	52	15,5	27,24	27,70	37,40	5,95	0,787
	GI	50	16,3	26,91	25,90	41,00	6,34	
Índice de massa muscular apendicular (Kg/m ²)	GC	52	0	7,18	7,35	10,36	1,51	0,938
	GI	50	0	7,20	7,60	9,42	1,63	
Água corporal total (%)	GC	52	39,13	50,28	49,86	67,17	6,56	0,655
	GI	50	33,05	49,70	50,09	63,47	6,48	
Gordura corporal total (Kg)	GC	52	5,40	23,68	23,60	48,90	9,30	0,958
	GI	50	9,10	23,57	21,00	55,70	10,13	
Força do aperto de mão esquerda (Kg)	GC	54	19,00	57,17	57,00	124,00	21,46	0,798
	GI	48	21,00	58,38	51,50	122,00	25,98	
Força do aperto de mão direita (Kg)	GC	52	23,00	60,03	59,00	109,00	20,64	0,686
	GI	50	22,00	61,86	58,00	119,00	24,82	

N= número de pacientes; GC=grupo controle; GI=grupo intervenção; %= 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 2018.

ASG-PPP escore	GC N (%)	GI N (%)	Total N (%)	P
A = Bem Nutrido	27 (50%)	23 (46%)	50 (48,1%)	0,106
B = Desnutrição Moderada	23 (42,6%)	27 (54%)	50 (48,1%)	
C = Desnutrição Severa	4 (7,4%)	0 (0%)	4 (3,8%)	
Total	54 (100%)	50 (100%)	104 (100%)	

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

6.2 ÁCIDOS GRAXOS

Os resultados da quantificação dos ácidos graxos ômega-3 EPA e DHA apresentados na **Tabela 4, Figura 4 e 5** correspondem às análises do sangue de no máximo de 71 pacientes no M1, 63 no M2, 55 no M3 e 43 no M4. Todavia, os resultados apresentados podem seguramente garantir o comportamento do restante da amostra, visto que não houveram mudanças na forma como as avaliações do estudo foram conduzidas no decorrer do projeto.

No M1, momento que a suplementação ainda não havia ocorrido, não houve diferença estatística entre os grupos de acordo com a concentração dos ácidos graxos (média de DHA: GC = 0,067mg/dl, GI = 0,071 mg/dl; P = 0,679; média de EPA: GC = 0,002 mg/dl, GI = 0,006 mg/dl; P = 0,06). 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 média e mediana maiores no grupo intervenção. Este fato se deve ao uso de suplemento imunomodulador (nome comercial: Impact®) no momento pré-operatório por alguns pacientes, 9 do GI e 10 do GC.

Tabela 4 - 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 2018.

Variável e momento do estudo	Grupo	N	Mínimo	Média	Mediana	Máximo	Desvio-Padrão	P
EPA M1	GC	36	0,00	0,0027	0,0000	0,03	0,01	0.06
	GI	35	0,00	0,0068	0,0000	0,04	0,01	
EPA M2	GC	30	0,00	0,0046	0,0000	0,09	0,02	<0.005
	GI	33	0,00	0,0408	0,0376	0,11	0,03	
EPA M3	GC	30	0,00	0,0191	0,0000	0,18	0,04	<0.000
	GI	25	0,00	0,0505	0,0397	0,17	0,04	
EPA M4	GC	19	0,00	0,0216	0,0100	0,09	0,03	0.003
	GI	24	0,00	0,0585	0,0456	0,15	0,04	
DHA M1	GC	32	0,01	0,0677	0,0556	0,29	0,05	0.679
	GI	33	0,02	0,0718	0,0700	0,18	0,03	
DHA M2	GC	30	0,01	0,0603	0,0500	0,16	0,03	<0.000
	GI	33	0,04	0,1068	0,1067	0,21	0,04	
DHA M3	GC	30	0,01	0,0780	0,0606	0,23	0,05	0.007
	GI	25	0,04	0,1166	0,1155	0,23	0,05	
DHA M4	GC	19	0,00	0,0626	0,0500	0,14	0,04	<0.000
	GI	24	0,00	0,1392	0,1300	0,27	0,07	

GC=grupo controle; GI=grupo intervenção; mg/dl= miligrama por mililitro; M1 = momento da primeira avaliação; M2 = momento da segunda avaliação; M3 = momento da terceira avaliação; M4 = momento da quarta avaliação.

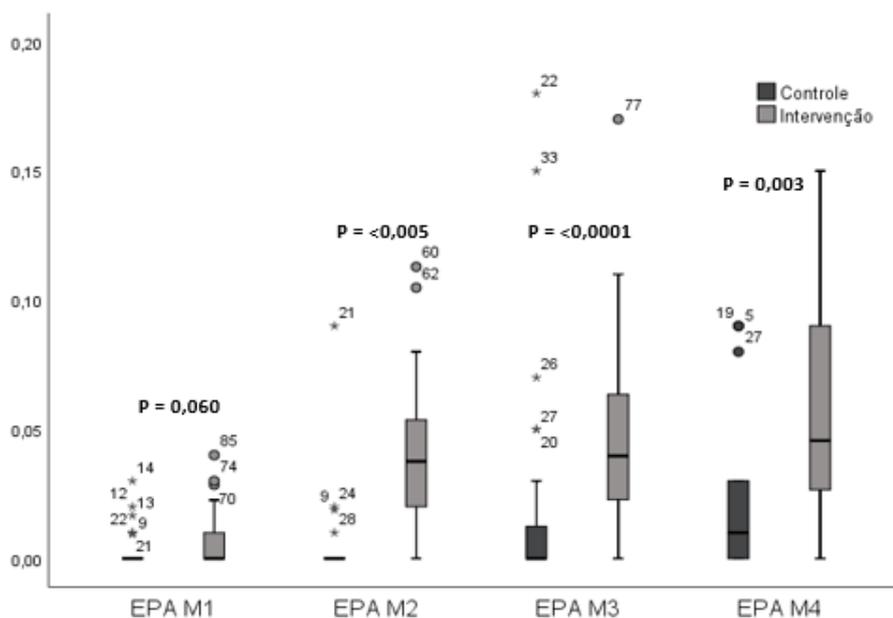


Figura 4 - Boxplot da comparação entre grupo controle e grupo intervenção de acordo com a quantidade de ácidos graxos eicosapentaenoico (EPA) presente no sangue nos diferentes momentos do estudo, São Paulo 2018.

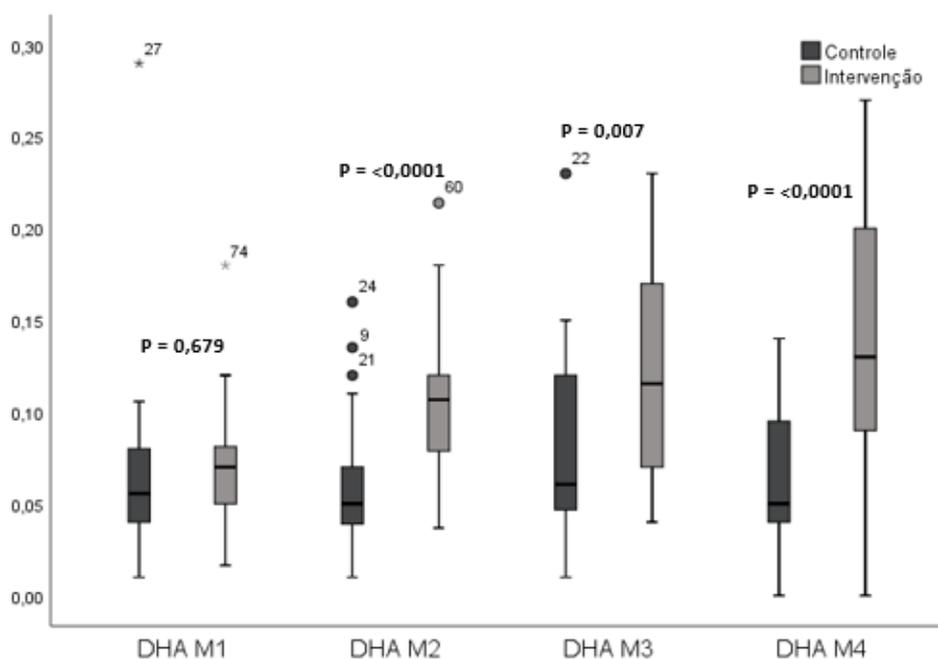


Figura 5 - Boxplot da comparação entre grupo controle e grupo intervenção de acordo com a quantidade de ácidos graxos docosaexaenoico (DHA) presente no sangue nos diferentes momentos do estudo, São Paulo 2018.

6.3 AVALIAÇÃO DOS DADOS NUTRICIONAIS

As **Tabelas 5, 6 e 7** apresentam a comparação da organização dos pacientes de acordo com a classificação do estado nutricional pela ASG-PPP nos diferentes momentos. Podemos notar que, pela ASG-PPP a quimiorradioterapia resultou em deterioração do estado nutricional em ambos os grupos: no M1 48,1% dos pacientes estavam bem nutridos e no M2 apenas 15,3%. Quatro semanas após final da neoadjuvância (M3) vários pacientes tiveram melhora do seu estado nutricional, 68,8% estavam bem nutridos, entretanto, houve uma quantidade maior de pacientes do GC que permaneceram no estado de desnutrição nesse momento, quando comparados com o GI (n° de pacientes com desnutrição B/C: GC = 21, GI = 9; P = 0,081). No momento que antecedeu a cirurgia 85% dos pacientes estavam bem nutridos (P = 0,378).

Tabela 5 - Comparação entre Grupo Controle e Grupo Intervenção de acordo com classificação do estado nutricional pela ASG-PPP no segundo momento do estudo, São Paulo 2018.

ASG-PPP escore M2	GC N (%)	GI N (%)	Total N (%)	P
A = Bem Nutrido	6 (12%)	9 (18,8%)	15 (15,3%)	
B / C = Desnutrição Moderada ou Severa	44 (88%)	39 (81,3%)	83 (83,7%)	0,518
Total	50 (100%)	48 (100%)	98 (100%)	

ASG-PPP= Avaliação Subjetiva Global Produzida Pelo Paciente; GC=Grupo Controle; GI= Grupo intervenção; N= número de pacientes; P=resultado do teste estatístico; M2 = momento da segunda avaliação.

Tabela 6 - Comparação entre Grupo Controle e Grupo Intervenção de acordo com classificação do estado nutricional pela ASG-PPP no terceiro momento do estudo, São Paulo 2018.

ASG-PPP escore M3	GC N (%)	GI N (%)	Total N (%)	P
A = Bem Nutrido	32 (60,4%)	34 (79,1%)	66 (68,8%)	0,081
B / C = Desnutrição Moderada ou Severa	21 (39,6%)	9 (20,9%)	30 (31,3%)	
Total	53 (100%)	43 (100%)	96 (100%)	

ASG-PPP= Avaliação Subjetiva Global Produzida Pelo Paciente; GC=Grupo Controle; GI= Grupo intervenção; N= número de pacientes; P=resultado do teste estatístico; M3 = momento da terceira avaliação.

Tabela 7 - Comparação entre Grupo Controle e Grupo Intervenção de acordo com classificação do estado nutricional pela ASG-PPP no quarto momento do estudo, São Paulo 2018.

ASG-PPP escore M4	GC N (%)	GI N (%)	Total N (%)	P
A = Bem Nutrido	36 (81,8%)	32 (88,9%)	68 (85%)	0,571
B / C = Desnutrição Moderada ou Severa	8 (18,2 %)	4 (11,1%)	12 (15%)	
Total	44 (100%)	36 (100%)	80 (100%)	

ASG-PPP= Avaliação Subjetiva Global Produzida Pelo Paciente; GC=Grupo Controle; GI= Grupo intervenção; N= número de pacientes; P=resultado do teste estatístico; M4 = momento da quarta avaliação.

Segundo as avaliações objetivas de estado nutricional e da composição corporal apresentadas nas **Tabelas 8 e 9**, não houveram diferenças significativas entre os grupos com relação ao IMC, peso, percentual de perda de peso, massa músculo esquelética, água corporal total, índice de massa muscular apendicular e força do aperto de mão esquerda e direita, embora para esta última variável tenha sido constatado valores das médias maiores para o GI em quase todos os momentos.

Tabela 8 - Comparação entre Grupo Controle e Grupo Intervenção para variáveis de classificação do estado nutricional e/ou risco nutricional no segundo, terceiro e quarto momento do estudo, São Paulo 2018.

Variável	Grupo de estudo	N	Mínimo	Média	Mediana	Máximo	Desvio-Padrão	P
IMC (Kg/m ²) M2	GC	51	15,60	25,34	25,30	35,20	4,33	0,746
	GI	47	16,80	25,66	24,80	48,00	5,34	
IMC (Kg/m ²) M3	GC	53	15,30	25,89	25,30	36,30	4,47	0,908
	GI	43	17,60	26,01	24,70	48,50	5,51	
IMC (Kg/m ²) M4	GC	44	15,40	26,48	26,10	39,00	4,48	0,806
	GI	36	19,60	26,72	26,50	35,70	3,98	
Peso (Kg) M2	GC	51	38,4	69,05	71,70	105,4	14,84	0,841
	GI	48	40,3	69,66	69,75	99,5	15,18	
Peso (Kg) M3	GC	53	36,1	70,57	73,00	108,7	15,15	0,921
	GI	43	42	70,88	69,50	103,3	16,20	
Peso (Kg) M4	GC	44	39,2	71,77	72,10	116,7	15,22	0,579
	GI	36	44,1	73,69	76,95	103,3	15,49	
Percentual de perda de peso (último mês) M2	GC	51	0	4,09	3,60	16,35	3,47	0,488
	GI	48	0	3,64	3,07	12,83	2,95	
Percentual de perda de peso (último mês) M3	GC	53	0	1,01	0,00	10,04	2,12	0,270
	GI	43	0	0,62	0,00	4,69	1,32	
Percentual de perda de peso (último mês) M4	GC	44	0	0,16	0,00	2,65	0,54	0,240
	GI	36	0	0,34	0,00	4,02	0,80	

N= número de pacientes; GC=grupo controle; GI=grupo intervenção; %= percentual; M1 = momento da primeira avaliação; M2 = momento da segunda avaliação; M3 = momento da terceira avaliação; M4 = momento da quarta avaliação.

Tabela 9 - Comparação entre Grupo Controle e Grupo Intervenção para variáveis de composição corporal no segundo, terceiro e quarto momento do estudo, São Paulo 2018.

Variável	Grupo de estudo	N	Mínimo	Média	Mediana	Máximo	Desvio-Padrão	P
Massa músculo esquelética (Kg) M2	GC	49	15,6	26,31	25,9	37,8	6,04	0,653
	GI	47	15,4	26,90	27,2	41,4	6,80	
Massa músculo esquelética (Kg) M3	GC	52	15,3	26,85	27,15	37,6	6,18	0,670
	GI	43	15,8	27,44	27,3	42,3	7,11	
Massa músculo esquelética (Kg) M4	GC	43	9,4	26,74	26,6	39,7	6,66	0,247
	GI	36	15,8	28,60	30,05	42,3	7,50	

Cont/Tabela 9

OLEO_PEIXE	Grupo de estudo	N	Mínimo	Média	Mediana	Máximo	Desvio-Padrão	P
Água corporal total (%) M2	GC	49	36,89	50,26	49,75	61,63	5,96	0,867
	GI	46	33,13	50,48	51,39	63,75	6,78	
Água corporal total (%) M3	GC	48	41,00	52,21	51,24	74,79	7,13	0,654
	GI	43	33,87	52,86	52,55	67,59	6,66	
Água corporal total (%) M4	GC	41	41,03	51,44	51,27	65,00	5,44	0,797
	GI	35	38,60	51,75	50,60	66,67	4,98	
Gordura corporal total (Kg) M2	GC	49	3,3	20,98	21,7	44,3	8,46	0,759
	GI	47	7,8	21,55	19	54,5	9,63	
Gordura corporal total (Kg) M3	GC	51	5	21,78	21,3	46,2	9,19	0,575
	GI	43	7,8	20,71	17,9	54,4	9,18	
Gordura corporal total (Kg) M4	GC	41	6,5	21,44	20,9	42,7	7,36	0,733
	GI	36	6,9	21,91	20,6	35,2	6,77	
Força do aperto de mão esquerda M2	GC	48	12	56,92	54,5	121	23,48	0,627
	GI	47	22	59,36	59	120	25,40	
Força do aperto de mão esquerda M3	GC	53	11	57,93	54	120	22,16	0,751
	GI	43	25	59,44	57	117	24,38	
Força do aperto de mão esquerda M4	GC	42	13	56,75	56,5	100	21,06	0,507
	GI	35	24	60,49	56	129	26,93	
Força do aperto de mão direita M2	GC	49	20	60,80	62	109	21,86	1,000
	GI	45	16	60,80	55	125	25,73	
Força do aperto de mão direita M3	GC	53	12	59,00	56	106	22,19	0,435
	GI	42	27	62,90	61,5	124	26,39	
Força do aperto de mão direita M4	GC	43	12	59,73	58,6	99	22,68	0,389
	GI	35	19	64,66	64	127	27,58	
Índice de massa muscular apendicular (Kg/m ²) M2	GC	54	0	6,29	6,87	9,37	2,49	0,652
	GI	51	0	6,51	7,23	9,79	2,54	
Índice de massa muscular apendicular (Kg/m ²) M3	GC	54	0	6,78	7,19	9,53	2,09	0,172
	GI	51	0	6,06	7,21	9,66	3,11	
Índice de massa muscular apendicular (Kg/m ²) M4	GC	47	0	6,55	7,20	9,93	2,52	0,166
	GI	47	0	5,65	6,47	9,73	3,57	

N= número de pacientes; GC=grupo controle; GI=grupo intervenção; %= percentual; M1 = momento da primeira avaliação; M2 = momento da segunda avaliação; M3 = momento da terceira avaliação; M4 = momento da quarta avaliação.

