

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO E SAÚDE

DÉBORA CALDAS MARQUES

**SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA-3 E
ESTADO NUTRICIONAL DE PACIENTES COM CÂNCER
GASTROINTESTINAL**

Goiânia
2011

DÉBORA CALDAS MARQUES

**SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA-3 E
ESTADO NUTRICIONAL DE PACIENTES COM
CÂNCER GASTROINTESTINAL**

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-graduação em Nutrição e Saúde da Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Goiás para obtenção do Título de Mestre em Nutrição e Saúde.

Orientador (a): PhD. Nélida Antonia Schmid de Fornés

Co-orientador (a): Maria Luiza Ferreira Stringhini

Linha de Pesquisa: Diagnóstico e Intervenção Nutricional em Saúde

Goiânia
2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
GPT/BC/UFG

M357s Marques, Débora Caldas.
Suplementação de ácidos graxos ômega-3 e estado nutricional de pacientes com câncer gastrointestinal [manuscrito] / Débora Caldas Marques. - 2011.
107 f. : il., figs, tabs.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Nélida Antonia Schmid de Fornés; Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria Luiza Ferreira Stringhini.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Nutrição, 2011.

Bibliografia.

Inclui lista de figuras, abreviaturas, siglas e tabelas.

Apêndices.

1. Ômega 3. 2. Estado Nutricional. 3. Câncer gastrointestinal. I. Título.

CDU: 616.33-006:613.2

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO E SAÚDE

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

Aluno(a): Débora Caldas Marques

Orientador(a): Dr^a Nélida Antonia Schmid de Fornés

Co-Orientador(a): Dr^a Maria Luiza Ferreira Stringhini

Membros:

1. Dr^a Maria Claret Costa Monteiro Hadler

2. Dr^a Karine Anusca Martins

3. Dr^a Juliana da Cunha

4. Dr^a Fátima Mrué

Data: 30/06/2011

***Dedico este trabalho a Jesus, meu guia ontem, hoje e sempre.
A meu esposo Henrique, o maior presente de Deus em minha vida.
A minha mãe Fátima, meu exemplo de que tudo é possível.***

Confie sempre. Não percas a tua fé entre as sombras do mundo. Ainda que os teus pés estejam sangrando, segue para frente, erguendo-a por luz celeste, acima de ti mesmo. Crê e trabalha. Esforça-te no bem e espera com paciência. Tudo passa e tudo se renova na terra, mas o que vem do céu permanecerá. De todos os infelizes os mais desditosos são os que perderam a confiança em Deus e em si mesmo, porque o maior infortúnio é sofrer a privação da fé e prosseguir vivendo. Eleva, pois, o teu olhar e caminha. Luta e serve. Aprende e adianta-te. Brilha a alvorada além da noite. Hoje, é possível que a tempestade te amarfanche o coração e te atormente o ideal, aguilhoando-te com a aflição ou ameaçando-te com a morte. Não te esqueças, porém, de que amanhã será outro dia.

(Chico Xavier)

AGRADECIMENTOS

Apesar de normal e circunstancial este procedimento para muitos, as linhas que se seguem são para mim de grande significado, por serem sinceras e por envolverem o que mais prezo na vida: a família, a amizade e minha profissão.

Hoje se dá a realização de um sonho, construído com amor e esforço. Agradeço primeiramente a Deus, por ter-me feito capaz, e por preencher minha vida com pedacinhos tão especiais Dele: minha família, meus amigos e todos aqueles que permeiam minha caminhada.

Agradeço à UFV, minha primeira casa, responsável por minha formação apaixonada pela Ciência da Nutrição. À FANUT/UFG, pelas portas abertas e pela acolhida calorosa, onde conheci pessoas muito competentes e queridas. À Nélida, pelo exemplo profissional, à Maria Luiza, pelos ensinamentos, paciência e, sobretudo, pela compreensão. Agradeço à Vital Âtman, pelo suporte ao estudo. Muito obrigada a todos pela a confiança em minha capacidade.

Agradeço aos colegas do Mestrado, a turma mais padrão diamante que já existiu... Tudo foi mais leve (ou menos pesado) por ter vocês como companhia! Aos queridos alunos da PUC Goiás, que sempre foram o meu estímulo em busca do saber...

Meu sincero “muito obrigada” à equipe de Oncologia Cirúrgica do HC/UFG, especialmente à Dra. Fátima Mrué, por ser uma médica como eu jamais havia conhecido, tamanha competência, desprendimento e amor pelo que faz. Aos pacientes com câncer, pela luta incessante e inspiradora pela vida. Com eles aprendi que cada minuto é importante e uma bênção de Deus... Então o desafio é fazer valer a pena.

Agradeço aos meus pais Fátima e Ricardo, meus avós Nelson, Zilda, Nilda e Eleuses (*in memorian*), e padrinhos Paulo e Conceição, que me

ensinaram a fazer sempre o melhor que eu puder. Tudo o que sou hoje devo a vocês. Meu amor e gratidão serão eternos!

Aos meus irmãos Gabryel e Thaiane, que eu seja sempre um bom exemplo. Amo vocês incondicionalmente, por toda a vida.

Às minhas amadas famílias Caldas, Marques e Marini, que vibram com cada conquista em minha vida, e se orgulham a cada passo desta minha caminhada.

Aos meus amigos, ah, meus amigos... Vocês tornaram esta árdua e desgastante jornada de mais de dois anos possível. Às “Pareias”, sempre se fazendo presentes em minha vida; aos preciosos amigos de velha data e aos que conquistei em Goiânia (e os amo como se existissem desde a infância). Um obrigada especial à querida Ana Paula, não somente por ser uma mente brilhante, mas por ser meu pilar sempre, na alegria e na tristeza, na saúde e na doença, na estatística e na formatação... À minha amiga Juliana pelo incentivo sempre, por acreditar em minha capacidade, e, mesmo na distância, compreender e me acalmar em cada pedra no caminho!

Meu agradecimento mais especial vai para meu esposo Henrique, meu companheiro, amigo e amor. Sua paciência infinita e sua crença absoluta na capacidade de realização a mim atribuída foram, indubitavelmente, os elementos propulsores desta dissertação. Seu carinho e compreensão foram as maiores bases deste trabalho. É por você e para você que quero alçar os mais altos vãos.

A todos que foram ou não citados aqui, direta ou indiretamente, meu agradecimento. Vocês são co-autores deste trabalho. Meu amor é infinito...

Com gratidão,

Débora

RESUMO

Introdução: A caquexia do câncer é caracterizada pela perda ponderal, imunossupressão, e está associada a um pior prognóstico e qualidade de vida.

Objetivos: O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da suplementação de ω -3 sobre o estado nutricional, capacidade funcional e qualidade de vida de pacientes com câncer gastrointestinal. **Metodologia:** O grupo placebo (grupo P) (n=10) recebeu 7 cápsulas de 1000 mg de óleo de soja, e o grupo suplemento (grupo S) (n=11) 7 cápsulas de 1000 mg de óleo de peixe e linhaça, contendo 214,3 mg de ácido eicosapentaenóico e 113,5 mg de ácido docosahexaenóico, diariamente, por 14 dias. Foram avaliados o peso, composição corporal, marcadores inflamatórios e imunológicos, capacidade funcional e qualidade de vida. **Resultados:** A média de variação de peso do grupo P antes e depois do tratamento foi de $-0,44 \pm 2,7$ kg e do grupo S foi de $0,07 \pm 1,4$ kg, sem diferença estatística. A média de IMC da amostra foi de $20,5 \pm 3,4$ kg/m². Houve redução significativa dos níveis séricos de proteínas totais (p=0,005) e albumina (p=0,011) para o grupo P; aumento dos níveis de proteína C reativa (p=0,005), e redução da Contagem Total de Linfócitos (p=0,037). Verificou-se aumento dos níveis séricos da transferrina do grupo S (p=0,010), bem como redução dos níveis de PCR (p=0,033) e na cortisolemia (p=0,006). Encontrou-se aumento para KPS (p=0,020) no grupo S. Não foram encontradas diferenças para Status funcional, Sintomas e Saúde global. **Conclusões:** O presente estudo encontrou resultados que dão suporte à suplementação de ω -3 em oncologia. No entanto, são necessárias maiores investigações associando os ω -3 a outras estratégias terapêuticas.

PALAVRAS CHAVE: Ácido docosahexaenóico, Ácido eicosapentaenóico, Estado nutricional, Neoplasia, Qualidade de vida.