6.4 QUESTIONÁRIOS DE QUALIDADE DE VIDA EORTC QLQ-C30 E QLQ-CR29

6.4.1 Resultados da Análise entre os grupos

Considerando tratar-se de questionários com muitas variáveis e que este estudo longitudinal foi realizado em 4 momentos de avaliações, a **Tabela 10** apresenta apenas os resultados com significância estatística da comparação entre os grupos (GC e GI) para cada momento. Os outros resultados, sem significância estatística, estão detalhados no **Apêndice 2**.

No primeiro momento do estudo, esperava-se que os grupos fossem iguais, porém o grupo controle apresentou escores mais altos em dois domínios das escalas de sintomas: disúria ($P = 0,041$) e distensão abdominal ($P = 0,036$).

Ao final da radio e quimioterapia (M2) houve, de uma maneira geral, um aumento dos escores das escalas de sintomas em ambos os grupos, bem como uma queda nos escores das escalas de funções, mostrando uma queda no estado geral dos pacientes, porém, apenas para o domínio disúria foram encontradas diferenças significativas entre os grupos, mostrando que o GC apresentava-se mais sintomático ($P = 0,031$).

No terceiro momento do estudo a intervenção da suplementação proporcionou melhores resultados para o GI, que, por sua vez, apresentou escores mais baixos para as escalas de sintomas dor ($P = 0,045$), dor anorretal ($P = 0,009$) e dispaurenia ($P = 0,041$) quando comparados ao GC, significando menos sintomatologia. Resultado semelhante aconteceu

também para a escala de função ansiedade ($P = 0,033$), em que o GI apresentou escores mais altos, significando uma melhor função emocional.

Um dia antes da cirurgia, na quarta avaliação do estudo (M4), os resultados dos questionários de qualidade de vida mostraram que o GC apresentou escores mais altos para os sintomas para perda de apetite ($P = 0.016$) e distensão abdominal ($P = 0.007$) quando comparados com o GI.

Para o domínio de status de saúde global/QV, representado pelas duas perguntas do instrumento QLQ-C30, em que os pacientes se auto avaliam dando uma nota para sua qualidade de vida geral e saúde geral na última semana, constatamos que, apesar do GC apresentar-se mais sintomático, esses pacientes se auto avaliaram de uma forma positiva. Portanto, para esse domínio, ambos os grupos apresentam uma queda dos escores no final da neoadjuvância, havendo uma melhora, entretanto, no terceiro e quarto momento do estudo, porém sem diferenças significativas entre os grupos, como pode ser visto na **Tabela 10**.

Tabela 10 - Domínios dos questionários de qualidade de vida QLQ C30 e QLQ CR-29 na comparação entre Grupo Controle e Grupo Intervenção, São Paulo 2018.

Domínios dos questionários QLQ-C30 e CR29	GC/ GI	N	Mínimo	Média	Mediana	Máximo	Desvio-padrão	P
Dor M1	GC	53	0,00	27,67	16,67	100,00	33,00	0,21
	GI	48	0,00	20,49	16,67	83,33	23,88	
Dor M2	GC	42	0,00	52,38	50,00	100,00	32,63	0,172
	GI	40	0,00	42,50	41,67	100,00	32,24	
Dor M3	GC	53	0,00	26,10	16,67	100,00	31,10	0,045
	GI	40	0,00	14,58	0,00	83,33	23,63	
Dor M4	GC	40	0,00	20,00	0,00	100,00	30,94	0,486
	GI	35	0,00	15,71	0,00	83,33	21,75	
Perda de apetite M1	GC	53	0,00	21,38	0,00	100,00	32,75	0,059
	GI	49	0,00	10,88	0,00	100,00	21,93	
Perda de apetite M2	GC	42	0,00	41,27	33,33	100,00	36,67	0,262
	GI	41	0,00	32,52	33,33	100,00	33,74	
Perda de apetite M3	GC	53	0,00	13,21	0,00	100,00	28,75	0,283
	GI	41	0,00	8,13	0,00	66,67	16,30	
Perda de apetite M4	GC	39	0,00	11,11	0,00	100,00	24,58	0,016
	GI	35	0,00	0,95	0,00	33,33	5,63	
Ansiedade M1	GC	52	0,00	40,38	33,33	100,00	36,36	0,254
	GI	49	0,00	48,30	66,67	100,00	32,67	
Ansiedade M2	GC	40	0,00	35,00	16,67	100,00	39,91	0,633
	GI	41	0,00	39,02	33,33	100,00	35,67	
Ansiedade M3	GC	51	0,00	45,10	33,33	100,00	35,79	0,033
	GI	40	0,00	61,67	66,67	100,00	36,63	
Ansiedade M4	GC	40	0,00	45,83	66,67	100,00	36,74	0,473
	GI	34	0,00	51,96	66,67	100,00	35,95	
Disúria M1	GC	53	0,00	15,09	0,00	100,00	28,17	0,041
	GI	48	0,00	5,56	0,00	66,67	17,30	
Disúria M2	GC	41	0,00	47,97	33,33	100,00	40,17	0,031
	GI	41	0,00	30,08	33,33	100,00	33,17	
Disúria M3	GC	51	0,00	19,61	0,00	100,00	28,42	0,452
	GI	40	0,00	15,00	0,00	100,00	29,19	
Disúria M4	GC	41	0,00	4,88	0,00	66,67	14,07	0,462
	GI	35	0,00	7,62	0,00	66,67	18,23	

Cont/Tabela 10

Domínios dos questionários QLQ-C30 e CR29	GC/ GI	N	Mínimo	Média	Mediana	Máximo	Desvio-padrão	P
Dor anorretal M1	GC	53	0,00	37,11	33,33	100,00	39,04	0,821
	GI	49	0,00	38,78	33,33	100,00	34,93	
Dor anorretal M2	GC	41	0,00	65,85	66,67	100,00	34,55	0,748
	GI	41	0,00	63,41	66,67	100,00	34,00	
Dor anorretal M3	GC	51	0,00	38,56	33,33	100,00	36,13	0,009
	GI	39	0,00	19,66	0,00	100,00	29,34	
Dor anorretal M4	GC	39	0,00	24,79	0,00	100,00	33,96	0,085
	GI	35	0,00	13,33	0,00	66,67	21,69	
Distensão abdominal M1	GC	53	0,00	34,59	33,33	100,00	36,38	0,036
	GI	49	0,00	19,73	0,00	100,00	33,97	
Distensão abdominal M2	GC	41	0,00	30,08	0,00	100,00	38,59	0,118
	GI	41	0,00	17,89	0,00	100,00	30,82	
Distensão abdominal M3	GC	51	0,00	24,18	0,00	100,00	29,12	0,24
	GI	41	0,00	17,07	0,00	100,00	28,01	
Distensão abdominal M4	GC	40	0,00	24,17	16,67	100,00	28,23	0,007
	GI	35	0,00	8,57	0,00	100,00	20,36	
Dispaurenia M1	GC	18	0,00	7,41	0,00	66,67	18,28	0,925
	GI	13	0,00	15,38	0,00	100,00	37,55	
Dispaurenia M2	GC	9	0,00	18,52	0,00	100,00	33,79	0,453
	GI	11	0,00	9,09	0,00	66,67	21,56	
Dispaurenia M3	GC	14	0,00	19,05	0,00	100,00	36,31	0,041
	GI	13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
Dispaurenia M4	GC	12	0,00	13,89	0,00	66,67	22,29	0,061
	GI	9	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
Estado de Saúde global/QV M1	GC	53	0,00	65,72	66,67	100,00	25,82	0,779
	GI	48	33,33	67,01	66,67	100,00	20,04	
Estado de Saúde global/QV M2	GC	41	0,00	59,76	66,67	100,00	24,22	0,869
	GI	40	0,00	60,63	66,67	100,00	22,96	
Estado de Saúde global/QV M3	GC	53	0,00	74,21	83,33	100,00	22,90	0,284
	GI	40	41,67	78,96	83,33	100,00	18,20	
Estado de Saúde global/QV M4	GC	40	25,00	77,29	79,17	100,00	18,30	0,958
	GI	33	33,33	77,53	83,33	100,00	19,71	

N= número de pacientes; GC=grupo controle; GI=grupo intervenção; %= percentual; M1 = momento da primeira avaliação; M2 = momento da segunda avaliação; M3 = momento da terceira avaliação; M4 = momento da quarta avaliação.

6.4.2 Resultados da Análise de cada Grupo Separadamente através dos Momentos

Devido grande quantidade de resultados, foi apresentado na **Tabela 11** somente as variáveis que mostraram diferenças com significância estatística ($<0,05$). Os outros resultados, sem significância estatística, estão detalhados no **Apêndice 3**.

Para a escala de função estado de saúde global/QV, ambos os grupos tiveram queda nos escores ao final da radio e quimioterapia, tendo melhores resultados apenas no terceiro e quarto momento de avaliação do estudo. Contudo, apenas o GC apresentou alterações significativas do M2 para M3 ($P = 0,019$) e do M2 para o M4 ($P = 0,001$) mostrando melhora significativa da autopercepção dos pacientes com relação à saúde global e qualidade de vida após fim de radio e quimioterapia.

Para a escala de função física houve diminuição dos escores para os dois grupos ao final da neoadjuvância, significando uma piora nessa função. Um aumento dos escores para os dois grupos ocorreu no M3 e no M4, significando melhora da função física. Todavia, o GC mostrou perda significativa da função física do M1 para o M2 ($P = 0,048$), o que não aconteceu para o GI.

A escala de função papel funcional, caracterizada pelo desempenho das atividades diárias e das atividades voltadas para divertimento e lazer, mostrou para ambos os grupos queda dos escores ao final da radio e quimioterapia, com melhora dessa função no M3 e M4. Contudo, somente o GC apresentou piora significativa desse domínio do M1 para o M2 ($P = 0,049$) e melhora significativa dessa função do M2 para o M4 ($P = 0,010$).

A função social, representada pelas relações familiares e relações com a sociedade, permaneceu com o mesmo perfil de comportamento das escalas de funções citadas anteriormente, com escores mais baixos ao final da radio e quimioterapia, com melhora para os dois grupos, aumento dos escores, no M3 e M4, sendo que o GI apresentou melhora significativa do M2 para o M4 ($P = 0,013$).

Foi interessante notar na escala de função do interesse sexual masculino, que os resultados mostraram que tanto o GC quanto o GI tiveram escores mais altos nessa escala de função ao final da radio e quimioterapia, sendo significativo apenas para o GC do M1 para o M2 ($P = 0,043$).

Na escala de sintomas notamos que ambos os grupos apresentaram aumento dos escores, ou seja, aumento dos sintomas ao final da radio e quimioterapia. Segue abaixo a apresentação dos resultados dessas escalas.

Tanto o GC quanto o GI estavam mais fadigados ao final na neoadjuvância, sendo os resultados significativos para o GC do M1 para o M2 ($P = <0,0001$) com piora do sintoma e do M2 para o M3 ($P = 0,003$) e M2 para o M4 ($P = <0,0001$) com melhora do sintoma. Para o GI encontramos resultado significativo de convalescença de M2 para M4 ($P = <0,0001$).

Para o sintoma dor existiu um aumento dos escores ao final do tratamento neoadjuvante e uma diminuição dos mesmos no M3 e M4 para os dois grupos. No entanto, os resultados mostraram diferenças significativas para o GC do M1 para o M2 para o aumento da dor ($P = 0,003$), do M2 para o M3 ($P = 0,001$) e do M2 para o M4 ($P = <0,0001$) para diminuição do sintoma. Para o GI os resultados mostraram diminuição

significativa da dor do M2 para o M3 ($P = 0,006$) e do M2 para M4 ($P = 0,009$).

Os pacientes chegaram para realizar o tratamento neoadjuvante já com certo grau de perda de apetite (média \pm DP: M1: GC=19,54 \pm 30,23; GI=10,26 \pm 20,59), o que se agravou ao final da radio e quimioterapia com aumento dos escores para esse sintoma (média \pm DP: M2: GC=40,23 \pm 34,94; GI=34,62 \pm 35,88), havendo recuperação do apetite para ambos os grupos no M3 e M4, **Tabela 11**. Os resultados da análise da comparação múltipla mostraram que houve melhora do apetite, ou seja, diminuição dos escores, para o GC do M2 para o M3 ($P = 0,001$) e do M2 para o M4 ($P = <0,0001$); e para o GI do M2 para o M4 ($P = 0,004$).

A diarreia é um dos efeitos adversos da radioterapia nos pacientes que fazem o tratamento para o CR, e, nesse estudo, tanto o GC quanto os pacientes que foram suplementados com ômega-3 apresentaram aumento dos escores, com diferenças significativas, para esse sintoma ao final do tratamento. Para o GC houve aumento dos escores de M1 para M2 ($P = 0,003$) e diminuição de M2 para M3 ($P = <0,0001$) e de M2 para M4 ($P = <0,0001$). Para o GI aconteceu o mesmo, com escores mais altos para o sintoma diarreia de M1 para M2 ($P = 0,037$) e diminuição dos escores, significando menos sintomas de diarreia de M2 para M3 ($P = 0,002$) e M2 para M4 ($P = 0,006$).

O sintoma frequência urinária embora presente em pacientes de ambos os grupos, somente teve resultado estatisticamente significativo para o grupo controle do M1 para o M2 ($P = 0,042$) significando aumento do

sintoma, e, diminuição dos escores do M2 para o M3 ($P = 0,003$) e do M2 para o M4 ($P = 0,010$), significando diminuição do sintoma.

Vários pacientes já chegaram ao hospital no M1 apresentando sangue e muco nas fezes (média \pm DP: M1: GC=49,43 \pm 31,33; GI=38,46 \pm 30,83), sendo que para ambos os grupos os escores desse sintoma diminuíram significativamente após radio e quimioterapia. Para o GC a diminuição dos escores, significando melhora do sintoma, aconteceu do M1 para o M3 ($P = <0,0001$) e do M1 para o M4 ($P = <0,0001$); e para o GI essa diminuição ocorreu de M1 para M3 ($P = 0,001$), de M1 para M4 ($P = 0,001$), de M2 para M3 ($P = 0,002$) e de M2 para M4 ($P = 0,002$).

Houve aumento da frequência evacuatória para ambos os grupos ao final da terapia neoadjuvante, porém sem diferenças significativas entre M1 e M2. No entanto, aconteceu diminuição significativa dos valores dos escores desse sintoma para ambos os grupos do M2 para o M3 (GC: $P = 0,001$; GI: $P = 0,021$) e do M2 para o M4 (GC: $P = 0,001$; GI: $P = 0,017$), mostrando a eficácia do tratamento na diminuição da frequência evacuatória, provavelmente devido a diminuição do tamanho do tumor.

Com relação ao sintoma disúria, houve aumento dos escores para ambos os grupos ao final da radio e quimioterapia e diminuição dos escores nos momentos que corresponderam à terceira e quarta avaliação do projeto. Porém, após comparação múltipla o valor ajustado de P foi significativo apenas para o GC mostrando diferenças significativas dos escores do sintoma disúria do M1 para o M2 ($P = <0,0001$) significando aumento do sintoma, e, do M2 para o M3 ($P = 0,008$) e do M2 para M4 ($P = <0,0001$)

significando diminuição da disúria após um mês do fim do tratamento neoadjuvante.

Houve aumento significativo dos escores do sintoma dor abdominal para o GC do M1 para M2 ($P = 0,010$) e diminuição dos escores, ou seja, do sintoma de M2 para M4 ($P = 0,002$), enquanto que para o GI não houveram variações significativas desse sintoma entre os momentos.

A dor anorretal foi um sintoma que esteve presente nos dois grupos de pacientes, apresentando aumento significativo dos escores para o GC do M1 para o M2 ($P = 0,037$), e diminuição significativa dos escores de dor anorretal para ambos os grupos do M2 para o M3 (GC: $P = 0,037$; GI: $P = 0,001$) e do M2 para o M4 (GC: $P = <0,0001$; GI: $P = <0,0001$).

A boca seca, um sintoma que incomoda bastante, visto que dificulta a alimentação e interfere também na sensação de bem-estar, esteve presente em ambos os grupos de pacientes (GC e GI) com escores mais altos ao final da neoadjuvância (média \pm DP: M2: GC=46,67 \pm 37,27; GI=34,62 \pm 37,10) e com diminuição significativa dos escores para o GC após fim da neoadjuvância entre M2 e M4 ($P = 0,011$).

Os pacientes do GC e GI também apresentaram escores aumentados para o sintoma alteração do paladar ao final da QT e RDT, porém, apenas o GC apresentou aumento significativo dos escores para esse sintoma de M1 para M2 ($P = 0,016$), e, diminuição significativa dos escores de M2 para M4 ($P = 0,002$), significando melhora do sintoma após final da neoadjuvância.

Outro sintoma que acometeu ambos os grupos de pacientes foi o ferimento da pele na região anal ou em torno da colostomia, sendo os

escores mais altos ao final da radio e quimioterapia com diferenças significativas entre os momentos M1 e M2 (GC: $P = <0,0001$; GI: $P = <0,0001$), e diminuição significativa dos escores, ou seja, do sintoma, um mês após final da radio e quimioterapia para ambos os grupos entre M2 e M3 (GC: $P = 0,006$; GI: $P = 0,003$) e de M2 para M4 (GC: $P = <0,0001$; GI: $P = 0,036$).

Tabela 11 – Resultados significativos dos questionários de qualidade de vida QLQ C30 e QLQ CR-29 para cada grupo separadamente durante os momentos, São Paulo 2018

Variáveis EORTC QLQ-C30 e QLQ-CR29	Grupo	Momentos	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	Comparação múltipla		
									valor p*	Momentos	valor p ajustado
Estatu de saúde global/QV	GC	M1	30	70,83	23,44	8,33	75,00	100,00	<0,0001	2--3	0,019
		M2	30	61,67	25,11	0,00	66,67	100,00		2--4	0,001
		M3	30	80,00	15,41	41,67	83,33	100,00			
		M4	30	81,39	14,95	50,00	83,33	100,00			
	GI	M1	23	65,22	19,89	33,33	66,67	100,00	0,040		
		M2	23	62,32	23,28	0,00	66,67	100,00			
		M3	23	73,55	17,16	41,67	66,67	100,00			
		M4	23	77,17	17,81	41,67	75,00	100,00			
Função física	GC	M1	30	88,72	14,81	53,33	93,33	100,00	0,007	1--2	0,048
		M2	30	78,28	18,92	40,00	80,00	100,00			
		M3	30	82,44	19,22	40,00	86,67	100,00			
		M4	30	88,00	14,16	53,33	93,33	100,00			
	GI	M1	25	87,07	13,62	60,00	93,33	100,00	0,071		
		M2	25	82,67	20,18	13,33	86,67	100,00			
		M3	25	85,27	15,12	46,67	91,67	100,00			
		M4	25	89,60	13,48	60,00	93,33	100,00			
Papel funcional	GC	M1	29	83,91	30,04	0,00	100,00	100,00	<0,0001	1--2	0,049
		M2	29	64,94	36,01	0,00	83,33	100,00		2--4	0,010
		M3	29	85,06	18,01	33,33	83,33	100,00			
		M4	29	85,63	19,78	33,33	100,00	100,00			
	GI	M1	26	82,69	24,26	16,67	100,00	100,00	0,014		
		M2	26	71,15	28,11	16,67	83,33	100,00			
		M3	26	85,90	19,83	33,33	100,00	100,00			
		M4	26	85,26	23,72	0,00	100,00	100,00			
Função social	GC	M1	29	80,46	30,23	0,00	100,00	100,00	0,110		
		M2	29	71,84	33,07	0,00	83,33	100,00			
		M3	29	83,33	21,82	33,33	100,00	100,00			
		M4	29	85,63	21,70	16,67	100,00	100,00			
	GI	M1	25	83,33	21,52	33,33	100,00	100,00	0,001	2--4	0,013
		M2	25	64,00	27,92	0,00	66,67	100,00			
		M3	25	80,00	20,97	16,67	83,33	100,00			
		M4	25	82,67	21,77	16,67	83,33	100,00			

Cont/Tabela 11

Variáveis EORTC QLQ-C30 e QLQ-CR29	Grupo	Momentos	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	Comparação múltipla		
									valor p*	Momentos	valor p ajustado
Fadiga	GC	M1	29	18,39	21,88	0,00	11,11	77,78	<0,0001	1--2	0,0001
		M2	29	44,06	26,47	0,00	33,33	100,00		2--3	0,003
		M3	29	20,69	21,77	0,00	22,22	66,67		2--4	0,0001
		M4	29	11,49	14,39	0,00	0,00	33,33			
	GI	M1	25	20,89	22,75	0,00	11,11	88,89	0,0001	2--4	0,0001
		M2	25	38,44	27,21	0,00	33,33	88,89			
		M3	25	22,22	21,28	0,00	11,11	66,67			
		M4	25	15,11	18,39	0,00	11,11	66,67			
Dor	GC	M1	30	20,56	28,60	0,00	16,67	100,00	<0,0001	1--2	0,003
		M2	30	50,56	31,71	0,00	50,00	100,00		2--3	0,001
		M3	30	17,78	24,73	0,00	0,00	83,33		2--4	0,0001
		M4	30	11,11	22,46	0,00	0,00	100,00			
	GI	M1	25	23,33	24,06	0,00	16,67	83,33	<0,0001	2--3	0,006
		M2	25	42,67	30,84	0,00	50,00	100,00		2--4	0,009
		M3	25	13,33	19,25	0,00	0,00	50,00			
		M4	25	16,00	18,93	0,00	16,67	66,67			
Perda de apetite	GC	M1	29	19,54	30,23	0,00	0,00	100,00	<0,0001	2--3	0,001
		M2	29	40,23	34,94	0,00	33,33	100,00		2--4	0,0001
		M3	29	3,45	10,33	0,00	0,00	33,33			
		M4	29	2,30	8,60	0,00	0,00	33,33			
	GI	M1	26	10,26	20,59	0,00	0,00	66,67	<0,0001	2--4	0,004
		M2	26	34,62	35,88	0,00	33,33	100,00			
		M3	26	7,69	14,32	0,00	0,00	33,33			
		M4	26	1,28	6,54	0,00	0,00	33,33			
Diarréia	GC	M1	30	16,67	27,33	0,00	0,00	100,00	<0,0001	1--2	0,003
		M2	30	50,00	38,90	0,00	50,00	100,00		2--3	0,0001
		M3	30	8,89	14,99	0,00	0,00	33,33		2--4	0,0001
		M4	30	12,22	22,29	0,00	0,00	66,67			
	GI	M1	25	13,33	25,46	0,00	0,00	100,00	<0,0001	1--2	0,037
		M2	25	46,67	39,67	0,00	33,33	100,00		2--3	0,002
		M3	25	4,00	11,06	0,00	0,00	33,33		2--4	0,006
		M4	25	6,67	13,61	0,00	0,00	33,33			

Cont/Tabela 11

Variáveis EORTC QLQ-C30 e QLQ-CR29	Grupo	Momentos	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	Comparação múltipla		
									valor p*	Momentos	valor p ajustado
Interesse sexual masculino	GC	M1	15	33,33	30,86	0,00	33,33	100,00	0,002	1--2	0,043
		M2	15	62,22	27,79	33,33	66,67	100,00			
		M3	15	51,11	33,01	0,00	33,33	100,00			
		M4	15	42,22	32,04	0,00	33,33	100,00			
	GI	M1	13	35,90	16,45	0,00	33,33	66,67	0,006		
		M2	13	58,97	33,76	0,00	66,67	100,00			
		M3	13	41,03	24,17	0,00	33,33	66,67			
		M4	13	53,85	21,68	33,33	66,67	100,00			
Frequência urinária	GC	M1	29	43,10	30,05	0,00	50,00	100,00	0,000	1--2 2--3 2--4	0,042 0,003 0,010
		M2	29	63,22	29,00	0,00	66,67	100,00			
		M3	29	36,21	33,65	0,00	33,33	100,00			
		M4	29	37,36	29,43	0,00	33,33	100,00			
	GI	M1	26	42,95	35,02	0,00	33,33	100,00	0,026		
		M2	26	57,69	29,15	0,00	58,33	100,00			
		M3	26	48,72	27,46	0,00	50,00	100,00			
		M4	26	44,23	30,89	0,00	50,00	100,00			
Sangue e muco nas fezes	GC	M1	29	49,43	31,33	0,00	50,00	100,00	<0,0001	1--3 1--4	<0,0001 <0,0001
		M2	29	27,59	28,62	0,00	16,67	100,00			
		M3	29	15,52	21,79	0,00	0,00	66,67			
		M4	29	10,92	12,81	0,00	0,00	33,33			
	GI	M1	26	38,46	30,83	0,00	33,33	100,00	<0,0001	1--3 1--4 2--3 2--4	0,001 0,001 0,002 0,002
		M2	26	28,21	26,57	0,00	16,67	100,00			
		M3	26	5,77	10,48	0,00	0,00	33,33			
		M4	26	6,41	12,54	0,00	0,00	50,00			
Frequência evacuatória	GC	M1	28	32,74	31,58	0,00	25,00	100,00	<0,0001	2--3 2--4	0,001 0,001
		M2	28	52,38	32,62	0,00	66,67	100,00			
		M3	28	19,05	23,00	0,00	16,67	66,67			
		M4	28	18,45	24,99	0,00	16,67	100,00			
	GI	M1	22	29,55	29,96	0,00	25,00	100,00	<0,0001	2--3 2--4	0,021 0,017
		M2	22	45,45	33,41	0,00	50,00	100,00			
		M3	22	15,91	19,57	0,00	8,33	66,67			
		M4	22	14,39	22,59	0,00	0,00	83,33			

Cont/Tabela 11

Variáveis EORTC QLQ-C30 e QLQ-CR29	Grupo	Momentos	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	Comparação múltipla		
									valor p*	Momentos	valor p ajustado
Disúria	GC	M1	30	11,11	25,27	0,00	0,00	100,00	<0,0001	1--2	<0,0001
		M2	30	54,44	39,62	0,00	66,67	100,00		2--3	0,008
		M3	30	15,56	24,34	0,00	0,00	100,00		2--4	<0,0001
		M4	30	2,22	8,46	0,00	0,00	33,33			
	GI	M1	24	4,17	14,95	0,00	0,00	66,67	<0,0001		
		M2	24	26,39	32,57	0,00	16,67	100,00			
		M3	24	8,33	17,72	0,00	0,00	66,67			
		M4	24	8,33	20,26	0,00	0,00	66,67			
Dor abdominal	GC	M1	29	16,09	27,63	0,00	0,00	100,00	<0,0001	1--2	0,010
		M2	29	43,68	37,90	0,00	33,33	100,00		2--4	0,002
		M3	29	19,54	28,89	0,00	0,00	100,00			
		M4	29	9,20	17,59	0,00	0,00	66,67			
	GI	M1	24	15,28	21,93	0,00	0,00	66,67	0,005		
		M2	24	34,72	34,72	0,00	33,33	100,00			
		M3	24	9,72	18,33	0,00	0,00	66,67			
		M4	24	12,50	23,70	0,00	0,00	100,00			
Dor anorretal	GC	M1	28	33,33	38,49	0,00	33,33	100,00	<0,0001	1--2	0,037
		M2	28	61,90	35,96	0,00	66,67	100,00		2--3	0,023
		M3	28	33,33	36,29	0,00	33,33	100,00		2--4	<0,0001
		M4	28	16,67	27,96	0,00	0,00	100,00			
	GI	M1	24	34,72	31,82	0,00	33,33	100,00	<0,0001	2--3	0,001
		M2	24	63,89	35,33	0,00	66,67	100,00		2--4	<0,0001
		M3	24	19,44	25,85	0,00	0,00	100,00			
		M4	24	11,11	18,82	0,00	0,00	66,67			
Boca seca	GC	M1	25	21,33	27,01	0,00	0,00	100,00	0,001	2--4	0,011
		M2	25	46,67	37,27	0,00	33,33	100,00			
		M3	25	21,33	23,33	0,00	33,33	66,67			
		M4	25	14,67	21,69	0,00	0,00	66,67			
	GI	M1	26	25,64	34,39	0,00	0,00	100,00	0,115		
		M2	26	34,62	37,10	0,00	33,33	100,00			
		M3	26	20,51	25,08	0,00	16,67	100,00			
		M4	26	16,67	25,39	0,00	0,00	66,67			

Cont/Tabela 11

Variáveis EORTC QLQ-C30 e QLQ-CR29	Grupo	Momentos	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	Comparação múltipla		
									valor p*	Momentos	valor p ajustado
Alteração do paladar	GC	M1	26	7,69	23,68	0,00	0,00	100,00	<0,0001	1--2	0,016
		M2	26	33,33	33,99	0,00	33,33	100,00		2--4	0,002
		M3	26	10,26	20,59	0,00	0,00	66,67			
		M4	26	1,28	6,54	0,00	0,00	33,33			
	GI	M1	26	2,56	9,06	0,00	0,00	33,33	<0,0001		
		M2	26	26,92	32,69	0,00	16,67	100,00			
		M3	26	6,41	13,40	0,00	0,00	33,33			
		M4	26	2,56	9,06	0,00	0,00	33,33			
Ferimento da pele na região anal ou em torno da colostomia	GC	M1	24	8,33	22,52	0,00	0,00	100,00	<0,0001	1--2	<0,0001
		M2	24	59,72	38,04	0,00	66,67	100,00		2--3	0,006
		M3	24	16,67	24,08	0,00	0,00	66,67		2--4	<0,0001
		M4	24	4,17	11,26	0,00	0,00	33,33			
	GI	M1	21	4,76	15,94	0,00	0,00	66,67	<0,0001	1--2	<0,0001
		M2	21	55,56	38,49	0,00	66,67	100,00		2--3	0,003
		M3	21	19,05	29,00	0,00	0,00	100,00		2--4	0,036
		M4	21	12,70	24,67	0,00	0,00	100,00			

N= número de pacientes; GC=grupo controle; GI=grupo intervenção; %= percentual; M1 = momento da primeira avaliação; M2 = momento da segunda avaliação; M3 = momento da terceira avaliação; M4 = momento da quarta avaliação.

6.5 TOXICIDADE DA RADIO E QUIMIOTERPIA

As informações quanto a toxicidade do tratamento neoadjuvante foram coletadas dos prontuários eletrônicos dos pacientes, entretanto, nem todos os efeitos adversos estavam classificados conforme a CTCAE (U.S. Department of Health and Human Services 2017), portanto os dados apresentados na **Tabela 12** representam, de uma forma geral, quem teve ou não sintomas relatados, e, de uma forma específica as toxicidades que foram graduados através da CTCAE.

Dos 94 pacientes que tiveram registros para presença ou não de toxicidade, 77 pacientes apresentaram algum sintoma, destes, 38 tiveram os sintomas graduados pelo profissional médico através da CTCAE. Os sintomas mais incidentes nos pacientes foram dor (41,48%), diarreia (25,53%), radiodermite (21,27%), disúria (20,21%) e mucosite (14,89%). Para os pacientes que tiveram os sintomas graduados 72,22% apresentaram toxicidade considerada leve (Grau 1 e 2) e 27,78% tiveram toxicidade severa (Grau 3), nenhum paciente apresentou Grau 4 de toxicidade (morte). Ao analisarmos os grupos (GC e GI) para presença ou não de efeito adverso, percebemos que houve indícios de associação entre os grupos, mostrando uma tendência do GI para presença de menos sintomas ($P = 0,045$). Já com relação aos pacientes que tiveram seus sintomas graduados, não percebemos indícios de associação entre os grupos, provavelmente pela falta de classificação do CTCAE para o restante da amostra.