ABSTRACT

Introduction: Cancer cachexia is characterized by weight loss, immunosuppression, and is associated with a worse prognosis and quality of life. **Objectives:** The aim of this study was to evaluate the effects of ω -3 supplementation on nutritional and functional status and quality of life of patients with gastrointestinal cancer. **Methodology:** The placebo group (n = 10) received 7 caps containing 1000 mg soya oil, and the supplement group (n = 11) received 7 caps of 1000 mg fish and flaxseed oil, containing 214.3 mg of EPA and 113.5 mg of DHA, daily, for 14 days. Were assessed weight, body composition, inflammatory and immunological markers, functional status and quality of life. **Results:** The average weight variation of P group before and after treatment was -0.44 ± 2.7 kg and for S group was 0.07 ± 1.4 kg, with no significant differences. The average BMI of the sample was 20.5 ± 3.4 kg/m². Significant reduction of serum total protein (p=0.005) and albumin (p=0.011) for the P group, increased levels of CRP (p=0.005), and reduction of TLC (p=0.037). An increase of serum transferrin of S group (p=0.010) and reduced levels of CRP (p=0.033) and cortisolemia (p=0.006). It was found to increase KPS (p=0.020) in group S. No differences were found for functional status, symptoms and global health. **Conclusions:** This study found results that support the supplementation of ω -3 in oncology. However, further investigations are necessary involvement ω -3 associated to other therapeutic strategies.

KEY WORDS: Cancer, Docosaexaenoic acid, Eicosapentaenoic acid, Nutritional Status, Quality of life.

LISTA DE TABELAS, QUADROS E FIGURAS

Figura 1 -	Fisiopatologia da perda ponderal associada à caquexia do câncer (adaptado de GIACOSA; RONDANELLI, 2008).	18
Quadro 1 -	Critérios diagnósticos da caquexia cancerosa (adaptado de EVANS et al., 2008).	19
Figura 2 -	Representação esquemática dos ácidos graxos poliinsaturados das séries ω -3, ω -6 e ω -9 (adaptado de ROSE; CONOLLY, 1999).	21
Figura 3 -	Metabolismo de ácidos graxos ω -3 e ω -6 (adaptado de CALDER, 2003).	22
Figura 4 -	Representação esquemática da modulação inflamatória pelos ácidos graxos polinsaturados (adaptado de Calder, 2010).	24
Quadro 2 -	Quantidades diárias recomendadas para ingestão de ácidos graxos ω -3, ω -6, EPA e DHA por adultos saudáveis.	25
Quadro 3 -	Principais estudos envolvendo ácidos graxos ômega-3 e caquexia do câncer desde 1998.	27
Quadro 4 -	Esquema de suplementação dos grupos experimentais segundo tratamento, dose e duração. Goiânia, GO, 2011.	35
Quadro 5 -	Valores de normalidade e método de análise dos parâmetros bioquímicos avaliados nos pacientes com câncer gastrointestinal do estudo. Goiânia, GO, 2011.	38
Tabela 1 -	Distribuição dos pacientes incluídos no estudo, por tipo de neoplasia, grupo de tratamento e gênero. Goiânia, Goiás, 2011.	74
Tabela 2 -	Características sociodemográficas e tempo de diagnóstico de pacientes atendidos no serviço de oncologia cirúrgica do Hospital das Clínicas. Goiânia, Goiás, 2011.	74
Tabela 3 -	Variáveis antropométricas e bioquímicas de pacientes portadores de câncer gastrointestinal, por grupo de tratamento, ao início e ao final do protocolo de suplementação. Goiânia, Goiás, 2011.	75

Tabela 4 - Escores de capacidade funcional e qualidade de vida de 76
pacientes portadores de câncer gastrointestinal, por grupo de
tratamento, ao início e ao final do protocolo de
suplementação. Goiânia, Goiás, 2011.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AA	Ácido araquidônico
ADP	Adenocarcinoma de pâncreas
AG	Ácido graxo
AINES	Antiinflamatórios não esteróides
ALA	Ácido alfa-linolênico
BNF	<i>British National Foundation</i>
CLA	Ácido linoléico conjugado
COX	Cicloxygenase
DHA	Ácido docosahexaenóico
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
EPA	Ácido eicosapentaenóico
FAO	<i>Food and Agriculture Organization</i>
HC/UFG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás
IL-1	Interleucina 1
IL-2	Interleucina 2
IL-6	Interleucina 6
IOM	Institute of Medicine
Kcal	Quilocalorias
KPS	<i>Karnofsky Performance Status</i>
LOX	Lipoxigenase
LTB	Leucotrienos

NFκB	Fator de transcrição nuclear κ
NPY	Neuropeptídeo y
PCR	Proteína C reativa
PGE	Prostaglandinas
PIF	Fator de indução da proteólise
PUFA	<i>Polyunsaturated fatty acid</i>
RNA	Ácido ribonucléico
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
TAP	Tempo de ativação da protrombina
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF-α	Fator de necrose tumoral
TTPA	Tempo de tromboplastina parcialmente ativada
TXA	Tromboxanos
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
WHO	<i>World Health Organization</i>
ω-3	Ácido graxo ômega 3
ω-6	Ácido graxo ômega 6
ω-9	Ácido graxo ômega 9

SUMÁRIO

	CAPÍTULO 1	14
1	INTRODUÇÃO	14
2	REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1	EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER	16
2.2	CAQUEXIA DO CÂNCER	17
2.3	ÁCIDOS GRAXOS ω -3	20
2.4	ÁCIDOS GRAXOS ω -3 E CAQUEXIA DO CÂNCER	25
3	OBJETIVOS	31
3.1	OBJETIVO GERAL	31
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	31
4	METODOLOGIA	32
4.1	DESENHO DO ESTUDO	32
4.2	AMOSTRA E AMOSTRAGEM	32
4.3	PROTOCOLO DE SUPLEMENTAÇÃO	34
4.4	ANAMNESE	35
4.5	AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA	36
4.6	AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA	37
4.7	AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE FUNCIONAL E QUALIDADE DE VIDA	38
4.8	ASPECTOS ÉTICOS	39
4.9	BANCO DE DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA	40
	REFERÊNCIAS.....	41
	CAPÍTULO 2	48
	APÊNDICES	77
	ANEXOS	87

1 INTRODUÇÃO

A caquexia do câncer é uma síndrome multifatorial, com caráter inflamatório, na qual há uma alteração no gasto energético, na utilização de nutrientes, na resposta imune e na resistência ao tratamento da doença. Estudos têm demonstrado que inúmeras citocinas pró-inflamatórias estão envolvidas na patogênese da caquexia, levando à anorexia e a diversas alterações metabólicas (GIACOSA; RONDANELLI, 2008).

O déficit do estado nutricional, principalmente quando evidenciado pela perda de massa corporal magra, está associado ao aumento do tempo de hospitalização e da morbimortalidade. Tal associação decorre do fato de que um aumento percentual na perda de massa magra está diretamente associado ao aumento de fatores de co-morbidade. Entre eles, redução da imunidade, com aumento de infecções, prejuízos nos processos de cicatrização, fraqueza muscular, pneumonia e morte (GARÓFOLO; PETRILLI, 2006).

Nos últimos anos, diferentes abordagens no tratamento nutricional têm sido utilizadas para promover uma alimentação capaz de corrigir os déficits observados em pacientes com câncer como orientação dietética específica, suplementos orais, nutrição enteral e parenteral e estimulantes do apetite. Atualmente, a utilização de nutrientes imunomoduladores, associada a nutrientes antioxidantes, com a finalidade de estabilizar o catabolismo e reduzir os danos peroxidativos, tem demonstrado resultados promissores (GARÓFOLO; PETRILLI, 2006).

Dentre tais resultados, estudos experimentais apontam os ácidos graxos ômega-3 como nutrientes antiinflamatórios e imunomoduladores na caquexia do câncer, sendo estes capazes de atenuar a perda de peso

característica da síndrome, minimizar a imunossupressão e recuperar o estado nutricional. Porém, os estudos demonstram resultados pouco concordantes, com grandes variações na metodologia aplicada e na amostragem (DEWEY et al., 2009).

Diante da magnitude da caquexia e do impacto desta sobre a saúde e prognóstico dos pacientes com câncer, há grande necessidade de estudos que investiguem alternativas para o tratamento nutricional destes pacientes, visando melhor prognóstico, maior sobrevida, recuperação do estado nutricional e melhora da qualidade de vida, em especial nos pacientes com neoplasia gastrointestinal.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER

O câncer é um importante problema de saúde pública em países desenvolvidos e em desenvolvimento, sendo responsável por mais de seis milhões de óbitos a cada ano, representando 12% de todas as causas de morte no mundo. Embora as maiores taxas de incidência de câncer sejam encontradas em países desenvolvidos, dos dez milhões de casos novos anuais de câncer, cinco milhões e meio são diagnosticados nos países em desenvolvimento (GUERRA; GALLO; MENDONÇA, 2005).

Estima-se que, em 2020, o número de casos novos anuais seja da ordem de 15 milhões sendo que, aproximadamente, 60% destes novos casos ocorrerão em países em desenvolvimento. No Brasil, desde 2003, as neoplasias malignas constituem-se na segunda causa de morte por doença na população, representando quase 17% dos óbitos de causa conhecida. Sabe-se que pelo menos dois terços dos casos novos de câncer que ocorrem anualmente no mundo poderia ser prevenido. A prevenção e o controle de câncer estão entre os mais importantes desafios científicos e de saúde pública da nossa época (BRASIL, 2009).