Tabela 12 - Comparação entre Grupo Controle e Grupo Intervenção de acordo com presença de toxicidade e graus de toxicidade, São Paulo 2018.

Variáveis	GC	GI	P
	N = 51 (100%)	N = 43 (100%)	
Toxicidade da QT e RDT			
Ausência de toxicidade	5 (9,8%)	12 (27,9%)	0,045
Presença de toxicidade	46 (90,2%)	31 (72,1%)	
Toxicidades segundo CTCAE			
Grau 1 e 2	13 (28,3%)	13 (41,9%)	0,435
Grau 3 e 4	6 (13%)	4 (12,9%)	
Sem classificação	27 (58,7%)	14 (45,2%)	

N= número de pacientes; GC=grupo controle; GI=grupo intervenção

6.6 COMPLICAÇÕES CIRÚRGICAS E PÓS-CIRÚRGICAS

Os dados das complicações cirúrgicas e pós-cirúrgicas foram avaliados através da classificação Clavien-Dindo. Para esta análise utilizamos informações de todos os pacientes que foram randomizados e que passaram pela cirurgia, também estão presentes nessa análise aqueles pacientes que saíram do estudo em algum momento. Apenas não foram considerados os que não operaram no hospital ou que decidiram por algum outro motivo não passarem pela cirurgia.

Com relação ao tipo de procedimento cirúrgico realizado: 57 pacientes foram operados pela técnica de retossigmoidectomia abdominal 16 por retossigmoidectomia abdominal robótica e 1 por retossigmoidectomia abdominal aberta; 10 operados por amputação abdomino perineal, 5 amputação abdomino perineal robótica 1 foi operado devido a metástase hepática e outro paciente passou por uma colectomia parcial.

Subtraindo o paciente que foi operado por meta hepática, dos 90 pacientes que passaram pelo procedimento cirúrgico 81,33% apresentaram algum grau de complicação no pós-operatório imediato (POI), sendo que as complicações mais comuns foram as de grau 1 e 2. A admissão em Unidade de Cuidados Intensivos (UTI) aconteceu em 47,77% dos pacientes, e a readmissão hospitalar ocorreu em 34,44% dos casos. O tempo médio de dias de permanência hospitalar para os dois grupos foi de 11,35 dias (mínimo = 3; máximo = 66). Os resultados detalhados na **Tabela 13** mostram cada grupo separadamente e as análise de associação entre eles, com

resultados indicando que não houve diferença significativa entre os grupos para presença ou não de complicações ($P = 1,000$), grau de complicações ($P = 0,731$), tempo de internação hospitalar ($P = 0,669$), admissão em UTI ($P = 0,198$) e readmissão hospitalar ($P = 0,890$).

Tabela 13 - Comparação entre Grupo Controle e Grupo Intervenção de acordo com classificação Clavien-Dindo, tempo de internação hospitalar, admissão em UTI e readmissão hospitalar, São Paulo 2018.

Variáveis	GC	GI	P
	N = 47 (100%)	N = 43 (100%)	
Tempo de internação hospitalar (média dos dias \pm DP)	10,89 \pm 9,88	11,86 \pm 11,46	0,669
Clavien-Dindo			
Ausência de complicações	9 (19,15%)	8 (18,61%)	1,000
Presença de complicações	38 (80,85%)	35 (81,39%)	
Clavien-Dindo			
Grau 0	9 (19,14%)	8 (18,60%)	0,731
Grau 1 e 2	33 (70,21%)	28 (65,11%)	
Grau 3 e 4	5 (10,63%)	7 (16,27%)	
Admissão em UTI			
Não	21 (44,69%)	26 (60,46%)	0,198
Sim	26 (55,31%)	17 (39,54%)	
Readmissão hospitalar			
Não	30 (63,82%)	29 (67,44%)	0,890
Sim	17 (36,18%)	14 (32,56%)	

N= número de pacientes; GC=grupo controle; GI=grupo intervenção

6.7 RESPOSTA PATOLÓGICA

Dos 90 pacientes operados 86 tiveram informações sobre resposta patológica completa (RPC) disponíveis no prontuário eletrônico 27 (31,39%) desses pacientes tiveram resposta patológica completa (12 do GI e 15 do GC), 4 apresentaram entre 1 e 24% de células viáveis na peça, 33 entre 25

e 50% e 15 acima de 50% de células viáveis. Houve ainda um carcinoma in situ em paciente do GC; como estes não são classificados como fatores que afetam o prognóstico do paciente, a resposta patológica não foi graduada, mas, acredita-se que houve uma boa resposta no componente invasivo. As análises para verificar possível associação entre os grupos foi realizada utilizando o teste Qui-quadrado, não sendo encontrado nenhum resultado significativo ao comparar os grupos GC com o GI para variáveis com ou sem resposta patológica completa ($P = 0,863$) e ao comparar os grupos com as variáveis de quantidade de células viáveis ($P = 0,703$).

7 DISCUSSÃO

Os principais achados desse projeto foram que apesar do desfecho principal (ESG/QV) não ter sido alcançado ($P = 0,958$), foi possível perceber, entretanto, que os pacientes do GI apresentaram escores mais baixos para as escalas de sintomas disúria no M1 e M2 ($P = 0,041$; $P = 0,031$), dor em M3 ($P = 0,045$), dor anorretal em M3 ($P = 0,009$), dispnoia no M3 ($0,041$), distensão abdominal no M1 e M4 ($P = 0,036$; $P = 0,007$), perda de apetite no M4 ($P = 0,016$), e, escores mais altos para escala de função ansiedade no M3 ($P = 0,033$) representando melhor função. Houve também diferença significativa quanto as toxicidades com o GI apresentado menor quantidade de sintomas relatados quando comparado ao GC ($P = 0,045$).

Esse foi o primeiro estudo na literatura que avaliou o efeito da suplementação de óleo de peixe na qualidade de vida de pacientes com câncer de reto durante a neoadjuvância com uma amostra considerável de pacientes ($n = 105$). Portanto, a discussão dos resultados dessa tese foi um desafio, visto que os estudos que relacionam qualidade de vida e suplementação com óleo de peixe utilizaram metodologias diferentes da nossa avaliando o efeito da suplementação em outros tipos de câncer (pulmão, cólon), com diferentes doses de EPA e DHA e número amostral geralmente bem inferior ao nosso; na maior parte desses estudos os pacientes foram suplementados após a cirurgia, durante a quimioterapia

adjuvante, e nem sempre foram utilizados os questionários da EORTC para avaliação da qualidade de vida (**Quadro 1**).

Como mostrado na **Tabela 4**, em nosso estudo houve incorporação do EPA e DHA após intervenção no M2, M3 e M4, havendo diferenças significativas entre os grupos ($P < 0.05$). Resultados semelhantes aos nossos foram encontrados por READ et al. (2007), MEIJ et al. (2012) e MOCELLIN et al. (2013) quanto a incorporação do ômega-3 nas membranas celulares, porém, todos esses estudos tiveram amostragens bem menores do que a nossa, com apenas 23, 40 e 11 pacientes ao todo (READ et al. 2007; MEIJ et al. 2012; MOCELLIN et al. 2013). Sendo assim, mesmo não sendo realizada cromatografia gasosa em toda amostra do nosso estudo, podemos atribuir os resultados encontrados à intervenção com ômega-3 visto que tivemos em todos os momentos (M1, M2, M3 e M4) amostragem superiores às encontradas na literatura.

7.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS

Com relação as características sociodemográficas e clínicas ambos os grupos não tinham diferenças estatísticas no primeiro momento das avaliações, mostrando que para essas variáveis os grupos estavam equilibrados. Foi interessante notar que 60% dos pacientes apresentaram obesidade ou sobrepeso no momento do diagnóstico, havendo uma pequena diminuição do peso para ambos os grupos entre M1 e M2, porém sem significância estatística entre os grupos (média \pm DP: M1: GC=72,53kg

$\pm 15,34$; GI=73,46kg $\pm 16,24$; P = 0,764; M2: GC=69,05kg $\pm 14,84$; GI=69,66kg $\pm 15,18$; P = 0,841). Provavelmente essa atenuada diminuição do peso tenha ocorrido devido às restrições alimentares da dieta para realização da RDT e dos efeitos adversos do tratamento, havendo recuperação do peso no M3 e M4, **Tabela 8**. Resultados semelhantes foram encontrados por SILVA et al. (2012) que incluiu no estudo apenas pacientes com câncer colorretal, não encontrando nenhuma alteração no peso corporal e no índice de massa corporal para os pacientes que receberam óleo de peixe (P> 0,05). MOCELLIN et al. (2013) também mostraram que não houveram alterações significativas entre o grupo suplementado e o controle para peso, IMC, gordura corporal e massa magra ao final do período da intervenção. Já na pesquisa de TRABAL et al. (2010) os pacientes com câncer colorretal que receberam suplemento oral enriquecido com 1,6 g de EPA durante 12 semanas tiveram um ganho significativo no peso corporal em comparação com o grupo controle que não recebeu nenhuma suplementação (P = 0,045), porém, podemos considerar como um viés desse estudo o pequeno número amostral, visto que havia apenas 5 pacientes no GI e 6 no GC. Outro estudo conduzido por SÁNCHEZ-LARA et al. (2014) em pacientes com câncer de pulmão, o grupo que recebeu o suplemento nutricional oral com EPA manteve o peso, enquanto o grupo controle sofreu perda significativa de peso. Vale ressaltar que nesses dois estudos de TRABAL et al. (2010) e SÁNCHEZ-LARA et al. (2014) os pacientes receberam um suplemento nutricional oral enriquecido com EPA e DHA, diferindo do nosso em que os pacientes receberam apenas o óleo de peixe enriquecido com EPA e DHA.

O fato de 60% de nossa amostra ter apresentado sobrepeso pode, de alguma forma, ter sido um fator protetor contra uma perda de peso excessiva durante o tratamento.

Quadro 1 – Ensaios clínicos que avaliaram os efeitos da suplementação com ômega-3 na qualidade de vida durante QT e/ou RDT, São Paulo 2018.

Referência e país do estudo	Localização do CA	Tipo de estudo	N	RDT ou/e QT	Suplementação com Omega-3			Dias	Via	Resultados procurados	Resultados encontrados
					Detalhes	EPA (g/d)	DHA (g/d)				
Golkhalkhali et al. (2017) Malásia	CCR	ECR duplo cego com placebo	140	XELOX (adjuvante)	Probiótico por 4 semanas +EPA e DHA por 8 semanas	0,7	0,7	56	Oral	QV (QLQ-C30), efeitos adversos (CTCAE) da QT, marcadores inflamatórios	Melhor QV, menos efeitos adversos, diminuição da inflamação celular
Sánchez-Lara et al. (2014) México	CP	ECR	92	Paclitaxel + cisplatina	SNO com EPA	2	---	56	Oral	QV (QLQ-C30 e QLQ-LC13), ASG, peso, composição corporal, consumo energético, inflamação, efeitos adversos (CTCAE) e sobrevida (antes do tratamento, após 1° e 2° ciclo)	Melhor status nutricional (ganho de massa muscular), ingestão de proteína, melhor QV, sem efeitos na sobrevida
Meij et al. (2012) Holanda	CP	ECR duplo cego com placebo	40	QT + RDT	SNO com EPA	---	---	35	Oral	QV (QLQ-C30), KPS, força do aperto de mão e atividade física (início do estudo, na 3ª e 5ª semana)	Melhor KPS, QV e atividade física
Trabal et al. (2010) Espanha	CCR	ECR	13	FOLFOX ou capecitabina	SNO com EPA	1	---	84	Oral	Consumo energético, ASG, QV e peso (baseado em 2 semanas)	Preservação do peso, melhor QV e melhor tolerância a QT
Read et al. (2007) Austrália	CCR	ECNR	23	FOLFIRI	SNO com EPA por 3 semanas antes e 6 semanas concomitante a QT	2,18	0,92	63	Oral	Consumo energético, estado nutricional, ASG, efeitos adversos (CTCAE), QV e peso (início do estudo, 3 e 9 semanas após)	Manutenção do peso corporal, melhora no estado nutricional e na QV após suplementar
Guarcello et al. (2007), Itália	CP	ECR	46	----	SNO com EPA	2	---	60	Oral	Consumo energético e proteico KPS, peso, QV (QLQ-C30) (antes da QT, 30 e 60 dias após)	Melhora no peso, consumo energético e proteico e QV e diminuição da inflamação

N = número de pacientes; RDT = radioterapia; QT = quimioterapia; EPA = ácido eicosapentaenoico; DHA = ácido docosahexaenóico; CCR = câncer colorretal; ECR = ensaio clínico randomizado; ECNR = ensaio clínico não randomizado; FOLFOX = ácido folínico + 5 fluorouracil + oxaliplatina; FOLFIRI = ácido folínico + 5-fluorouracil + irinotecano; SNO = suplemento nutricional oral; QV = qualidade de vida; CP = câncer de pulmão; FACT-C = Functional Assessment of Cancer Therapy; SF-12 = Medical outcomes short form; KPS = karnofsky performance status; XELOX = capecitabina + oxaliplatina; ASG = avaliação subjetiva global

7.2 EFEITOS DOS ÁCIDOS GRÁXOS ÔMEGA-3 NA QUALIDADE DE VIDA

Para o domínio estado de saúde global/QV (ESG/QV) do questionário QLQ-C30, não foram encontrados resultados com diferenças significativas entre os GC e GI em nenhum dos momentos do estudo ($P = >0,05$).

Na análise entre os momentos o GC apresentou escores mais altos com significância estatística para a escala de função ESG/QV entre M2 e M3 ($P = 0,019$) e do M2 para M4 ($P = 0,001$). Na **Tabela 11** pode ser visto que geralmente o GC apresenta escores mais altos do que o GI nas escalas de sintomas, e escores mais baixos do que o GI para as escalas de funções, nem sempre com significância estatística entre os momentos. Portanto, essa melhora da escala de função ESG/QV para o GC após final da neoadjuvância provavelmente tenha ocorrido devido à melhora dos escores para as escalas de sintomas e escalas de funções.

TRABAL et al. (2010) também não encontraram diferenças significativas para o ESG/QV entre o GI e GC após 12 semanas da QT. SÁNCHEZ-LARA et al. (2014) nas análises entre os momentos encontraram que o GI mostrou aumento do ESG/QV ($P = 0,02$) mesmo em meio a realização de QT. GOLKHALKHALI et al. (2017), em estudo duplo-cego, randomizado e controlado com 140 pacientes com CCR, mostraram que o GI teve aumento dos escores do ESG/QV ($P = <0,001$) após início e fim da QT, e MEIJ et al. (2012) em pacientes com câncer de pulmão que iriam passar por QT e RDT neoadjuvante mostraram que o grupo que recebeu

SNO enriquecido com EPA por 5 semanas apresentou melhor ESG/QV ($P = 0,04$) quando comparados ao grupo placebo (MEIJ et al. 2012). Todos esses estudos, entretanto, não são modelos comparativos à nossa pesquisa, visto que quase todos utilizaram SNO enriquecido com EPA e um utilizou probiótico com EPA, além do mais, a maioria teve a intervenção realizada durante o tratamento adjuvante, sem contar que alguns avaliaram pacientes com câncer de pulmão e cólon.

No primeiro momento do estudo não era esperado haver diferenças significativas para as escalas dos questionários de QV, já que o GI ainda não havia iniciado a ingestão das cápsulas de óleo de peixe, mas o GC apresentou escores mais altos nas escalas de sintomas disúria ($P = 0,041$) e distensão abdominal ($P = 0,036$). A quantidade de pacientes que relataram esses sintomas no M1 foi de 14 no GC e 5 no GI para disúria e 16 no GI e 31 no GC para distensão abdominal, mostrando que o GC já veio aleatoriamente mais sintomático. Ao analisarmos as comorbidades entre os grupos no M1 não foram encontradas diferenças significativas ($P = 0,244$).