Com relação ao câncer de estômago, a estimativa de incidência no Brasil para o ano de 2010, válida para 2011, é de mais de 21.500 novos casos, sendo que dentre estes, 480 ocorrerão no estado de Goiás. Este tipo de câncer apresenta razão mortalidade/incidência consideravelmente alta, sendo a sobrevida relativa em cinco anos considerada baixa, cerca de 20%, na maioria dos países. Para o câncer de esôfago, a estimativa de incidência no Brasil para 2011 é de 10.630 novos casos, com cerca de 230 novos casos para o estado de Goiás (BRASIL, 2009).

A neoplasia pancreática persiste como um dos tipos de câncer mais hostis, apresentando sobrevida muito baixa se comparada a qualquer outro tipo

de tumor. A *American Cancer Society* estimou a incidência de câncer de pâncreas em 43.140 novos casos anuais e afirmou que ocorreram 36.800 mortes em 2010 nos Estados Unidos. No Brasil, o câncer de pâncreas representa 2% de todos os tipos de câncer, sendo responsável por 4% do total de mortes por neoplasia. A taxa de mortalidade por câncer de pâncreas é alta, pois é uma doença de difícil diagnóstico, o que o torna tardio, e extremamente agressiva (AMICO et al., 2008; ARDENGH; COELHO; OSVALDT, 2008; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2010; INCA, 2011).

2.2 CAQUEXIA DO CÂNCER

A caquexia neoplásica é uma síndrome multifatorial, caracterizada pela perda de peso induzida pelo tumor, redução progressiva de massa magra e tecido adiposo, anorexia, imunossupressão e diminuição da capacidade funcional (Figura 1), e está fortemente relacionada a um pior prognóstico e diminuição da sobrevida nos pacientes. Pode acometer indivíduos com doença localizada ou metastática, e parece não estar relacionada ao tamanho ou extensão, mas sim com a biologia do tumor (MORLEY; THOMAS; WILSON, 2006; DEWEY et al., 2009; FOX et al., 2009).

A síndrome possui caráter inflamatório, mediada principalmente pela indução da secreção de citocinas pró-inflamatórias como as interleucinas (IL-1, IL-2, IL-6), interferon- γ , fator de necrose tumoral (TNF- α) e fator de indução de proteólise (PIF). A ação destas citocinas ativa o fator de transcrição nuclear (NF κ B), resultando em diminuição da síntese protéica muscular, além de estimular a secreção de cortisol e catecolaminas pela glândula adrenal. O quadro inflamatório gerado leva à depleção de tecido muscular e adiposo, incremento na gliconeogênese e estado de hipercatabolismo (HARLE et al., 2005; HEBER; TCHEKMEDYIAN, 2006; MORLEY; THOMAS; WILSON, 2006;)

A hipersecreção de citocinas como a IL-1, IL-6 e TNF- α estimula respostas metabólicas de fase aguda, que modifica o padrão de síntese protéica. Há um aumento de proteínas positivas, como a Proteína C Reativa

(PCR), fibrinogênio, ceruloplasmina, glicoproteína e redução de proteínas negativas, como a albumina, pré-albumina, transferrina e proteína transportadora de retinol, alterando o padrão de metabolismo dos nutrientes (GARÓFOLO; PETRILLI, 2006).

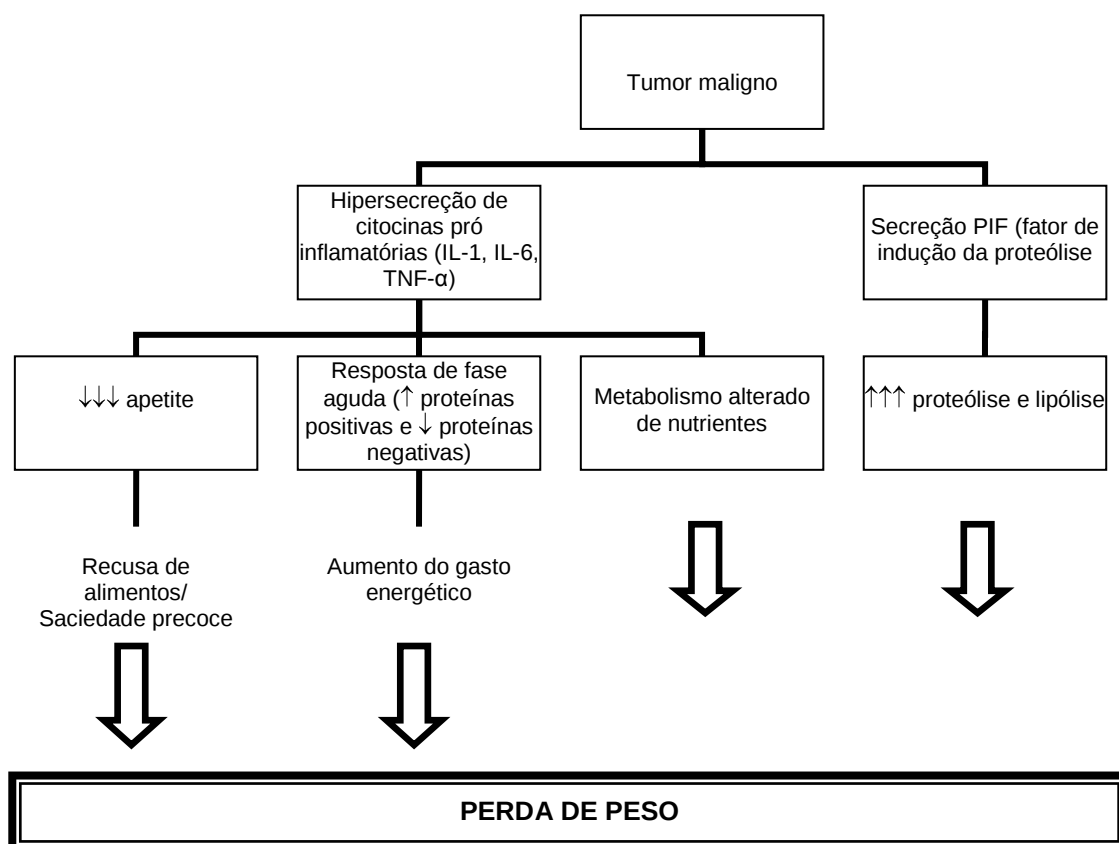


Figura 1: Fisiopatologia da perda ponderal associada à caquexia do câncer (adaptado de GIACOSA; RONDANELLI, 2008).

Pacientes com cânceres do trato gastrointestinal alto, especialmente de estômago, esôfago e pâncreas são os que apresentam perda de peso com maior frequência e gravidade, acometendo de 30 a 80% dos indivíduos. A caquexia é a causa de morte imediata de 30 a 40% dos pacientes com câncer e pode ser responsável por uma importante redução na qualidade de vida, resposta diminuída à quimioterapia e toxicidade grave (HARLE et al., 2005; FOX et al., 2009, SCHATNER; SHIKE, 2009; HAEHLING; ANKER, 2010).

O diagnóstico da caquexia não deve ser realizado somente com base na perda de peso do paciente, e sim em alguns critérios como modificação na composição corporal e alterações bioquímicas, conforme mostra o Quadro 1:

Quadro 1: Critérios diagnósticos da caquexia cancerosa (adaptado de EVANS et al., 2008).

Critérios diagnósticos da caquexia neoplásica
Perda de 5% ou mais do peso usual dos últimos 12 meses + presença de pelo menos <u>três</u> dos critérios abaixo: Redução da força muscular Fadiga Anorexia Reserva muscular depletada Anomalias bioquímicas Processo inflamatório Anemia Hipoalbuminemia

O apetite também está alterado na caquexia, contribuindo de modo relevante para a redução da ingestão alimentar e consequente perda de peso. A síndrome altera a secreção hipotalâmica de neuroquímicos relacionados à regulação da fome/saciedade, como o neuropeptídeo Y (NpY), leptina e grelina, levando à anorexia grave, saciedade precoce e recusa de alimentos (LAVIANO; MEGUID; ROSSI-FANELLI, 2003).

Em conjunto com a inapetência, o paciente caquético poderá apresentar outras alterações gastrointestinais, como náuseas, vômitos e intolerância a determinados alimentos e sabores. Estas anormalidades podem estar relacionadas a níveis séricos mais baixos de minerais-traço, como zinco e níquel, o que altera de modo importante o paladar e capacidade de percepção sensorial (HEBER; TCHEKMEDYIAN, 2006).

A perda de peso progressiva gerada pela caquexia do câncer está associada a complicações do quadro clínico, pior prognóstico e maior tempo de

hospitalização dos pacientes. As intervenções nutricionais rotineiras, como dietas hipercalórica e hiperprotéica, não se mostraram realmente efetivas no controle e tratamento desta síndrome (HARLE et al., 2005; DEWEY et al., 2009).

O suporte nutricional via oral, enteral ou parenteral, com o intuito de aumentar o aporte calórico-protéico aos pacientes, promove melhora da qualidade de vida, mas parece não alterar a progressão da doença. Como tratamento associado à terapia nutricional, a intervenção medicamentosa vêm sendo utilizada no controle do processo inflamatório e da perda de peso, com a administração de agentes farmacológicos como hormônios anabólicos, agentes β -adrenérgicos, inibidores de citocinas e estimuladores do apetite, como o acetato de megestrol (WINKLER, 2004; MORLEY; THOMAS; WILSON, 2006).

2.3 ÁCIDOS GRAXOS ω -3

Os ácidos graxos (AG's) são quimicamente classificados como cadeias de carbono ligadas por ligações simples ou duplas e hidrogênio, acrescidos com um grupamento carboxila e metila. O número de carbonos na cadeia e o tipo de ligação entre eles resultam em diferentes tipos de ácidos graxos (HARDMAN, 2004).

Dentre os ácidos graxos, os ácidos graxos poliinsaturados (PUFA's – *Polyunsaturated Fatty Acids*) se referem àqueles cujas moléculas possuem de 18 a 22 carbonos, e duas ou mais duplas ligações, sendo denominados de ω ou n. Esta denominação diferencia os ácidos graxos em relação à posição da primeira dupla ligação contada a partir do grupamento metila final da molécula, conforme representado na Figura 2 (ROSE; CONOLY, 1999).

Existem três famílias importantes de ácidos graxos poliinsaturados: a família ω -3, a família ω -6, e a família ω -9. Assim, o ácido graxo ω -3 apresenta sua primeira dupla ligação entre os carbonos três e quatro, o ω -6 entre os carbonos seis e sete da cadeia hidrocarbônica e o ω -9 entre os carbonos nove

e dez (TAPIERO et al., 2002; GARÓFOLO E PETRILLI, 2006; MARTIN et al., 2006).

Os principais ácidos graxos ω -3 são o ácido linolênico (ALA, 18:3), o ácido eicosapentaenóico (EPA, 20:5) e o ácido docosahexaenóico (DHA, 22:6), enquanto os principais ω -6 são o ácido linoléico (CLA, 18:2) e o ácido araquidônico (AA, 20:4) (SUÁREZ-MAHECHA et al., 2002; MUND, 2004).

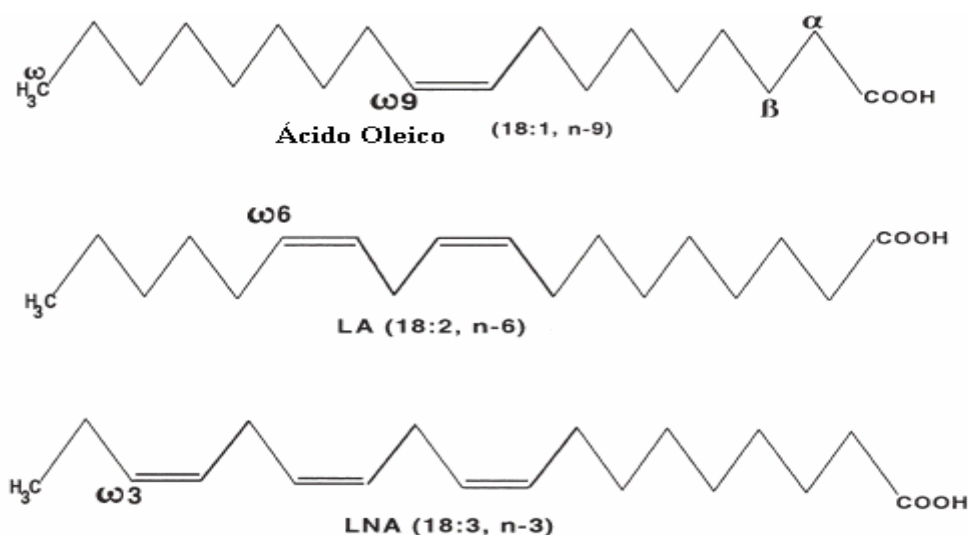


Figura 2: Representação esquemática dos ácidos graxos poliinsaturados das séries ω -3, ω -6 e ω -9 (adaptado de ROSE; CONOLLY, 1999).

Através dos processos de alongamento e dessaturação, que ocorrem no retículo endoplasmático liso, ácidos graxos como linoléico e α -linolênico, adquirem novas duplas ligações e sofrem alongamento de cadeia, dando origem a vários outros ácidos graxos de cadeia longa. O linoléico pode formar o ácido araquidônico e o ácido eicosapentaenóico (EPA) e o α -linolênico, o ácido docosahexaenóico (DHA) (DOMMELS et al., 2002), conforme Figura 3.

Os ácidos graxos ω -3 e ω -6 competem pelas enzimas envolvidas nas reações de dessaturação (enzima dessaturase) e alongamento (enzima alongase) de sua cadeia de carbono, pois são comuns a ambas as vias metabólicas, possibilitando que suas diferenças estruturais produzam

eicosanóides com funções diferenciadas. Embora a dessaturase e alongase tenham maior afinidade pela família ω -3, a conversão do ácido alfa-linolênico em ácidos graxos polinsaturados de cadeia longa é fortemente influenciada pelos níveis de ácido linoléico na dieta (MARTIN et al., 2006).

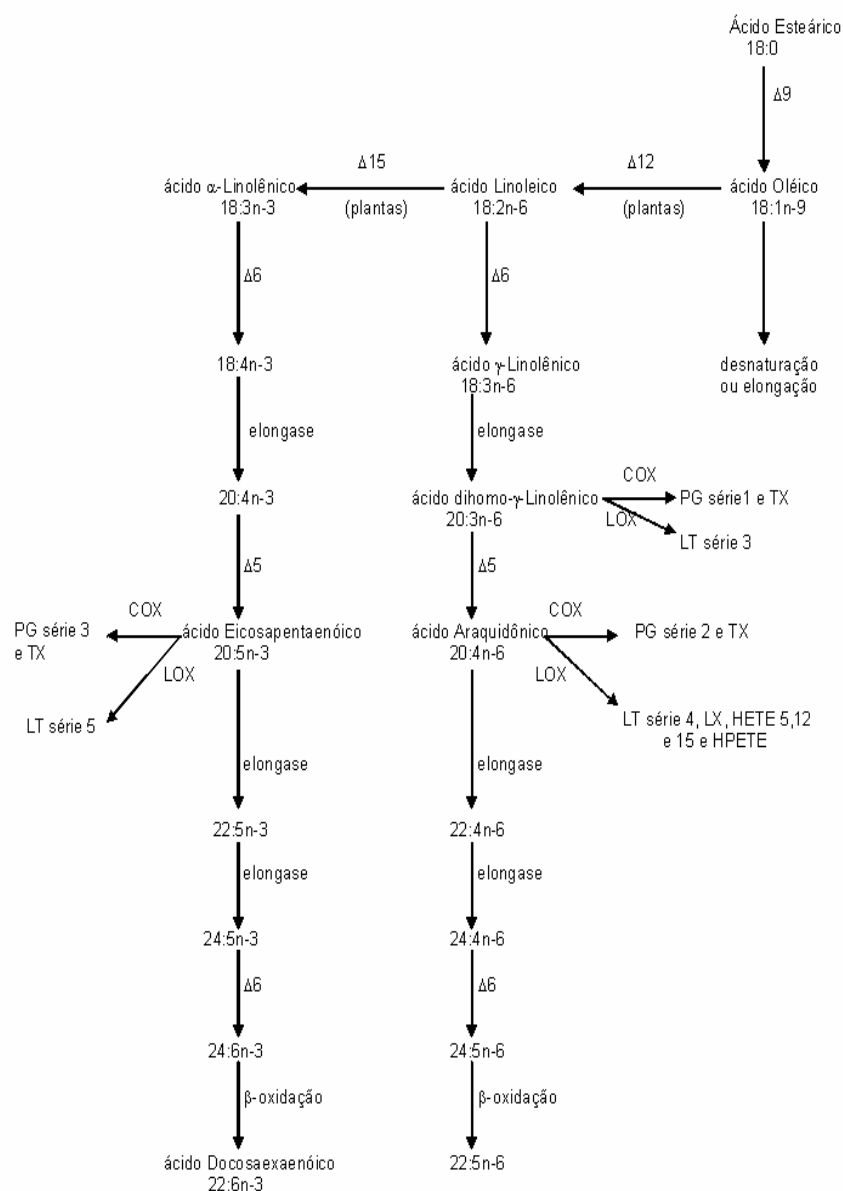


Figura 3: Metabolismo de ácidos graxos ω -3 e ω -6 (adaptado de CALDER, 2003).

O ácido graxo ω -3 é incorporado na membrana da célula e influencia a fluidez da membrana, a função de receptor, a atividade enzimática, a produção de citocinas e eicosanóides. O ácido araquidônico (ω -6) e o ácido eicosapentaenóico (ω -3) dão origem a eicosanóides (potentes sinalizadores celulares) através das enzimas cicloxigenase (COX) e lipoxigenase (LOX). (CAO et al., 1996; WILLIAMS et al., 1996; CURI et al., 2002).