No final da QT e RDT, após 5 semanas de intervenção, o número de pacientes relatando o sintoma disúria em ambos os grupos foi de 28 para o GC e 23 para o GI, permanecendo a diferença estatística desse sintoma com escores mais altos para o GC ($P = 0,031$). Mesmo aparentemente não havendo uma diferença grande entre a quantidade de pacientes que reportaram esse sintoma, a diferença estatística encontrada pode ter acontecido devido à graduação das respostas, uma vez que mais pacientes em um grupo podem ter relatado “muita” disúria enquanto que no outro

grupo reportaram “pouca” disúria, e essa graduação muda completamente a pontuação dos escores. A disúria também é considerada um dos efeitos adversos do tratamento radioterápico em pacientes com CR.

O terceiro momento do estudo foi marcado pela maior quantidade de resultados significativos entre os grupos, em que os pacientes do GI apresentaram escores mais baixos para dor ($P = 0,045$), ansiedade ($P = 0,033$), dor anorretal ($P = 0,009$) e dispneia ($P = 0,041$) quando comparados ao GC. GOLKHALKHALI et al. (2017) também encontraram maiores escores para dor no grupo tratado com placebo quando comparado com grupo suplementado.

Na análise que visualiza o comportamento para cada grupo separadamente podemos perceber que existiu um aumento significativo dos escores de dor para o GC ao final da RDT ($P = 0,003$) não acontecendo o mesmo para o GI. Também percebemos que os escores do sintoma dor no GI e no GC diminuíram significativamente para ambos os grupos entre M2 e M3 e entre M2 e M4, esse mesmo perfil de comportamento aconteceu para o sintoma dor anorretal.

Percebemos em vários estudos que o sintoma dor não sobressaiu com diferenças estatísticas entre os grupos (TRABAL et al. 2010; MEIJ et al. 2012; SÁNCHEZ-LARA et al. 2014) talvez seja porque na maioria desses estudos foi realizada somente a quimioterapia, sendo que em apenas um foi feita a radioterapia junto com a QT em pacientes com câncer de pulmão (MEIJ et al. 2012), enquanto que em nosso estudo foi realizada a QT e RDT

em pacientes com câncer de reto, região muito afetada pela radiação, em que vários pacientes do nosso estudo relaram assadura e dor.

Na escala de função ansiedade, na análise entre os grupos os escores foram significativamente menores no GC ($P = 0,033$), representado maior ansiedade para esse grupo. Provavelmente isso tenha ocorrido, como visto na apresentação dos outros resultados acima, devido aos escores de dor terem sido maiores no GC do que no GI, supondo que sentir dor seja um fator que causa a ansiedade.

A dispaurenia, dor no ato sexual, foi um sintoma reportado por poucas mulheres, com escores mais altos para mulheres do GC no M3 ($P = 0,041$). Já os homens do GC, na análise entre os momentos apresentaram aumento significativo dos escores para interesse sexual ao final da QT e RDT ($P = 0,043$).

Embora a sexualidade faça parte da QV, a ausência de respostas para essas perguntas no QLQ-CR29, tanto por parte dos homens como por parte das mulheres, gerou um viés para esse desfecho em nosso estudo, visto que em algumas análises como a realizada para o comportamento dos grupos durante os momentos só eram aceitados questionários totalmente preenchidos, o que diminuiu bastante o tamanho da amostra para esses resultados. No entanto, mesmo na análise entre os grupos a ausência de respostas à essas perguntas foram grandes, talvez isso tenha acontecido porque o pré-requisito para responder a algumas das perguntas sobre sexualidade era que a mulher deveria ter tido relação sexual e o homem em algum momento deveria ter apresentado ereção até um mês antes do

preenchimento do questionário, o que pode não ter acontecido por diversos motivos, e um deles seria a própria sintomatologia dos pacientes de uma maneira geral ao final da RDT e da QT.

Ainda discorrendo sobre a terceira avaliação, pareceu haver uma tendência na ASG-PPP para um melhor estado nutricional no GI quando comparado ao GC ($P = 0,081$), porém sem significância estatística. TRABAL et al. (2010) e READ et al. (2007) também não encontraram resultados significativos para a ASG-PPP após intervenção com SNO com EPA.

Após 8 a 10 semanas do fim da RDT e QT, na quarta avaliação do estudo, o GC apresentou maiores escores, mais sintomas, para distensão abdominal ($P = 0,007$) e perda de apetite ($P = 0,016$) quando comparados ao GI. SÁNCHEZ-LARA et al. (2014) observaram aumento significativa dos escores de perda de apetite no GC entre os momentos, o que não ocorreu para o GI.

Em resultados deste ensaio clínico na *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) com amostragem total do projeto temático ($n = 114$) houve diferença estatística entre os GC e GI para recente perda de peso ($P = 0,025$), com valores mais baixos para o GI, ou seja, menor perda de peso neste grupo (SILVA et al. 2018). Portanto, os resultados encontrados se complementam, visto que provavelmente a perda de apetite e distensão abdominal tenham influenciado à perda de peso pelo GC.

Ao analisarmos as publicações dos artigos randomizados que avaliaram o efeito da suplementação na qualidade de vida no **Quadro 1**, dois estudos avaliaram o efeito da SNO enriquecido EPA e um utilizou

probiótico mais EPA em pacientes com CCR e três avaliaram o efeito da suplementação com EPA em pacientes com CP. No estudo realizado por TRABAL et al. (2010) o GI apresentou escores mais altos, ou seja, melhores resultados para função social ($P = 0,038$), o que foi corroborado por MEIJ et al. (2012) em que o GI também exibiu melhor função social ($P = 0,04$) e escores mais altos para função física ($P < 0,01$). Em nosso estudo na análise entre os momentos o GI apresentou melhora significativa para a função social, com escores mais altos, entre M2 e M4 ($P = 0,013$), enquanto que para o GC houve um aumento dos escores, porém sem significância estatística. SÁNCHEZ-LARA et al. (2014) mostraram que o grupo que consumiu o SNO enriquecido com EPA apresentaram menos sintomas para fadiga e perda de apetite. Em nosso estudo também achamos resultados semelhantes para o domínio perda de apetite no M4 ($P = 0,016$), mas para o sintoma fadiga não foi encontrada diferenças estatísticas entre os grupos, provavelmente porque esse sintoma apresentou escores mais altos para ambos os grupos ao final da RDT e QT. Lembrando que a fadiga também é considerada um dos efeitos adversos do tratamento oncológico.

Em coorte prospectiva de 24 meses de seguimento com 453 pacientes com CCR em estágio II em que os participantes foram divididos em 2 grupos: consumidores de óleo de peixe ($n = 70$) e não consumidores ($n = 383$), e avaliados em três momentos: início do estudo 12 e 24 meses após, não foi encontrada associação significativa entre o consumo de óleo de peixe e a QV geral medida pelo FACT-C e SF-12, sendo encontrando resultado significativo para o componente de função física do SF-12 aos 24

meses para as pessoas que haviam aumentado o consumo de óleo de peixe (LEWIS et al. 2015). No entanto, por se tratar de uma coorte prospectiva esse estudo teve muitas limitações como número desproporcional de pacientes em cada grupo, falta de controle sobre qual suplemento estava sendo consumido e a quantidade; porém, ao mesmo tempo esse tipo de observação longitudinal permite aos pesquisadores entenderem a realidade dessa população específica. No Brasil não existem trabalhos que analisaram em grande escala, como em uma coorte prospectiva, o consumo de alimentos com ômega-3 em determinada população.

Em publicação recente dos resultados desse ensaio clínico no congresso da ASCO os resultados mostraram a existência de diferenças significativas no M2 e M3 entre o GI e o GC para resposta inflamatória sistêmica medida através do escore prognóstico de Glasgow-EPG (M2: $P = 0,001$; M3: $P = 0,027$), para proteína sérica C reativa (PCR) (M2: $P = 0,001$; M3: $P = 0,045$) e relação PCR/albumina (M2: $P = 0,00$; M3: $P = 0,005$) com valores mais baixos para o GI (SILVA et al. 2018). Portanto, os resultados com diferenças estatísticas que encontramos nos questionários de qualidade de vida a favor do GI provavelmente foram um reflexo dos resultados encontrados a nível celular pela Dr. Juliana de Aguiar Pastore em sua pesquisa. Assim, pode ser visto claramente os efeitos da suplementação de EPA e DHA agindo clinicamente para diminuição dos sintomas no GI, e, por conseguinte, melhorando a qualidade de vida nesse grupo.

Outros autores também verificaram diminuição em marcadores de processo inflamatório (PCR e PCR/Albumina) e manutenção ou melhora do

estado nutricional no grupo suplementado com óleo de peixe (SILVA et al. 2012; MOCELLIN et al. 2013).

7.3 EFEITOS DOS ÁCIDOS GRÁXOS ÔMEGA-3 EM COMPLICAÇÕES PERIOPERATÓRIAS, TEMPO DE INTERNAÇÃO E READMISSÃO HOSPITALAR E ADMISSÃO EM UTI

Como foi mostrado nos resultados, não houveram diferenças significativas entre os grupos para presença de complicações e graus, tempo de internação hospitalar, admissão em UTI e readmissão hospitalar. Resultados semelhantes ao nosso foram encontrados por SORENSEN et al. (2014) em pacientes com CCR que receberam suplemento enriquecido com 2g de EPA e 1g de DHA durante 14 dias (7 dias antes e 7 dias após a cirurgia), não havendo diferenças entre o GI e GC para complicações, tempo de internação em UTI e hospitalar e readmissão hospitalar. Por sua vez, ZHENG et al. (2007) em meta análise com 13 ensaios clínicos randomizados com 1269 pacientes com cânceres gastrointestinais encontraram resultados significativos para diminuição da infecção pós-operatória e do tempo de internação hospitalar no grupo de pacientes suplementados com dois ou mais imunonutrientes (n-3 PUFAS, RNA, arginina e glutamina) versus dieta padrão. Provavelmente os resultados encontrados por ZHENG et al. (2007) diferiram dos achados nesse estudo porque nós não utilizamos uma fórmula com vários imunonutrientes, tão somente com o ômega-3. Portanto, talvez o ômega-3 (EPA e DHA) isolado, apesar de diminuir inflamação celular e

interferir em qualidade de vida, não seja capaz de interferir significativamente nas complicações pós-operatórias e tempo de internação hospitalar e em UTI e readmissão hospitalar.

7.4 INTERFERÊNCIA DOS ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA-3 NOS EFEITOS ADVERSOS DA QUIMIORADIOTERAPIA

Para os efeitos adversos da QT e RDT neoadjuvante em nosso estudo encontramos indícios de associação entre os grupos, mostrando que o GI apresentou menos sintomas do que o GC ($P = 0,045$). SÁNCHEZ-LARA et al. (2014) não encontraram diferenças significativas entre o grupo que recebeu SNO enriquecido com EPA e o GC para toxicidade pelo CTCAE.

As toxicidades mais incidentes em nossos pacientes foram dor (41,48%), diarreia (25,53%), radiodermite (21,27%), disúria (20,21%) e mucosite (14,89%). GOLKHALKHALI et al. (2017) encontraram que os pacientes com CCR suplementados com probióticos e com EPA apresentaram menos sintomas para náusea, vômito e diarreia quando comparados com o grupo placebo. TRABAL et al. (2010) também acharam resultados positivos para o grupo que recebeu suplemento com EPA mostrando que nenhum deles tiveram que atrasar ou parar a quimioterapia durante o tratamento enquanto que 4 dos 6 pacientes do grupo controle interromperam o tratamento em algum momento devido a toxicidade da quimioterapia.

Apesar da falta de graduação dos sintomas dos pacientes do nosso estudo através da classificação da CTCAE, podemos ter uma visão mais ampla das toxicidades que acometeram os pacientes ao olharmos para as análises dos grupos entre os momentos que mostram que ao final da RDT e QT ambos os grupos tiveram aumento da frequência urinária, frequência evacuatória, diarreia, disúria, dor, dor abdominal, dor anorretal, boca seca, alteração do paladar, ferimento na pele na região anal ou em torno da colostomia e fadiga.

7.5 INTERFERÊNCIA DOS ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA-3 NA RESPOSTA PATOLÓGICA COMPLETA

Com relação a resposta patológica completa em nosso estudo encontramos que 27 (31,39%) pacientes tiveram resposta patológica completa (12 do GI e 15 do GC), 4 pacientes apresentaram entre 1 e 24% de células viáveis na peça, 33 entre 25 e 50% e 15 acima de 50% de células viáveis; não havendo, portanto, diferenças significativas entre os GC e GI.

A taxa de resposta completa, que significa ausência de neoplasia residual na peça operatória, oscila atualmente entre 10% e 30%, está relacionada ao aumento da sobrevida livre de doença (CAMPOS-LOBATO et al. 2011), preservação esfinteriana e diminuição da recorrência tumoral local e a distância (KALADY et al. 2009; MARTIN et al. 2012).

Em série histórica do A.C.Camargo Cancer Center, utilizando o sistema de graduação de regressão tumoral, a taxa de resposta patológica

completa foi 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).

Assim, podemos considerar que nossos resultados estão de acordo com o que tem sido encontrado na literatura, não havendo diferenças significativas entre a suplementação de óleo de peixe com a RPC. Portanto, fatores que possam interferir aumentando a taxa de resposta patológica completa do tratamento oncológico, ou, agir sinergicamente a ele, necessitam ser investigados.

Os pontos fortes desse estudo foram o fato de tratar-se de um estudo original do tipo ensaio clínico randomizado conduzido em população com mesmo tipo de tumor e tratamento; e ter utilizado como intervenção o suplemento de óleo de peixe, que se no futuro for adotado como tratamento complementar da RDT e QT neoadjuvante é de fácil acesso e de baixo custo quando comparado a tratamento padrão.

As limitações desse estudo corresponderam às perdas de algumas avaliações dos pacientes, no entanto, as perdas foram esperadas, uma vez que lidamos com pacientes e com um segmento longo de 4 momentos de avaliações. Outras limitações foram a ausência de preenchimento completo de alguns questionários, o que inviabilizou resultados mais fidedignos como os da sexualidade; e o fato de não ter sido um estudo randomizado duplo cego com a utilização de placebo.

8 CONCLUSÃO

Apesar do estudo ter apresentado resultado negativo para o desfecho primário após intervenção (ESG/QV: $P = >0,05$), os resultados sustentam que a administração dos ácidos graxos poli insaturados ômega-3 EPA e DHA melhoram a qualidade de vida dos pacientes após a intervenção ao diminuir disúria, dor, dor anorretal, dispaurenia, distensão abdominal, perda de apetite e ansiedade quando comparados ao grupo controle. Também existiu diferenças significativas entre os grupos para quantidade de toxicidades relatadas pelos pacientes, sendo que o grupo intervenção apresentou menor quantidade de sintomas.

Nas análises entre os momentos, apesar de ambos os grupos terem apresentado escores mais altos para os sintomas e menores escores para as escalas de função ao final da quimiorradioterapia, foi possível notar que o GC apresentou maior quantidade de resultados significativos do que o GI.

Não foram encontrados resultados com diferenças significativas entre suplementação de óleo de peixe com tempo de internação hospitalar, admissão em UTI e readmissão hospitalar, bem como, com complicações cirúrgicas e pós-cirúrgicas graduadas pela classificação de Clavien-Dindo.

Para os efeitos adversos da RDT e QT os resultados mostraram que houve interferência da suplementação de óleo de peixe, uma vez que o GI apresentou menos quantidade de efeitos adversos relatados quando comparado ao GC. Porém, não foi encontrada diferença significativa entre os

grupos para as toxicidades graduadas, provavelmente isso tenha ocorrido devido à ausência de graduação da maioria dos sintomas relatados pelos pacientes.

Não foram encontradas diferenças significativas entre os GC e GI e as variáveis da composição corporal, estado nutricional e risco nutricional. No entanto, pareceu haver uma tendência para melhores resultados na classificação do estado nutricional pela ASG-PPP para o GI no terceiro momento, porém sem significância estatística.

A suplementação com óleo de peixe não interferiu também nos graus de resposta patológica completa nas avaliações entre os grupos de pacientes.

Portanto, outros estudos clínicos randomizados duplo cegos e controlados por placebo avaliando a qualidade de vida de pacientes com câncer de reto suplementados com ômega-3 durante o tratamento neoadjuvante precisam ser realizados a fim de responderem com maior precisão os efeitos dessa suplementação nos pacientes.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[Anonymus] The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. **Soc Sci Med** 1995; 41:1403-9.

Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. **J Natl Cancer Inst** 1993; 84:365-76.

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

Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Jelic-Radosevic L. 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.

Bray F, Colombet M, Mery L, et al. **Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XI**. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2017. Available from: <URL:<http://ci5.iarc.fr>> [2018 mar 25].

Calder PC, Yaqoob P. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and human health outcomes. **Biofactors** 2009; 35:266-72.