Os eicosanóides são as prostaglandinas, leucotrienos e tromboxanos. A enzima COX catalisa a conversão do ácido araquidônico e do EPA em prostanóides. Existem duas isoformas de COX: a COX-1, que é expressa constitutivamente em muitos tecidos; e a COX-2, associada à resposta inflamatória e induzida por vários tipos de estímulos incluindo citocinas, promotores tumorais e fatores de crescimento (Figura 4). Através dessa enzima, ácidos graxos ω -6 formam prostaglandinas da série 2 e leucotrienos da série 4, com potencial pró-inflamatório. Já a família de ácidos graxos ω -3, formam a série 3 de prostanóides (prostaglandinas e tromboxanas) e a série 5 dos leucotrienos, capazes de inibir a inflamação (CAO et al., 1996; WILLIAMS et al., 1996; CURI et al., 2002).

A suplementação oral de óleo de peixe, rico em ω -3, em sujeitos saudáveis, decresce a secreção do fator de necrose tumoral (TNF) e a produção de citocinas pró-inflamatórias como as IL-2, e IL-1 em monócitos isolados. Dentre os outros efeitos biológicos dos ω -3 podemos citar a diminuição na agregação plaquetária, diminuição nos níveis de triglicerídios, melhora na fluidez da membrana e mudanças no endotélio vascular resultantes na produção de compostos antiinflamatórios (FETT et al., 2001; MARTIN et al., 2006; JONES; KUBOW, 2009).

A competição entre os ácidos graxos ω -3 e ω -6 na via da lipoxigenase suprime a formação dos mediadores pró-inflamatórios leucotrienos (da série quatro) e tromboxanos (da série dois) e favorece a produção das séries com menor potencial inflamatório (séries cinco e três). Os benefícios potenciais da suplementação com óleo de peixe têm sido reportados em diversos processos inflamatórios e imunológicos. Os ácidos graxos EPA e DHA também estão

envolvidos na supressão de genes relacionados à inflamação, sendo capazes de inibir a expressão do IL-1 β RNA mensageiro, gene transportador de glicose adipócito-4, fatores de agregação plaquetária, lipolíticos e glicogênicos (CAMPOS et al., 2002; SIMPOULOS, 2006).

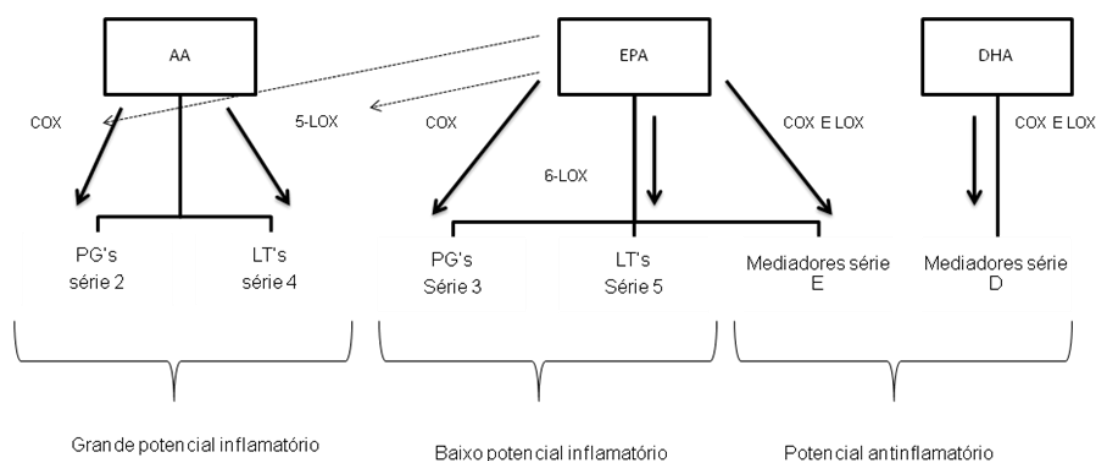


Figura 4: Representação esquemática da modulação inflamatória pelos ácidos graxos polinsaturados (adaptado de Calder, 2010).

Com relação às fontes alimentares de AG's, o óleo de soja é constituído aproximadamente, pela seguinte composição: 4% esteárico, 7% linolênico, 11% palmítico, 22% oléico e 56% linoléico. A estrutura do óleo de soja depende do tipo de soja, condições de tempo, do tipo de terra e colheita (FIRESTONE, 2006).

Já o óleo de peixe e a composição de seus AG's estão relacionados com fatores biológicos, tais como a espécie do peixe, idade, ciclo sexual, tipo de alimento e a localização geográfica. Na carne e no óleo de fígado de peixes, os principais PUFA's são o EPA e o DHA. Os principais peixes contendo EPA e DHA são: arenque, anchova, atum, sardinha e salmão. Nestas espécies, o EPA e DHA chegam a representar 15 a 30% dos PUFA's totais (LANDS, 2005).

O *Institute of Medicine* (IOM) estabeleceu níveis de ingestão adequada (AI) de ácidos graxos ω -3, baseadas na ingestão média da população norte-americana. Esses valores preconizados de consumo são de 1,6 g e 1,1 g de ácido linolênico por dia para homens e mulheres, respectivamente, conforme Quadro 2. Não existem na literatura recomendações específicas para a ingestão diária de EPA ou DHA (IOM, 2002).

Quadro 2: Quantidades diárias recomendadas para ingestão de ácidos graxos - ω -3, ω -6, EPA e DHA por adultos saudáveis.

Fonte	Recomendação
FAO/WHO, 1994	Relação ω -6: ω -3 $\rightarrow$ 5:1- 10:1 (linoléico: linolênico)
	Porcentagem em relação à ingestão diária de energia:
British Nutrition Foundation (BNF), 2004	Pelo menos 1,2% de ácido graxo essencial Mínimo 0,2% ω -3 1 a 10% ω -6 1,5 g/semana ω -3
	Porcentagem em relação à ingestão diária de energia:
Institute of Medicine (IOM), 2002	20 a 35% de lipídeos, dos quais: 5 a 10% ω -6 (Linoléico) 0,6 a 1,2% ω -3 (Linolênico)

2.4 ÁCIDOS GRAXOS ω -3 E CAQUEXIA DO CÂNCER

Considerando a magnitude da síndrome da caquexia neoplásica e a baixa eficácia das terapias medicamentosas e nutricionais sobre o desenvolvimento da mesma, várias alternativas terapêuticas têm sido testadas com o intuito de melhorar o estado nutricional, sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes (HARLE et al., 2005; GIACOSA; RONDANELLI, 2008). Devido ao reconhecido potencial antiinflamatório dos ácidos graxos ω -3, estes têm sido

testados em ensaios com modelos animais e humanos na redução da perda de peso e modulação da resposta imunológica e inflamatória na caquexia do câncer (BARACOS; MAZURAK; MA, 2004; BERQUIN; EDWARDS; CHEN, 2008).

Em indivíduos saudáveis e em pacientes com câncer, a produção de citocinas pró-inflamatórias e fator indutor de proteólise (PIF) pode ser regulada pelos ácidos graxos ω -3, em especial os ácidos eicosapentaenóico e docosahexaenóico. Estes são mobilizados da membrana celular pela ação das enzimas fosfolipases e subsequentemente são metabolizados pelas lipoxigenases em prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos da série ímpar (PGE3, TXA3, LTB5), com potencial antiinflamatório (GARÓFOLO; PETRILLI, 2006; COLOMER et al., 2007; GIACOSA; RONDANELLI, 2008).

Nos últimos anos foram conduzidos alguns estudos experimentais *in vitro*, em cobaias e humanos, com o objetivo de avaliar os potenciais efeitos dos ácidos graxos ω -3 na caquexia gerada por diferentes tipos de câncer, na potencialização de agentes quimioterápicos, na modulação do catabolismo e no desenvolvimento tumoral (BARACOS; MAZURAK; MA, 2004; BERQUIN; EDWARDS; CHEN, 2008). Estes estudos diferem quanto à metodologia utilizada, amostragem, dose e tempo de suplementação, associação do ω -3 com agentes farmacológicos e nutricionais, sendo os resultados entre os estudos pouco concordantes, dificultando conclusões científicas de forte evidência, conforme mostra o Quadro 3 (MACLEAN et al.; 2005; DEWEY et al., 2009).

Em um dos estudos pioneiros envolvendo ácidos graxos e câncer, os autores testaram os efeitos do ácido eicosapentaenóico em ratos com adenocarcinoma de cólon induzido. Neste estudo, o EPA foi capaz de estabilizar a perda de peso relacionada à caquexia, além de controlar o crescimento tumoral. Este efeito não foi encontrado com a administração isolada de DHA (HUDSON; BECK; TISDALE, 1993).

Quadro 3: Principais estudos envolvendo ácidos graxos ômega-3 e caquexia do câncer desde 1998.

Autores	Amostra	Intervenção	Variáveis analisadas	Resultados/ Conclusão
Gogos et al., 1998	64 pacientes com diferentes tipos de tumores sólidos (mama, TGI, Pâncreas, Fígado, Pulmão, Peritônio, Ossos)	18 g de óleo de peixe/dia contendo 3 g EPA e 2 g DHA, por 40 dias x placebo	Linfócitos T, IL-1, IL-6, TNF α , Sobrevida, capacidade funcional, peso corporal, albumina e transferrina sérica	ω -3 recupera a imunossupressão, reduz TNF α , aumento na sobrevida e capacidade funcional, sem efeito sobre o peso e proteínas séricas
Barber et al., 1999	36 pacientes com câncer avançado de pâncreas, pós cirúrgicos	Suplemento nutricional hiperprotéico enriquecido com 32,2 g proteína, 2,18 g EPA e 0,92 g DHA, por 28 dias x cuidados paliativos	Albumina, transferrina, pré-albumina, PCR, haptoglobina, ceruloplasmina, α 1 antitripsina, α 1 glicoproteína, peso corporal	Diferença significativa entre os grupos que receberam ou não o suplemento nas concentrações séricas de proteínas de fase aguda. O grupo suplementado ganhou peso
Bruera et al., 2003	60 pacientes com diferentes tipos de tumores e doença avançada (genitourinário, mama, TGI, pulmão, hematológico, cabeça e pescoço)	18 g de óleo de peixe/dia contendo 3,2 g EPA, 2,1 g DHA + 1 mg vitamina E x placebo por 14 dias	Apetite, náuseas, bem estar e qualidade de vida, peso, composição corporal	Não houve diferenças significativas entre o grupo suplementado x placebo em nenhuma das variáveis analisadas
Fearon et al., 2003	200 pacientes com câncer de pâncreas avançado	Suplemento nutricional hipercalórico e hiperprotéico contendo 1,1 g EPA, 2524 UI vit. A, 75 UI vit. E, 105 mg vit. C e 17,5 μ g selênio x suplemento sem ômega-3 por 8 semanas	Peso, composição corporal, consumo alimentar, ácidos graxos séricos, qualidade de vida	Ambos os grupos interromperam a perda de peso. O grupo suplementado com ω -3 apresentou melhora da composição corporal, do nível sérico de ácidos graxos e qualidade de vida
Burns et al., 2004	43 pacientes com diferentes tipos de tumores e doença avançada	0,15g/kg de óleo de peixe, por 8 semanas	Qualidade de vida, peso corporal	A maioria dos pacientes não apresentou ganho de peso, mas houve tendência à estabilização. Nos pacientes que ganharam peso houve melhora da qualidade de vida
Fearon et al., 2006	518 pacientes com câncer gastrointestinal e pulmão avançado	2 ou 4 g EPA isolado x placebo por 8 semanas	Qualidade de vida, peso e composição corporal, capacidade funcional	Não houve diferença estatística na sobrevida, peso, composição corporal entre os grupos tratado e placebo

Em estudo experimental com humanos, realizou-se avaliação dos efeitos do EPA em 18 pacientes com caquexia associada ao câncer pancreático

avançado. Os pacientes receberam 12 g de óleo de peixe por dia, contendo aproximadamente 2 g de EPA por um período de três meses. Esta intervenção foi capaz de interromper a perda de peso entre os pacientes, mas apenas pequena parte deles efetivamente ganhou peso (WIGMORE et al, 1996).

Corroborando com os achados de Wigmore e colaboradores (1996), o estudo duplo cego e controlado por placebo de Barber e colaboradores (1999) verificou que um suplemento nutricional oral enriquecido com óleo de peixe, administrado a 36 pacientes com câncer avançado de pâncreas, foi capaz de promover ganho de peso e incremento de massa magra significativos em três e sete semanas de suplementação, bem como melhorar a capacidade funcional, apetite e aumentar a sobrevida dos pacientes em 170 dias em relação aos controles.

Em estudo posterior, os autores encontraram um ganho de peso médio de 0,5 kg em quatro semanas de suplementação e manutenção deste peso por 12 semanas em grupo de 26 pacientes com câncer pancreático recebendo 6 g EPA/dia. A sobrevida média foi de 203 dias entre os pacientes, e os autores concluem que o EPA é seguro, bem tolerado e capaz de estabilizar o peso em pacientes com caquexia associada ao câncer (WIGMORE et al, 2000).

Em estudo prospectivo posterior, realizado com 20 pacientes com câncer pancreático fornecendo-se um suplemento hipercalórico enriquecido com ω -3 (600 kcal + 2 g EPA/dia) durante três semanas, os pesquisadores observaram redução significativa nos níveis séricos de IL-6, PIF e aumento de peso corporal e concluíram que, para o câncer de pâncreas, os ácidos graxos ω -3 são capazes de atenuar o processo de catabolismo e induzir o ganho de peso (BARBER et al, 2001).

Em outro estudo, uma dosagem diária de 7,7 g de EPA + 2,8 g de DHA administradas por quatro a oito semanas em pacientes com tumores sólidos generalizados, foram capazes de estabilizar a perda ponderal em 66% e aumentar o peso em 17% dos pacientes, sendo que os melhores escores na avaliação da qualidade de vida foram obtidos nos pacientes que ganharam peso (BURNS et al, 2004).

Em contrapartida aos estudos anteriores, o ensaio clínico multicêntrico, duplo-cego, randomizado e placebo controlado de Fearon e colaboradores (2003) não encontrou diferenças significantes na sobrevida, peso e outras variáveis do estado nutricional entre os 95 pacientes com câncer do grupo recebendo suplemento oral hipercalórico contendo 2,2 g/dia EPA + antioxidantes, por quatro a oito semanas e os 105 pacientes do grupo placebo que recebiam triglicerídeos de cadeia média.

Em outro ensaio clínico multicêntrico, duplo cego e controlado por placebo, os mesmos autores concluíram que o ácido eicosapentaenóico não é eficiente se administrado isoladamente para tratamento da caquexia do câncer. Os autores forneceram 2 ou 4 g EPA/dia, por quatro e oito semanas, a 96 pacientes com câncer gastrointestinal avançado e 73 pacientes com câncer de pulmão, e não encontraram diferença entre o grupo suplementado e o grupo placebo quanto ao peso, composição corporal e qualidade de vida. Em análise *post-hoc*, os autores observaram tendência de ganho de peso no grupo que consumiu 2 g EPA por oito semanas, com intervalo de confiança estatístico consistente para garantir a relevância clínica do tratamento com 2 g/dia de EPA. Com esta dose, os autores também encontraram uma pequena melhora da capacidade funcional dos pacientes (FEARON et al, 2006).

Em uma revisão sistemática da literatura avaliando dezessete estudos envolvendo ácidos graxos ω -3 e caquexia do câncer, os autores concluem que a suplementação de ácidos graxos ω -3 pode beneficiar pacientes com câncer avançado apresentando perda de peso acentuada, especialmente com tumores sólidos do trato digestivo alto e pâncreas. A dose recomendada, segundo os pesquisadores é de 1,5 a 2,0 g/dia de EPA, apresentando baixa incidência de efeitos adversos, sendo que doses superiores a 2 g/dia parecem não exercer efeitos benéficos adicionais. Estes autores verificaram também que a administração dos ácidos graxos ω -3 é mais bem tolerada quando associada a um suplemento nutricional via oral do que em cápsulas, e que o tempo de suplementação deve ser de quatro a oito semanas, sendo que os primeiros

efeitos metabólicos são observados em uma semana de tratamento (COLOMER et al, 2007).

A literatura evidencia que as terapias nutricionais convencionais, com o uso de suplementos orais/ enterais e nutrição parenteral têm demonstrado ser pouco efetivos no controle da perda ponderal sofrida pelos pacientes com câncer. Os corticosteróides e outras substâncias farmacológicas são utilizados para melhora do apetite dos pacientes, mas não são capazes de promover plena recuperação do estado nutricional dos indivíduos (DEWEY et al., 2009).

Considerando-se que em modelos animais o uso de suplementos de ácidos graxos n-3 foi capaz de estabilizar a perda de peso induzida pelo tumor, tornam-se necessárias novas pesquisas uma vez que os estudos encontrados na literatura realizados com humanos divergem quanto à metodologia aplicada, amostra, dosagens e tempo de suplementação.