Calman KC. Quality of life in cancer patients – an hypothesis. **J Med Ethics** 1984; 10:124-7.

Calvo O, Oliveros Ricardo, Sánchez R. Adaptación cultural del formulario EORTC QLQ CR-29 para su aplicación en pacientes con cancer de recto en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia. **Rev Colomb Cancerol** 2010; 14:189-98.

Campos-Lobato LF, Alves-Ferreira PC, Lavery IC, Kiran RP. Abdominoperineal resection does not decrease quality of life in patients with low rectal cancer. **Clinics** 2011; 66:1035-40.

Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. **Ann Surg** 2009; 250:187-96.

Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. **Ann Surg** 2004; 240:205-13.

Eltweri AM, Thomas AL, Metcalfe M, Calder PC, Dennison AR, Bowrey DJ. Potential applications of fish oils rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids in the management of gastrointestinal cancer. **Clin Nutr** 2007; 36:65-78.

[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]

Fleck MP, Leal OF, Louzada S, et al. Development of the Portuguese version of the OMS evaluation instrument of quality of life. **Rev Bras Psiquiatr** 1999; 21:19-28.

Fossaluzza, V., Diniz, J. B., Pereira, B. D. B., Miguel, E. C., & Pereira, C. A. D. B. Sequential allocation to balance prognostic factors in a psychiatric clinical trial. **Clinics** 2009; 64:511-518.

Golkhalkhali B, Rajandram R, Paliyan AS, et al. Strain-specific probiotic (microbial cell preparation) and omega-3 fatty acid in modulating quality of life and inflammatory markers in colorectal cancer patients: A randomized controlled trial. **Asia Pac J Clin Oncol** 2018; 14:179-191.

Gravilas LI, Ionescu C, Tudoran O, Lisencu C, Balacescu O, Miere D. The role of bioactive dietary components in modulating MiRNA expression in colorectal cancer. **Nutrients** 2016; 8:9-11.

Guarcello M, Riso S, Buosi R, D'Andrea F. EPA-enriched oral nutritional support in patients with lung cancer: effects on nutritional status and quality of life [abstract]. **Nutr Ther Metab** 2007; 25:25-30.

Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. **Ann Intern Med** 1993; 118:622-9.

Harris DA, Egbeare D, Jones S, Benjamin H, Woodward A, Foster ME. Complications and mortality following stoma formation. **Ann R Coll Surg Engl** 2005; 87:427-31.

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.

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; 85:15-9.

Hou N, Huo D, Dignam JJ. Prevention of colorectal cancer and dietary management. **Chin Clin Oncol** 2013; 2:13.

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.

Kantor ED, Lampe JW, Peters U, Vaughan TL, White E. Long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acid intake and risk of colorectal cancer. **Nutr Cancer** 2014; 66:716-27.

Kennecke H, Berry S, Wong R, et al. Pre-operative bevacizumab, capecitabine, oxaliplatin and radiation among patients with locally advanced or low rectal cancer: a phase II trial. **Eur J Cancer** 2012; 48:37-45.

Lewis C, Xun P, Fly AD, Luo J, He K. Fish oil supplementation and quality of life in stage ii colorectal cancer patients: a 24-month follow-up study. **Nutr Cancer** 2015; 67:1239–1246.

Li D. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and non-communicable diseases: Meta-analysis based systematic review. **Asia Pac J Clin Nutr** 2015; 24:10-5.

Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, et al. 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.

Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. **N Engl J Med** 2003; 348:919-32.

Marian MJ. Dietary supplements commonly used by cancer survivors: are there any benefits? 2017. **Nutr Clin Pract** 2017; 32:607-27.

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.

Meij BS, Langius JAE, Spreeuwenberg MD, et al. Oral nutritional supplements containing n-3 polyunsaturated fatty acids affect quality of life and functional status in lung cancer patients during multimodality treatment: an RCT. **Eur J Clin Nutr** 2012; 66:399-404.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Cancer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2018:** Disponível em: <URL:<http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/estimativa-2018.pdf>> [2018 jan 15]

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.

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.

Rathnayake MM, Kumarage SK, Wijesuriya SR, Munasinghe BN, Ariyaratne MH, Deen KI. Complications of loop ileostomy and ileostomy closure and their implications for extended enterostomal therapy: a prospective clinical study. **Int J Nurs Stud** 2008; 45:1118-21.

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.

Sánchez-Lara K, Turcott JG, Juárez-Hernández E, et al. Effects of an oral nutritional supplement containing eicosapentaenoic acid on nutritional and clinical outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer: Randomised trial. **Clin Nutr** 2014; 33:1017-23.

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.

Schmoll HJ, Cutsem VE, Stein A, et al. ESMO Consensus guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. **Ann Oncol** 2012; 23:2479-516.

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

Siegel R, De Santis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics 2014. **CA: A Cancer J Clin** 2014; 64:104-17.

Siassi M, Hohenberger W, Lösel F, Weiss M. Quality of life and patient's expectations after closure of temporary stoma. **Int J Colorectal Dis** 2008; 23:1207-12.

Silva JAP, Trindade EBS de M, Fabre ME de S, et al. Fish oil supplement alters markers of inflammatory and nutritional status in colorectal cancer patients. **Nutr Cancer** 2012; 64:267-273.

Silva JAP, Fabre ME de S, Waitzberg DL. Omega-3 supplements for patients in chemotherapy and/or radiotherapy: a systematic review. **Clin Nutr** 2015; 34:359-66.

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

Silva JAP, Silva MMRL, Mello CL, Begnami MD, Silva MLG, Junior AS. Fish oil supplementation and inflammatory response during neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer: Results from a prospective, randomized, controlled trial [abstract]. **J Clin Oncol** 2018; 36:3605. [Presented at 2018 ASCO Annual Meeting; Chicago (IL)].

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

Song M, Nishihara R, Wu K, et al. Marine ω -3 polyunsaturated fatty acids and risk of colorectal cancer according to microsatellite instability. **J Natl Cancer Inst** 2015; 107:1-8.

Sorensen LS, Thorlacius-Ussing O, Schmidt EB, et al. Randomized clinical trial of perioperative omega-3 fatty acid supplements in elective colorectal cancer surgery. **Br J Surg** 2014; 101:33-42.

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]

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.

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

U.S. Department of Health and Human Services. **Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0**. Publish Date: November 27 2017
Available from:
<URL:https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf> [2018 agos 20].

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.

[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).

Whistance RN, Conroy T, Chie W, et al. Clinical and psychometric validation of the EORTC QLQ-CR29 questionnaire module to assess health-related quality of life in patients with colorectal cancer. **Eur J Cancer** 2009; 45:3017-26.

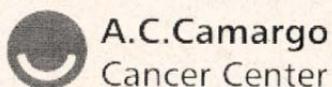
Wood-Dauphinee S. Assessing quality of life in clinical research: from where have we come and where are we going? **J Clin Epidemiol** 1999; 52:355-63.

Wygoda M, Rottenberg Y, Kadouri L, Pikarsky A, Hubert A. Preoperative radiotherapy and concurrent chemotherapy with bolus 5-fluorouracil for rectal cancer: a prospective analysis of 98 patients. **Tumori** 2010; 96:709-12.

Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. **N Engl J Med** 2012; 366:687-96.

Zheng Y, Li F, Oi B, et al. Application of perioperative immunonutrition for gastrointestinal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Asia Pac J Clin Nutr** 2007; 16:253-57.

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, 25 de Junho de 2015.

Ao
Dr. Samuel Aguiar Júnior
Aluna: Mariane Messias Reis Lima Silva (Doutorado)

Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 1818/13B
"Interferências da suplementação de óleo de peixe na qualidade de vida de pacientes em 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 23/06/2015, **tomaram conhecimento e aprovaram** os seguintes documentos:

- Solicitação de dispensa da submissão da documentação obrigatória e análise ética do projeto acima mencionado por se tratar de um projeto afiliado ao temático intitulado "Suplementação de óleo de peixe associada ao tratamento neoadjuvante de adenocarcinoma de reto", registrado neste CEP sob nº 1818/13. O projeto afiliado em referência será Tese de Doutorado da aluna: Mariane Messias Reis Lima Silva.
- Tese de Doutorado, datado de 11 de maio de 2015.

Atenciosamente,

Dr. Jefferson Luiz Gross
1º Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

1/1

Anexo 2 - Questionário QLQ – C30

BRAZILIAN



EORTC QLQ-C30 (versão 3.0.)

Nós estamos interessados em alguns dados sobre você e sua saúde. Responda, por favor, a todas as perguntas fazendo um círculo no número que melhor se aplica a você. Não há respostas certas ou erradas. A informação que você fornecer permanecerá estritamente confidencial.

Por favor, preencha suas iniciais:

Sua data de nascimento (dia, mês, ano):

Data de hoje (dia, mês, ano):

31

	Não	Pouco	Modera- damente	Muito
1. Você tem qualquer dificuldade quando faz grandes esforços, por exemplo carregar uma bolsa de compras pesada ou uma mala?	1	2	3	4
2. Você tem qualquer dificuldade quando faz uma <u>longa</u> caminhada?	1	2	3	4
3. Você tem qualquer dificuldade quando faz uma <u>curta</u> caminhada fora de casa?	1	2	3	4
4. Você tem que ficar numa cama ou na cadeira durante o dia?	1	2	3	4
5. Você precisa de ajuda para se alimentar, se vestir, se lavar ou usar o banheiro?	1	2	3	4

Durante a última semana:

	Não	Pouco	Modera- damente	Muito
6. Tem sido difícil fazer suas atividades diárias?	1	2	3	4
7. Tem sido difícil ter atividades de divertimento ou lazer?	1	2	3	4
8. Você teve falta de ar?	1	2	3	4
9. Você tem tido dor?	1	2	3	4
10. Você precisou repousar?	1	2	3	4
11. Você tem tido problemas para dormir?	1	2	3	4
12. Você tem se sentido fraco/a?	1	2	3	4
13. Você tem tido falta de apetite?	1	2	3	4
14. Você tem se sentido enjoado/a?	1	2	3	4
15. Você tem vomitado?	1	2	3	4

Por favor, passe à página seguinte

Anexo 3 - Questionário QLQ – CR29

PORTUGUESE (BRAZIL)



EORTC QLQ – CR29

Às vezes os pacientes relatam que têm os seguintes sintomas ou problemas. Por favor, indique em que medida sentiu estes sintomas ou problemas durante a última semana. Por favor faça um círculo no número que melhor se aplica ao seu caso.

Durante a última semana:	Não	Pouco	Moderada-	Muito
			mente	
31. Você urinou muitas vezes durante o dia?	1	2	3	4
32. Você urinou muitas vezes durante a noite?	1	2	3	4
33. Já teve vazamentos involuntários de urina?	1	2	3	4
34. Você teve dores ao urinar?	1	2	3	4
35. Você teve dor na barriga?	1	2	3	4
36. Você teve dor em suas nádegas/região anal/reto?	1	2	3	4
37. Você teve a sensação de barriga inchada?	1	2	3	4
38. Você teve sangue nas fezes?	1	2	3	4
39. Você teve muco em suas fezes?	1	2	3	4

Durante a última semana:	Não	Pouco	Moderada-	Muito
			mente	
40. Você Sentiu a boca seca?	1	2	3	4
41. Você perdeu o cabelo como resultado do seu tratamento?	1	2	3	4
42. Você teve dificuldades em sentir o sabor dos alimentos?	1	2	3	4
43. Você se sentiu preocupado(a) com sua saúde no futuro?	1	2	3	4
44. Você se preocupou com seu peso?	1	2	3	4
45. Você se sentiu menos atraente fisicamente como resultado da doença ou tratamento?	1	2	3	4
46. Você tem se sentido menos feminina (mulher)/masculino (homem), como resultado da sua doença ou tratamento?	1	2	3	4
47. Você se sentiu insatisfeito(a) com seu corpo?	1	2	3	4
48. Você tem uma bolsa de colostomia/ileostomia? Por favor circule a resposta correta	Sim	Não		

Por favor, passe à página seguinte

(PORTUGUESE BRAZIL)

Durante a última semana:

**Não Pouco Moderada- Muito
mente**

Responda a estas questões APENAS SE VOCÊ TEM UMA BOLSA DE COLOSTOMIA/ILEOSTOMIA, se não tem, continue abaixo:				
49. Você teve perda sem querer de gases (flatos) pela bolsa de colostomia/ileostomia?	1	2	3	4
50. Você teve vazamento de fezes na sua bolsa de colostomia/ileostomia?	1	2	3	4
51. Você teve a pele ferida em torno da sua colostomia/ileostomia?	1	2	3	4
52. Você teve que trocar a bolsa de colostomia várias vezes durante o dia?	1	2	3	4
53. Você teve que trocar a bolsa de colostomia várias vezes durante a noite?	1	2	3	4
54. Você se sentiu envergonhado/a por causa da sua colostomia/ileostomia?	1	2	3	4
55. Você teve problemas para cuidar da sua colostomia/ileostomia?	1	2	3	4

Responda estas questões APENAS SE VOCÊ NÃO TEM UMA BOLSA DE COLOSTOMIA/ILEOSTOMIA:				
49. Você teve perda sem querer de gases/flatos do seu ânus?	1	2	3	4
50. Você teve vazamento de fezes pelo ânus?	1	2	3	4
51. Você teve a pele ferida em volta da região anal?	1	2	3	4
52. Ocorreram movimentos intestinais frequentes durante o dia?	1	2	3	4
53. Ocorreram movimentos intestinais frequentes durante a noite?	1	2	3	4
54. Você se sentiu envergonhado/a por causa de seu movimento intestinal?	1	2	3	4

Durante as últimas quatro semanas:

**Não Pouco Moderada- Muito
mente**

Só para homens:				
56. Até que ponto esteve interessado/a em sexo?	1	2	3	4
57. Você teve alguma dificuldade em ter ou manter uma ereção?	1	2	3	4

Só para mulheres:				
58. Até que ponto esteve interessado/a em sexo?	1	2	3	4
59. Você teve dor ou desconforto durante a relação sexual?	1	2	3	4

Anexo 4 – Classificação Clavien-Dindo

Classificação de Clavien-Dindo:

- (0) Não
- (1) Grau 1: Qualquer desvio do curso operatório normal, sem necessidade de intervenção além da administração de antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, eletrólitos e fisioterapia.
- (2) Grau 2: Complicações requerendo uso de tratamento farmacológico além dos descritos no grau 1.
- (3) Grau 3: Complicações requerendo intervenção cirúrgica, endoscópica ou radiológica.
- (4) Grau 4: Complicações com perigo de vida, requerendo admissão em UTI.
- (5) Grau 5: Morte do Paciente.

Anexo 5 - 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: Eu habitualmente peso _____ kg. Tenho _____ m de altura. Há 1 ano o meu peso era de _____ kg. Há 6 meses eu pesava _____ kg. Durante as duas últimas semanas o meu peso: <input type="checkbox"/> diminuiu (1) <input type="checkbox"/> não mudou (0) <input type="checkbox"/> aumentou (0)	Pontuação CAIXA 1 _____
2. Ingestão alimentar Em comparação ao normal eu poderia considerar a minha ingestão alimentar durante o último mês como: <input type="checkbox"/> inalterada (0) <input type="checkbox"/> mais que o normal (0) <input type="checkbox"/> menos que o normal (1) Agora estou me alimentando: <input type="checkbox"/> um pouco menos que o normal (1) <input type="checkbox"/> pouca comida sólida (2) <input type="checkbox"/> apenas líquidos (3) <input type="checkbox"/> suplementos nutricionais (3) <input type="checkbox"/> muito pouco, quase nada (4) <input type="checkbox"/> apenas por nutrição enteral ou parenteral (0)	Pontuação CAIXA 2 _____
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): <input type="checkbox"/> sem problemas para me alimentar (0) <input type="checkbox"/> sem problemas, apenas sem vontade de comer (3) <input type="checkbox"/> náusea (1) <input type="checkbox"/> constipação (1) <input type="checkbox"/> lesões na boca (2) <input type="checkbox"/> não sinto gosto nos alimentos (1) <input type="checkbox"/> problemas de deglutição (2) <input type="checkbox"/> dor (onde?) _____ (3) <input type="checkbox"/> vômito (3) <input type="checkbox"/> diarreia (3) <input type="checkbox"/> boca seca (1) <input type="checkbox"/> o cheiro da comida me enjoa (1) <input type="checkbox"/> saciedade rápida (1) <input type="checkbox"/> outros (1)	Pontuação CAIXA 3 _____
4. Capacidade funcional Durante o último mês eu considerava a minha atividade como: <input type="checkbox"/> normal, sem nenhuma limitação (0) <input type="checkbox"/> não no meu normal, mas capaz de realizar satisfatoriamente minhas atividades normais (1)	Pontuação CAIXA 4 _____

- 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 Planilha 1 _____ Obs.: Somar estas pontuações ao valor encontrado na Caixa-1 da Tabela 1.
≥ 10 %	4	≥ 20%	
5 - 9,9 %	3	10 - 19,9%	
3 - 4,9 %	2	6 - 9,9%	
2 - 2,9 %	1	2 - 5,9%	
0 - 1,9 %	0	0 - 1,9%	

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
Úlcer por pressão, ferida aberta ou fistulas	1
Presença de traumas	1
Idade > 65 anos	1

Pontuação
Planilha 2 _____

B

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)	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+	<p>A contagem de pontos para exame físico é determinada pelo total da avaliação de deficiência corporal</p> <p>Sem deficiência: 0 pontos Deficiência leve: 1 ponto Deficiência moderada: 2 pontos Deficiência grave: 3 pontos</p> <p>Pontuação Planilha 4 _____</p> <p>D</p>
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					

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 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE

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

E projeto afiliado: INTERFERÊNCIAS DA SUPLEMENTAÇÃO DE ÓLEO DE PEIXE NA QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES EM 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 está 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 câncer de reto. Será avaliado a resposta inflamatória, imunológica, a resposta patológica, os efeitos colaterais da quimioterapia e radioterapia, o estado nutricional, as complicações pós-operatórias e qualidade de vida. A qualidade de vida será avaliada através de questionário de múltipla escolha.