Diante do exposto, se torna de fundamental importância a avaliação da real eficácia da suplementação dos ácidos graxos ômega-3 para pacientes com câncer avançado que apresentem desnutrição grave. Vale ressaltar que os produtos deste trabalho fornecerão subsídios aos profissionais que atuam em oncologia para nortear a utilização dos ácidos graxos ômega-3 como tratamento nutricional coadjuvante para o controle da perda de peso e imunossupressão induzida pelo câncer, visando melhora da qualidade de vida e capacidade funcional destes pacientes.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- ✓ Avaliar o efeito da suplementação de ácidos graxos ω -3 sobre parâmetros antropométricos, bioquímicos, capacidade funcional e qualidade de vida de pacientes com caquexia do câncer gastrointestinal.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Descrever as características socioeconômicas e demográficas dos pacientes portadores de câncer gastrointestinal, internados e atendidos no ambulatório de oncologia cirúrgica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC/UFG);
- ✓ Caracterizar perfil antropométrico e bioquímico dos portadores de câncer avançado de esôfago, estômago, pâncreas e vias biliares;
- ✓ Avaliar o efeito da suplementação de ácidos graxos ω -3 sobre o peso e a composição corporal de pacientes com caquexia neoplásica;
- ✓ Avaliar os efeitos da suplementação de ácidos graxos ω -3 sobre as proteínas de fase aguda e função imunológica dos pacientes.
- ✓ Avaliar os efeitos da suplementação de ácidos graxos ω -3 sobre aspectos da qualidade de vida do paciente oncológico: capacidade funcional, sintomas e saúde global.

4 METODOLOGIA

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, caracterizado pela avaliação dos efeitos dos ácidos graxos ω -3 sobre parâmetros antropométricos e bioquímicos do estado nutricional de pacientes com câncer avançado de esôfago, estômago, pâncreas e vias biliares, além da avaliação de indicadores da capacidade funcional e qualidade de vida.

A pesquisa foi realizada no Hospital das Clínicas (HC/UFG), órgão suplementar da Universidade Federal de Goiás que atende a diversas especialidades médicas em nível local e regional, representando um centro de referência para a capital e interior do estado de Goiás, além de outros estados da região Centro Oeste.

4.2 AMOSTRA E AMOSTRAGEM

Os indivíduos participantes do estudo foram adultos (maiores de 18 anos) e idosos (maiores de 60 anos) com diagnóstico confirmado radiologicamente e histologicamente e/ou citologicamente de câncer de esôfago, estômago, pâncreas ou vias biliares, internados na Clínica Cirúrgica ou no Pronto Socorro do Hospital das Clínicas (HC/UFG), ou atendidos no ambulatório de oncologia cirúrgica do mesmo hospital, em espera para cirurgia de ressecção tumoral. Todos os participantes foram previamente consultados acerca do interesse em participar da pesquisa e, após aceitarem, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE (APÊNDICE A).

O tamanho amostral foi de 21 pacientes divididos em dois grupos, sendo 11 pacientes no grupo suplemento (grupo S) e 10 no grupo placebo (grupo P). Foram incluídos no estudo todos os pacientes atendidos no

ambulatório de oncologia cirúrgica ou internados para ressecção tumoral, no período de julho de 2010 a abril de 2011, que preencheram aos critérios de inclusão e não apresentaram nenhum critério de exclusão e consentiram participar da pesquisa. Os pacientes foram randomizados de acordo com a ordem de entrada no estudo. Os critérios de inclusão na pesquisa foram: diagnóstico de câncer de esôfago, estômago, pâncreas ou vias biliares confirmado por exame radiológico e histológico ou citológico; perda de peso grave (maior ou igual a 10% do peso usual ou maior ou igual a 5% nos últimos três meses), expectativa de vida superior a dois meses, escala de *performance* de Karnofsky igual ou superior a 30 (trinta) (KARNOFSKY *et al.*, 1948) (ANEXO 1).

Os critérios de exclusão foram: idade inferior a dezoito anos, IMC $\geq 25,0$ kg/m² sem risco nutricional ou perda de peso grave, incapacidade de discernimento, presença de doenças/transtornos mentais, uso de marcapasso ou peças/próteses metálicas no corpo, pacientes em uso de terapia antineoplásica (químio e/ou radioterapia) ou que receberam esta terapia nas últimas quatro semanas, pacientes em uso de nutrição parenteral exclusiva, disfunções absortivas graves, obstrução do acesso digestivo, presença de edema ou distúrbios hidroeletrólíticos, pacientes em uso de medicamentos antiinflamatórios não esteróides (AINES), pacientes em uso de suplementação de ácidos graxos ω -3 nas duas semanas anteriores ao estudo.

A amostra foi dividida em dois grupos experimentais, a saber:

- Grupo Suplemento (S): Recebeu a suplementação diária de ácidos graxos ω -3, por meio de cápsulas industrializadas de óleo de peixe e linhaça, via oral ou enteral;
- Grupo Placebo (P): Recebeu a suplementação diária de placebo, por meio de cápsulas industrializadas de óleo de soja colorido artificialmente, via oral ou enteral.

4.3 PROTOCOLO DE SUPLEMENTAÇÃO

O esquema de suplementação dos grupos experimentais segundo tipo de tratamento, dose e duração encontra-se no Quadro 4.

Os ácidos graxos ω -3 foram oferecidos por meio de cápsulas gelatinosas de óleo de peixe e linhaça. Cada cápsula administrada ao grupo suplemento (S) possuía 1000 mg de óleo de peixe e linhaça, contendo 710 mg de ácidos graxos ω -3, sendo 267 mg na forma ácido linolênico, 214,3 mg na forma EPA (ácido eicosapentanóico), e 113,5 mg na forma DHA (ácido docosahexanóico), conforme laudo técnico de análise do lote realizado por cromatografia gasosa pela Faculdade de Engenharia de Alimentos da UNICAMP (ANEXO 2). Cada cápsula de placebo possuía 1000 mg de óleo de soja, colorido artificialmente com o corante artificial amarelo crepúsculo para maior semelhança física com as cápsulas de suplemento, apresentando teores não significativos de EPA e DHA (CAMPOS, 2010). Ambas as cápsulas foram fornecidas pela empresa Vital Âtman Ltda, Uchôa- SP, CNPJ. 00.662.798/0001-37.

A suplementação teve duração de 14 dias. A oferta das cápsulas foi realizada via oral, ou, para aqueles pacientes que não possuíam ingestão oral preservada, via enteral. Para ambos os grupos, as cápsulas foram entregues ao cuidador, e os mesmos foram orientados a fornecê-las aos pacientes duas vezes ao dia, sendo quatro cápsulas pela manhã e três cápsulas à tarde, no intervalo entre as refeições, ingeridas com água (no caso de via oral), ou misturadas à dieta enteral (no caso de dieta enteral exclusiva) na sessão de dietoterapia do próprio hospital.

A cada cuidador, foi entregue um mapa de monitoramento diário do consumo de cápsulas (APÊNDICE B), que foi devolvido à pesquisadora responsável ao final do esquema de suplementação, para averiguação da adesão do paciente ao estudo.

Quadro 4: Esquema de suplementação dos grupos experimentais segundo tipo de tratamento, dose e duração. Goiânia, GO, 2011.

Grupo experimental	Placebo (P) n=10	Suplemento (S) n=11
Tratamento	Óleo de soja	Óleo de peixe e linhaça rico em ácidos graxos -3
Dose	7 g óleo/dia (7 cápsulas)	7 g óleo/dia (7 cápsulas)
Compostos ativos	Não significativo	1500 mg EPA 800 mg DHA
Duração	14 dias	14 dias

4.4 ANAMNESE

Na ocasião da inclusão do paciente na pesquisa, foi procedida a anamnese (APÊNDICE C), por meio da qual foram coletados dados pessoais, socioeconômicos e o histórico médico dos indivíduos participantes, para caracterização da amostra além dos dados do cuidador. O questionário foi respondido pelo paciente e/ou acompanhante e preenchido pela pesquisadora responsável, além coletados dados do prontuário do paciente. O tempo médio de aplicação do questionário foi de 20 minutos. Foram anotados os seguintes dados pessoais, demográficos e socioeconômicos: data de nascimento, documentos pessoais, número de prontuário, idade, estado civil, escolaridade, profissão, endereço, nome e idade do acompanhante, número de pessoas na família, renda familiar, renda per capita, profissão e escolaridade do acompanhante.

Com relação ao histórico clínico dos pacientes, foram obtidos os seguintes dados: peso habitual ou anterior à doença/diagnóstico (informado pelo próprio paciente), tempo de diagnóstico do câncer (em meses), histórico familiar de doenças (hipertensão, diabetes, dislipidemia, cardiopatias, câncer,

doenças do trato gastrointestinal), tabagismo (não tabagista, ex-tabagista, tabagista) e consumo de bebida alcoólica.

4.5 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

A avaliação antropométrica foi realizada no momento da seleção, para triagem do paciente (verificação dos critérios de inclusão e exclusão), e também no início (tempo zero) e ao final (após os 14 dias) do protocolo de suplementação, sempre por um único avaliador (pesquisador responsável). Para tal avaliação foram realizadas as seguintes medidas antropométricas:

Peso:

O peso foi aferido utilizando-se balança portátil (marca Tanita, capacidade de 150 kg e precisão de 100 g), com os participantes vestindo roupas leves e descalços, posicionando-se no centro da balança e distribuindo o peso entre ambos os pés, conforme técnica proposta pela WHO (1995).