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 aplicação de questionário sobre qualidade de vida e 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.

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 à 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 à Pesquisa do Estado de São Paulo, sendo o projeto aprovado em chamada pública.

Se o (a) senhor (a) estiver de acordo em participar dos estudos, 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 as pesquisadoras Juliana de Aguiar Pastore Silva através do e-mail:

jupastore@gmail.com e Mariane Messias Reis Lima Silva através do e-mail: mari_animo@hotmail.com ou pelo telefone (11)21892304.

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 as pesquisas: “SUPLEMENTAÇÃO DE ÓLEO DE PEIXE ASSOCIADA AO TRATAMENTO NEOADJUVANTE DE ADENOCARCINOMA DE RETO” e “INTERFERÊNCIAS DA SUPLEMENTAÇÃO DE ÓLEO DE PEIXE NA QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES EM TRATAMENTO NEOADJUVANTE DE ADENOCARCINOMA DE RETO”, além de ter lido e entendido todas as informações fornecidas sobre minha participação nas pesquisas, 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 - Material suplementar dos resultados não significativos dos questionários de qualidade de vida QLQ C30 e QLQ CR-29 na comparação entre Grupo Controle e Grupo Intervenção, São Paulo 2018

Domínios dos questionários QLQ-C30 e CR29	GC/ GI	N	Mínimo	Média	Mediana	Máximo	Desvio-padrão	P
Função física M1	GC	54	53,33	85,22	93,33	100,00	15,87	0,296
	GI	49	0,00	81,43	86,67	100,00	20,59	
Função física M2	GC	42	26,67	75,44	80,00	100,00	22,06	0,4
	GI	41	13,33	79,35	86,67	100,00	20,04	
Função física M3	GC	53	20,00	78,36	86,67	100,00	22,30	0,123
	GI	41	40,00	84,67	91,67	100,00	16,99	
Função física M4	GC	40	26,67	82,92	90,00	100,00	19,08	0,298
	GI	34	26,67	87,35	93,33	100,00	16,97	
Papel funcional M1	GC	53	0,00	77,36	83,33	100,00	31,37	0,702
	GI	49	0,00	79,59	100,00	100,00	27,06	
Papel funcional M2	GC	42	0,00	59,13	66,67	100,00	37,93	0,141
	GI	41	16,67	69,92	83,33	100,00	27,44	
Papel Funcional M3	GC	53	0,00	78,30	83,33	100,00	27,46	0,273
	GI	41	16,67	84,15	100,00	100,00	22,65	
Papel Funcional M4	GC	38	0,00	80,70	83,33	100,00	25,56	0,738
	GI	34	0,00	82,84	100,00	100,00	28,57	
Função emocional M1	GC	53	8,33	64,47	66,67	100,00	27,06	0,419
	GI	48	0,00	68,69	75,00	100,00	25,05	
Função emocional M2	GC	41	0,00	66,80	75,00	100,00	32,18	0,203
	GI	40	33,33	74,38	75,00	100,00	19,46	
Função emocional M3	GC	53	0,00	72,22	75,00	100,00	26,59	0,105
	GI	41	33,33	79,88	83,33	100,00	18,72	
Função emocional M4	GC	40	8,33	75,21	83,33	100,00	25,63	0,763
	GI	35	16,67	76,90	83,33	100,00	22,51	
Função cognitiva M1	GC	53	16,67	83,65	83,33	100,00	21,80	0,769
	GI	48	0,00	82,29	91,67	100,00	24,41	
Função cognitiva M2	GC	41	16,67	84,15	100,00	100,00	21,07	0,926
	GI	40	0,00	84,58	83,33	100,00	21,15	
Função cognitiva M3	GC	53	33,33	83,65	83,33	100,00	19,74	0,228
	GI	40	33,33	88,33	100,00	100,00	16,54	
Função cognitiva M4	GC	40	33,33	81,67	83,33	100,00	22,58	0,603
	GI	35	33,33	84,29	100,00	100,00	20,59	
Função social M1	GC	53	0,00	81,13	100,00	100,00	27,55	0,398
	GI	48	0,00	76,39	83,33	100,00	28,52	
Função social M2	GC	40	0,00	69,17	66,67	100,00	33,24	0,313
	GI	41	0,00	62,20	66,67	100,00	28,39	
Função social M3	GC	53	0,00	78,62	83,33	100,00	26,02	0,279
	GI	40	16,67	83,75	83,33	100,00	19,42	
Função social M4	GC	40	16,67	81,67	100,00	100,00	25,54	0,904
	GI	35	0,00	80,95	100,00	100,00	25,61	
Fadiga M1	GC	53	0,00	26,83	11,11	100,00	27,60	0,195
	GI	49	0,00	20,18	11,11	100,00	23,53	
Fadiga M2	GC	42	0,00	47,22	44,44	100,00	29,68	0,109
	GI	41	0,00	37,26	33,33	88,89	26,12	
Fadiga M3	GC	53	0,00	28,09	22,22	88,89	27,77	0,246
	GI	41	0,00	21,68	11,11	88,89	24,59	
Fadiga M4	GC	40	0,00	14,72	5,56	66,67	18,04	0,794
	GI	34	0,00	15,85	11,11	66,67	18,96	
Náusea e vômito M1	GC	53	0,00	5,66	0,00	33,33	9,77	0,689
	GI	49	0,00	4,76	0,00	50,00	12,73	
Náusea e vômito M2	GC	42	0,00	13,89	0,00	50,00	18,00	0,239
	GI	40	0,00	9,58	0,00	50,00	14,56	
Náusea e vômito M3	GC	53	0,00	4,72	0,00	50,00	12,39	0,061
	GI	41	0,00	1,22	0,00	16,67	4,39	
Náusea e vômito	GC	40	0,00	2,50	0,00	33,33	8,05	0,285

M4	GI	35	0,00	0,95	0,00	16,67	3,93	0,200
Dispneia M1	GC	51	0,00	6,54	0,00	66,67	18,88	0,774
	GI	49	0,00	5,46	0,00	100,00	18,44	
Dispneia M2	GC	43	0,00	10,08	0,00	66,67	22,46	0,122
	GI	41	0,00	4,07	0,00	33,33	11,04	
Dispneia M3	GC	53	0,00	6,92	0,00	66,67	16,48	0,92
	GI	41	0,00	7,32	0,00	100,00	21,75	
Dispneia M4	GC	40	0,00	5,00	0,00	66,67	14,22	0,943
	GI	35	0,00	4,76	0,00	66,67	14,33	
Insônia M1	GC	53	0,00	32,70	33,33	100,00	34,89	0,529
	GI	48	0,00	28,47	33,33	100,00	32,24	
Insônia M2	GC	41	0,00	36,59	33,33	100,00	36,37	0,918
	GI	41	0,00	37,40	33,33	100,00	35,11	
Insônia M3	GC	51	0,00	27,45	33,33	100,00	32,46	0,553
	GI	41	0,00	23,58	0,00	100,00	29,10	
Insônia M4	GC	39	0,00	24,79	0,00	100,00	33,96	0,406
	GI	35	0,00	31,43	33,33	100,00	34,25	
Constipação M1	GC	52	0,00	26,28	0,00	100,00	36,95	0,781
	GI	47	0,00	28,37	0,00	100,00	37,42	
Constipação M2	GC	41	0,00	28,46	0,00	100,00	35,40	0,839
	GI	40	0,00	30,00	33,33	100,00	32,73	
Constipação M3	GC	52	0,00	21,15	0,00	100,00	34,95	0,562
	GI	41	0,00	17,07	0,00	100,00	31,73	
Constipação M4	GC	40	0,00	15,83	0,00	100,00	29,22	0,802
	GI	35	0,00	14,29	0,00	66,67	23,27	
Diarréia M1	GC	53	0,00	17,61	0,00	100,00	28,20	0,838
	GI	48	0,00	18,75	0,00	100,00	27,42	
Diarréia M2	GC	41	0,00	51,22	33,33	100,00	38,80	0,666
	GI	40	0,00	47,50	50,00	100,00	38,41	
Diarréia M3	GC	53	0,00	8,81	0,00	66,67	16,21	0,969
	GI	41	0,00	8,94	0,00	66,67	18,29	
Diarréia M4	GC	40	0,00	11,67	0,00	66,67	22,07	0,152
	GI	35	0,00	5,71	0,00	33,33	12,75	
Dificuldades financeiras M1	GC	51	0,00	16,99	0,00	66,67	26,14	0,607
	GI	49	0,00	14,29	0,00	100,00	26,35	
Dificuldades Financeiras M2	GC	36	0,00	29,63	16,67	100,00	36,32	0,272
	GI	39	0,00	21,37	0,00	100,00	28,08	
Dificuldades Financeiras M3	GC	49	0,00	17,69	0,00	100,00	25,55	0,084
	GI	36	0,00	9,26	0,00	66,67	18,87	
Dificuldades Financeiras M4	GC	40	0,00	10,83	0,00	66,67	17,52	0,077
	GI	32	0,00	4,17	0,00	66,67	14,04	
Imagem corporal M1	GC	52	22,22	83,76	100,00	100,00	26,99	0,966
	GI	49	11,11	84,01	100,00	100,00	23,89	
Imagem corporal M2	GC	40	11,11	85,28	100,00	100,00	21,85	0,088
	GI	41	0,00	75,61	88,89	100,00	28,13	
Imagem corporal M3	GC	52	22,22	86,22	100,00	100,00	20,00	0,691
	GI	41	22,22	84,55	88,89	100,00	20,01	
Imagem corporal M4	GC	39	33,33	91,17	100,00	100,00	16,16	0,238
	GI	35	11,11	85,40	100,00	100,00	24,22	
Perda de peso M1	GC	52	0,00	68,59	83,33	100,00	37,58	0,797
	GI	49	0,00	66,67	66,67	100,00	37,27	
Perda de peso M2	GC	40	0,00	55,00	66,67	100,00	43,07	0,573
	GI	41	0,00	60,16	66,67	100,00	38,89	
Perda de peso M3	GC	52	0,00	60,26	66,67	100,00	40,17	0,13
	GI	40	0,00	72,50	100,00	100,00	35,32	
Perda de peso M4	GC	40	0,00	71,67	83,33	100,00	34,22	0,442
	GI	34	0,00	77,45	100,00	100,00	29,27	
Interesse sexual masculino M1	GC	30	0,00	44,44	33,33	100,00	28,14	0,693
	GI	27	0,00	41,98	33,33	100,00	23,74	
Interesse sexual masculino M2	GC	24	0,00	56,94	66,67	100,00	30,26	0,728
	GI	21	0,00	52,38	66,67	100,00	32,61	
Interesse sexual masculino M3	GC	31	0,00	50,54	66,67	100,00	32,05	0,319
	GI	24	0,00	43,06	33,33	100,00	23,01	

Interesse sexual masculino M4	GC	23	0,00	40,58	33,33	100,00	30,08	0,194
	GI	19	33,33	50,88	33,33	100,00	20,39	
Interesse sexual feminino M1	GC	19	0,00	71,93	66,67	100,00	31,94	0,115
	GI	22	0,00	83,33	100,00	100,00	28,64	
Interesse sexual feminino M2	GC	15	33,33	86,67	100,00	100,00	21,08	0,372
	GI	18	0,00	88,89	100,00	100,00	28,01	
Interesse sexual feminino M3	GC	18	33,33	87,04	100,00	100,00	20,26	0,982
	GI	14	66,67	88,10	100,00	100,00	16,57	
Interesse sexual feminino M4	GC	15	33,33	86,67	100,00	100,00	21,08	0,896
	GI	14	33,33	85,71	100,00	100,00	21,54	
Frequência urinária M1	GC	53	0,00	42,45	50,00	100,00	29,88	0,614
	GI	49	0,00	45,58	50,00	100,00	32,59	
Frequência urinária M2	GC	41	0,00	67,07	66,67	100,00	26,74	0,275
	GI	41	0,00	60,57	66,67	100,00	26,81	
Frequência urinária M3	GC	51	0,00	43,14	33,33	100,00	30,76	0,083
	GI	40	0,00	53,75	50,00	100,00	25,73	
Frequência urinária M4	GC	40	0,00	37,08	33,33	100,00	28,37	0,389
	GI	35	0,00	42,86	50,00	100,00	29,23	
Sangue e mulco nas fezes M1	GC	53	0,00	44,03	33,33	100,00	32,21	0,219
	GI	49	0,00	36,39	33,33	100,00	29,98	
Sangue e mulco nas fezes M2	GC	41	0,00	28,86	16,67	100,00	27,89	0,895
	GI	41	0,00	29,67	33,33	100,00	27,52	
Sangue e mulco nas fezes M3	GC	51	0,00	12,75	0,00	83,33	20,97	0,23
	GI	41	0,00	8,13	0,00	50,00	14,00	
Sangue e mulco nas fezes M4	GC	40	0,00	12,08	8,33	50,00	14,12	0,548
	GI	35	0,00	10,00	0,00	50,00	15,76	
Frequência das fezes M1	GC	52	0,00	27,88	16,67	100,00	30,91	0,729
	GI	49	0,00	29,93	33,33	100,00	28,05	
Frequência das fezes M2	GC	39	0,00	53,42	66,67	100,00	32,26	0,736
	GI	37	0,00	50,90	50,00	100,00	32,62	
Frequência das fezes M3	GC	49	0,00	20,41	16,67	100,00	25,06	0,681
	GI	36	0,00	22,69	16,67	100,00	25,25	
Frequência da fezes M4	GC	40	0,00	17,50	0,00	100,00	24,74	0,422
	GI	33	0,00	13,13	0,00	83,33	20,73	
Incontinência urinária M1	GC	52	0,00	7,69	0,00	100,00	21,51	0,894
	GI	47	0,00	7,09	0,00	100,00	22,99	
Incontinência urinária M2	GC	40	0,00	17,50	0,00	100,00	31,11	0,241
	GI	41	0,00	10,57	0,00	66,67	20,33	
Incontinência urinária M3	GC	51	0,00	11,76	0,00	100,00	21,93	0,427
	GI	40	0,00	8,33	0,00	66,67	18,10	
Incontinência urinária M4	GC	41	0,00	7,32	0,00	66,67	15,83	0,632
	GI	35	0,00	5,71	0,00	33,33	12,75	
Dor abdominal M1	GC	53	0,00	18,24	0,00	100,00	28,17	0,914
	GI	49	0,00	17,69	0,00	66,67	22,67	
Dor abdominal M2	GC	41	0,00	38,21	33,33	100,00	36,18	0,673
	GI	41	0,00	34,96	33,33	100,00	33,29	
Dor abdominal M3	GC	51	0,00	18,30	0,00	100,00	26,93	0,284
	GI	40	0,00	12,50	0,00	100,00	23,49	
Dor abdominal M4	GC	40	0,00	11,67	0,00	100,00	22,07	0,712
	GI	34	0,00	9,80	0,00	100,00	20,97	
Boca seca M1	GC	52	0,00	21,79	0,00	100,00	28,69	0,905
	GI	49	0,00	21,09	0,00	100,00	30,95	
Boca seca M2	GC	40	0,00	44,17	33,33	100,00	38,03	0,208
	GI	41	0,00	34,15	33,33	100,00	32,90	
Boca seca M3	GC	50	0,00	27,33	33,33	100,00	29,88	0,19
	GI	41	0,00	19,51	0,00	100,00	25,79	
Boca seca M4	GC	39	0,00	16,24	0,00	100,00	24,03	0,724
	GI	35	0,00	14,29	0,00	66,67	23,27	
Queda de cabelo M1	GC	50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,836
	GI	47	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
Queda de cabelo M2	GC	40	0,00	11,67	0,00	100,00	25,65	0,836
	GI	41	0,00	10,57	0,00	100,00	21,65	
Queda de cabelo	GC	50	0,00	14,00	0,00	100,00	24,36	0,416

M3	GI	41	0,00	9,76	0,00	100,00	24,99	0,710
Queda de cabelo	GC	39	0,00	11,97	0,00	100,00	23,55	0,782
M4	GI	35	0,00	10,48	0,00	100,00	22,54	
Alteração do paladar M1	GC	51	0,00	10,46	0,00	100,00	25,38	0,136
	GI	49	0,00	4,08	0,00	100,00	16,15	
Alteração do paladar M2	GC	40	0,00	29,17	16,67	100,00	34,75	0,669
	GI	41	0,00	26,02	33,33	100,00	31,19	
Alteração do paladar M3	GC	51	0,00	12,42	0,00	66,67	22,07	0,434
	GI	41	0,00	8,94	0,00	100,00	19,75	
Alteração do paladar M4	GC	40	0,00	2,50	0,00	66,67	11,66	0,886
	GI	35	0,00	2,86	0,00	33,33	9,47	
Flatulência M1	GC	51	0,00	19,61	0,00	100,00	27,63	0,893
	GI	49	0,00	20,41	0,00	100,00	31,78	
Flatulência M2	GC	36	0,00	24,07	0,00	100,00	32,48	0,443
	GI	37	0,00	29,73	33,33	100,00	30,21	
Flatulência M3	GC	49	0,00	28,57	33,33	100,00	31,18	0,193
	GI	35	0,00	20,00	0,00	100,00	27,06	
Flatulência M4	GC	40	0,00	18,33	0,00	100,00	24,98	0,648
	GI	33	0,00	21,21	0,00	100,00	28,65	
Assadura M1	GC	51	0,00	11,11	0,00	100,00	23,73	0,103
	GI	49	0,00	4,76	0,00	66,67	13,61	
Assadura M2	GC	38	0,00	61,40	66,67	100,00	39,15	0,358
	GI	37	0,00	53,15	66,67	100,00	38,05	
Assadura M3	GC	48	0,00	22,92	0,00	100,00	33,09	0,87
	GI	36	0,00	24,07	0,00	100,00	30,46	
Assadura M4	GC	38	0,00	7,02	0,00	66,67	15,80	0,486
	GI	33	0,00	10,10	0,00	100,00	21,22	
Vergonha M1	GC	51	0,00	18,30	0,00	100,00	32,87	0,704
	GI	48	0,00	15,97	0,00	100,00	27,50	
Vergonha M2	GC	38	0,00	18,42	0,00	100,00	32,60	0,428
	GI	39	0,00	24,79	0,00	100,00	37,24	
Vergonha M3	GC	49	0,00	14,97	0,00	100,00	34,06	0,484
	GI	36	0,00	10,19	0,00	100,00	26,21	
Vergonha M4	GC	40	0,00	12,50	0,00	100,00	26,89	0,075
	GI	33	0,00	4,04	0,00	33,33	11,05	
Problemas em cuidar da colostomia M1	GC	3	0,00	33,33	0,00	100,00	57,74	0,575
	GI	4	0,00	41,67	33,33	100,00	41,94	
Problemas em cuidar da colostomia M2	GC	1	100,00	100,00	100,00	100,00		0,351
	GI	5	0,00	60,00	66,67	100,00	43,46	
Problemas em cuidar da colostomia M3	GC	5	0,00	13,33	0,00	33,33	18,26	0,418
	GI	4	0,00	41,67	33,33	100,00	50,00	
Problemas em cuidar da colostomia M4	GC	3	0,00	11,11	0,00	33,33	19,25	1
	GI	4	0,00	25,00	0,00	100,00	50,00	
Impotência M1	GC	27	0,00	23,46	0,00	100,00	33,10	0,233
	GI	24	0,00	31,94	33,33	100,00	31,82	
Impotência M2	GC	21	0,00	39,68	33,33	100,00	42,97	0,842
	GI	21	0,00	34,92	33,33	100,00	34,12	
Impotência M3	GC	30	0,00	27,78	16,67	100,00	32,85	0,538
	GI	19	0,00	33,33	33,33	100,00	33,33	
Impotência M4	GC	20	0,00	21,67	16,67	66,67	24,84	0,126
	GI	17	0,00	35,29	33,33	66,67	27,56	
Incontinência fecal M1	GC	52	0,00	25,00	0,00	100,00	32,92	0,571
	GI	47	0,00	29,08	0,00	100,00	38,46	
Incontinência fecal M2	GC	41	0,00	29,27	33,33	100,00	32,66	0,989
	GI	40	0,00	29,17	33,33	100,00	33,92	
Incontinência fecal M3	GC	52	0,00	29,49	0,00	100,00	37,14	0,974
	GI	41	0,00	29,27	33,33	100,00	28,08	
Incontinência fecal M4	GC	40	0,00	22,50	0,00	100,00	32,37	0,579
	GI	35	0,00	26,67	33,33	100,00	32,14	

Apêndice 3 - Material suplementar dos resultados não significativos dos questionários de qualidade de vida QLQ C30 e QLQ CR-29 para cada grupo separadamente durante os momentos, São Paulo 2018

Variáveis EORTC QLQ-C30 e Grupo QLQ-CR29	Momentos	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	Comparação múltipla		
								valor p*	valor p ajustado	
Função emocional	GC	M1	30	67,22	27,42	8,33	70,83	100,00	0,126	
		M2	30	69,07	31,18	0,00	75,00	100,00		
		M3	30	75,83	23,61	8,33	79,17	100,00		
		M4	30	78,33	21,51	16,67	83,33	100,00		
	GI	M1	25	67,78	22,85	16,67	75,00	100,00	0,022	>0,05
		M2	25	74,67	19,17	33,33	75,00	100,00		
		M3	25	81,00	17,76	33,33	83,33	100,00		
		M4	25	79,00	21,80	16,67	83,33	100,00		
Função cognitiva	GC	M1	30	86,67	18,26	33,33	100,00	100,00	0,987	
		M2	30	84,44	19,54	33,33	91,67	100,00		
		M3	30	86,67	16,61	33,33	83,33	100,00		
		M4	30	85,56	19,93	33,33	100,00	100,00		
	GI	M1	24	84,72	20,80	16,67	91,67	100,00	0,417	
		M2	24	84,72	23,01	0,00	91,67	100,00		
		M3	24	89,58	14,59	50,00	100,00	100,00		
		M4	24	85,42	18,59	33,33	91,67	100,00		
Náusea e vômito	GC	M1	30	4,44	8,68	0,00	0,00	33,33	0,000	>0,05
		M2	30	8,89	12,93	0,00	0,00	50,00		
		M3	30	0,56	3,04	0,00	0,00	16,67		
		M4	30	0,56	3,04	0,00	0,00	16,67		
	GI	M1	26	3,21	10,56	0,00	0,00	50,00	0,001	>0,05
		M2	26	8,97	14,32	0,00	0,00	50,00		
		M3	26	1,28	4,53	0,00	0,00	16,67		
		M4	26	0,64	3,27	0,00	0,00	16,67		
Dispneia	GC	M1	29	6,90	20,66	0,00	0,00	66,67	0,812	
		M2	29	9,20	21,63	0,00	0,00	66,67		
		M3	29	8,05	19,22	0,00	0,00	66,67		
		M4	29	5,75	15,61	0,00	0,00	66,67		
	GI	M1	26	1,28	6,54	0,00	0,00	33,33	0,392	
		M2	26	3,85	10,86	0,00	0,00	33,33		
		M3	26	7,69	19,57	0,00	0,00	66,67		
		M4	26	5,13	15,47	0,00	0,00	66,67		
Insônia	GC	M1	27	27,16	30,71	0,00	33,33	100,00	0,097	
		M2	27	32,10	35,18	0,00	33,33	100,00		
		M3	27	24,69	25,47	0,00	33,33	66,67		
		M4	27	17,28	28,30	0,00	0,00	100,00		
	GI	M1	25	29,33	32,38	0,00	33,33	100,00	0,193	
		M2	25	38,67	34,26	0,00	33,33	100,00		
		M3	25	32,00	32,60	0,00	33,33	100,00		
		M4	25	28,00	29,94	0,00	33,33	100,00		
Constipação	GC	M1	29	20,69	32,63	0,00	0,00	100,00	0,002	>0,05
		M2	29	33,33	36,73	0,00	33,33	100,00		
		M3	29	19,54	33,94	0,00	0,00	100,00		
		M4	29	10,34	23,74	0,00	0,00	100,00		
	GI	M1	24	27,78	36,34	0,00	0,00	100,00		

	GI	M2	24	31,94	33,30	0,00	33,33	100,00	0,186	
		M3	24	18,06	32,57	0,00	0,00	100,00		
		M4	24	18,06	25,97	0,00	0,00	66,67		
Dificuldades Financeiras	GC	M1	25	25,33	29,31	0,00	0,00	66,67	0,002	>0.05
		M2	25	30,67	38,39	0,00	0,00	100,00		
		M3	25	13,33	19,25	0,00	0,00	66,67		
		M4	25	8,00	14,53	0,00	0,00	33,33		
	GI	M1	22	9,09	21,04	0,00	0,00	66,67	0,095	
		M2	22	16,67	26,73	0,00	0,00	100,00		
		M3	22	3,03	9,81	0,00	0,00	33,33		
		M4	22	4,55	15,59	0,00	0,00	66,67		
Imagem corporal	GC	M1	26	86,32	26,91	22,22	100,00	100,00	0,578	
		M2	26	88,03	21,30	11,11	100,00	100,00		
		M3	26	90,17	13,45	55,56	94,44	100,00		
		M4	26	91,45	16,72	33,33	100,00	100,00		
	GI	M1	26	86,75	21,32	22,22	100,00	100,00	0,047	>0,05
		M2	26	74,79	29,74	0,00	83,33	100,00		
		M3	26	85,04	18,31	33,33	88,89	100,00		
		M4	26	88,46	19,50	33,33	100,00	100,00		
Ansiedade	GC	M1	27	39,51	37,02	0,00	33,33	100,00	0,226	
		M2	27	40,74	40,65	0,00	33,33	100,00		
		M3	27	43,21	35,58	0,00	33,33	100,00		
		M4	27	51,85	33,76	0,00	66,67	100,00		
	GI	M1	24	45,83	30,79	0,00	50,00	100,00	0,029	>0,05
		M2	24	36,11	37,96	0,00	33,33	100,00		
		M3	24	61,11	32,10	0,00	66,67	100,00		
		M4	24	51,39	34,02	0,00	66,67	100,00		
Preocupação com o peso	GC	M1	27	60,49	39,26	0,00	66,67	100,00	0,063	
		M2	27	55,56	43,36	0,00	66,67	100,00		
		M3	27	64,20	43,29	0,00	100,00	100,00		
		M4	27	71,60	32,95	0,00	66,67	100,00		
	GI	M1	25	69,33	34,59	0,00	66,67	100,00	0,133	
		M2	25	61,33	38,10	0,00	66,67	100,00		
		M3	25	74,67	32,32	0,00	100,00	100,00		
		M4	25	78,67	28,67	0,00	100,00	100,00		
Interesse sexual feminino	GC	M1	10	70,00	33,15	0,00	66,67	100,00	0,121	
		M2	10	86,67	23,31	33,33	100,00	100,00		
		M3	10	80,00	23,31	33,33	83,33	100,00		
		M4	10	80,00	23,31	33,33	83,33	100,00		
	GI	M1	10	86,67	32,20	0,00	100,00	100,00	0,711	
		M2	10	90,00	22,50	33,33	100,00	100,00		
		M3	10	86,67	17,21	66,67	100,00	100,00		
		M4	10	83,33	23,57	33,33	100,00	100,00		
Frequência urinária	GC	M1	29	10,34	25,36	0,00	0,00	100,00	0,387	
		M2	29	17,24	31,65	0,00	0,00	100,00		
		M3	29	10,34	18,05	0,00	0,00	66,67		
		M4	29	5,75	12,81	0,00	0,00	33,33		
	GI	M1	24	1,39	6,80	0,00	0,00	33,33	0,108	
		M2	24	8,33	17,72	0,00	0,00	66,67		
		M3	24	4,17	11,26	0,00	0,00	33,33		
		M4	24	5,56	12,69	0,00	0,00	33,33		
		M1	29	44,83	37,03	0,00	33,33	100,00		

Distensão abdominal	GC	M2	29	34,48	40,32	0,00	33,33	100,00	0,036	>0,05
		M3	29	24,14	26,57	0,00	33,33	66,67		
		M4	29	22,99	26,88	0,00	0,00	66,67		
	GI	M1	26	15,38	28,64	0,00	0,00	100,00	0,552	
		M2	26	16,67	31,62	0,00	0,00	100,00		
		M3	26	17,95	28,64	0,00	0,00	100,00		
		M4	26	8,97	22,23	0,00	0,00	100,00		
Queda de cabelo	GC	M1	23	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,020	>0,05
		M2	23	11,59	23,80	0,00	0,00	66,67		
		M3	23	10,14	18,63	0,00	0,00	66,67		
		M4	23	8,70	18,03	0,00	0,00	66,67		
	GI	M1	25	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,027	.>0,05
		M2	25	6,67	16,67	0,00	0,00	66,67		
		M3	25	6,67	16,67	0,00	0,00	66,67		
M4		25	13,33	25,46	0,00	0,00	100,00			
Flatulência	GC	M1	25	18,67	27,35	0,00	0,00	66,67	0,544	
		M2	25	21,33	30,25	0,00	0,00	100,00		
		M3	25	16,00	21,77	0,00	0,00	66,67		
		M4	25	12,00	18,95	0,00	0,00	66,67		
	GI	M1	21	17,46	30,95	0,00	0,00	100,00	0,339	
		M2	21	26,98	30,95	0,00	33,33	100,00		
		M3	21	15,87	22,65	0,00	0,00	66,67		
M4		21	20,63	26,82	0,00	0,00	66,67			
Incontinência fecal	GC	M1	25	25,33	29,31	0,00	0,00	66,67	0,002	>0,05
		M2	25	30,67	38,39	0,00	0,00	100,00		
		M3	25	13,33	19,25	0,00	0,00	66,67		
		M4	25	8,00	14,53	0,00	0,00	33,33		
	GI	M1	22	9,09	21,04	0,00	0,00	66,67	0,095	
		M2	22	16,67	26,73	0,00	0,00	100,00		
		M3	22	3,03	9,81	0,00	0,00	33,33		
M4		22	4,55	15,59	0,00	0,00	66,67			
Vergonha pela colostomia ou pelo movimento intestinal	GC	M1	26	12,82	26,79	0,00	0,00	100,00	0,153	
		M2	26	17,95	32,97	0,00	0,00	100,00		
		M3	26	5,13	20,42	0,00	0,00	100,00		
		M4	26	11,54	24,84	0,00	0,00	100,00		
	GI	M1	21	12,70	26,82	0,00	0,00	100,00	0,175	
		M2	21	15,87	34,35	0,00	0,00	100,00		
		M3	21	4,76	15,94	0,00	0,00	66,67		
M4		21	3,17	10,03	0,00	0,00	33,33			
Impotência	GC	M1	9	11,11	23,57	0,00	0,00	66,67	0,622	
		M2	9	25,93	36,43	0,00	0,00	100,00		
		M3	9	22,22	37,27	0,00	0,00	100,00		
		M4	9	25,93	27,78	0,00	33,33	66,67		
	GI	M1	9	25,93	22,22	0,00	33,33	66,67	0,147	
		M2	9	37,04	35,14	0,00	33,33	100,00		
		M3	9	40,74	27,78	0,00	33,33	66,67		
M4		9	40,74	27,78	0,00	33,33	66,67			