Estatura:

A estatura foi medida utilizando estadiômetro portátil milimetrado (marca Sanny), com escala de 0,1cm, estando os indivíduos em posição ereta, com o peso distribuído entre ambos os pés, a cabeça posicionada de forma que a visão forme linha perpendicular ao corpo, braços estendidos ao longo do corpo e descalços, segundo técnica proposta pela WHO (1995).

Índice de Massa Corporal (IMC):

O cálculo do IMC foi feito de acordo com os dados de peso e altura utilizando a seguinte fórmula: $IMC = \text{Peso (Kg)} / \text{Altura (m)}^2$. Utilizaram-se os pontos de corte do IMC segundo a *World Health Organization* ou a proposta de Lipschitz (LIPSCHITZ, 1994; WHO, 2000), dependendo da idade do paciente.

Composição Corporal

Para avaliação da composição corporal, foi utilizada Bioimpedância Tetrapolar BodyStat modelo 1500. Após a limpeza da pele com algodão embebido em álcool, os eletrodos foram fixados sobre os ossos metacarpo e metatarso da mão e pé direitos, exceto quando o paciente apresenta acesso venoso para hidratação e medicação sobre estes locais. A bioimpedância foi realizada com os pacientes com a bexiga vazia, na ausência de edema ou ascite, sem adornos, bijouterias e objetos metálicos no corpo, no tempo zero e ao final dos 14 dias de suplementação. Os dados utilizados foram: percentual de gordura corporal e percentual de massa magra, peso (em Kg) de gordura e massa magra e taxa metabólica basal (FONTANIVE; DE PAULA; PERES, 2007).

4.6 AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA

A avaliação bioquímica foi realizada no início (tempo zero) e ao final (após 14 dias) do protocolo de suplementação. Foram avaliados os seguintes índices bioquímicos: hemograma, proteínas totais, albumina, transferrina, proteína C reativa, cortisolemia. Para avaliação do *status* imunológico do paciente, foi calculada a contagem total de linfócitos conforme fórmula abaixo:

$$CTL = \text{linfócitos (\%)} \times \text{leucócitos (cel/mm}^3\text{)} / 100$$

Para monitoramento e controle da função de coagulação dos pacientes, foram avaliados a contagem de plaquetas, Tempo de Ativação da Protrombina (TAP) e Tempo de Ativação Parcial da Tromboplastina (TTPA). As amostras de sangue venoso foram coletadas após jejum de 12 horas e analisadas por profissionais capacitados da equipe do laboratório de análises clínicas/ imunoreumatologia do HC/UFG.

No Quadro 5 encontram -se os valores de normalidade e metodologia utilizada na análise clínica dos parâmetros bioquímicos dos pacientes com câncer gastrointestinal avançado incluídos no presente trabalho.

Quadro 5: Valores de normalidade e método de análise dos parâmetros bioquímicos avaliados nos pacientes com câncer gastrointestinal do estudo. Goiânia, GO, 2011.

Exame	Valores de referência	Método
Proteínas totais	6,0 a 8,0 g/dL	Gornal
Albumina	Normal: >3,5 g/dL Depleção leve: 3,03 a 3,5 g/dL Depleção moderada: 2,4 a 2,9 g/dL Depleção grave: < 2,4 g/dL	Gornal
Proteína C reativa	0 a 5 mg/dL	Imunoturbidimetria com látex
Transferrina	175 a 315 mg/dL	Colorimétrico
Leucócitos	4.000 a 11.000 U/L	Contagens eletrônicas automatizadas e microscopia
Linfócitos	20 a 40%	Contagens eletrônicas automatizadas e microscopia
CTL*	Depleção leve: 1200-2000 cel/ mm ³ Depleção moderada: 800-1199 cel/ mm ³ Depleção grave: < 800 cel/ mm ³	-
Cortisol	6 a 23 mcg/dL	Eletroquimioluminescência

Fonte: Laboratório de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas - HC/UFG

*CTL= Contagem total de Linfócitos

4.7 AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE FUNCIONAL E DA QUALIDADE DE VIDA

A capacidade funcional dos indivíduos foi avaliada por meio da escala de desempenho de Karnofsky (ANEXO 1), que classifica os pacientes de acordo com o grau de suas inaptidões físicas ou deficiências funcionais (SCHAG; HEINRICH; GANZ, 1984). Esta escala vai de zero a 100, sendo zero a morte, e 100 a ausência de queixa ou doença. Esta avaliação foi realizada pela pesquisadora responsável no momento da triagem do paciente, no início e ao final dos 14 dias do protocolo de suplementação.

A qualidade de vida dos pacientes foi medida pelo questionário da “*The European Organisation for Research and Treatment of Cancer*” (EORTC), que foi desenvolvido e validado especificamente para avaliação da qualidade de vida em pacientes com câncer. Foi utilizado nesta pesquisa o questionário EORTC QLQ-C30 versão 3.0 (ANEXO 3), para todos os pacientes. O questionário foi aplicado no tempo zero e ao final dos 14 dias de suplementação, pela pesquisadora responsável e conforme relato do paciente. Após o preenchimento, os escores foram calculados de acordo com as recomendações do manual da EORTC (AARONSON et al., 1993).

4.8 ASPECTOS ÉTICOS

Este ensaio clínico foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, sob o número de protocolo 021/2010 (ANEXO 6). A presente pesquisa não ofereceu riscos significativos à saúde dos participantes, visto que não foi realizada avaliação que comprometesse a integridade física, biológica ou psicológica dos participantes do estudo, bem como não houve risco de piora do quadro clínico ou do curso da doença com o uso dos suplementos ou placebo fornecidos. A pesquisa apresenta baixo risco quando comparados aos potenciais benefícios dos ácidos graxos ômega-3 sobre o curso da caquexia do câncer.

Houve dois momentos de coleta de material realizados de forma invasiva, quando foram retiradas amostras de sangue venoso para as análises bioquímicas. Porém, estes procedimentos são rotineiros dentro do ambiente hospitalar, e os resultados também foram utilizados na avaliação pré-cirúrgica dos pacientes.

Todos os pacientes da amostra receberam o tratamento convencional para recuperação do estado nutricional em oncologia, ou seja, orientação nutricional para ganho de peso, independente de estarem alocados no grupo placebo ou suplemento do estudo. Desta forma, a única intervenção

diferenciada entre os grupos foi o consumo de óleo de peixe e linhaça ou óleo de soja, sendo que ambos apresentavam o mesmo valor calórico (63 Kcal/dia).

Doses diárias elevadas de óleo de peixe podem causar efeitos colaterais como diarreia, vômitos e desconforto abdominal, como descrito na literatura. Porém, estas intercorrências são relatadas em estudos que utilizaram dosagens acima de 10,0 g de EPA por dia, dose muito superior à que foi utilizada no presente estudo (COLOMER et al., 2007; DEWEY et al., 2009). No caso de efeitos adversos possivelmente relacionados à suplementação lipídica, que persistissem por mais de dois dias consecutivos, o paciente foi orientado a entrar em contato com os pesquisadores, e o mesmo teria o tratamento (suplemento ou placebo) interrompido e seria excluído do estudo.

Alguns estudos mostram que altas doses de óleo de peixe podem aumentar o tempo de coagulação sanguínea, mas os resultados das pesquisas nesta área ainda são controversos (COLOMER et al., 2007; DEWEY et al., 2009). Por se tratar de pacientes em espera para cirurgia de ressecção tumoral, por questão de segurança foram monitoradas as funções de coagulação (plaquetas, TAP e TTPA) de todos os pacientes incluídos no estudo.

4.9 BANCO DE DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA

O banco de dados foi elaborado no *software* Microsoft Excel (Versão 2007) e transcrito para o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS, Chicago, IL versão 17.0). Na análise foi empregada estatística descritiva, com variáveis expressas em média e desvio padrão, frequências absolutas e relativas.

Utilizou-se o teste de *Shapiro-Wilk* para avaliar a normalidade das variáveis numéricas. Para a comparação entre grupos (P e S) foi utilizado o teste de *Mann-Whitney* (amostras independentes) e teste de *Wilcoxon* para comparações intragrupos, do tipo antes e depois. Foi utilizado nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

REFERÊNCIAS

AARONSON, N. K.; AHMEDZAI, S.; BERGMAN, B.; BULLINGER, M.; CULL, A.; DUEZ, N. J.; FILIBERTI, A.; FLECHTNER, H.; FLEISHMAN, S. B.; DE HAES, J. C. J. M.; KAASA, S.; KLEE, M. C.; OSOBA, D.; RAZAVI, D.; ROFE, P. B.; SCHRAUB, S.; SNEEUW, K. C. A.; SULLIVAN, M.; TAKEDA, F. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. **Journal of the National Cancer Institute**, Oxford, v. 85, n. 2, p. 365-376, 1993.

AGENCY FOR HEALTHCARE RESEARCH AND QUALITY. **Effects of Omega-3 Fatty Acids on Cancer**. Rockville, MD, 2005. 4p. (Evidence Report/Technology Assessment, n. 113).

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Cancer facts & figures**. Atlanta: ACS, 2010. 68 p.

AMICO, E. C.; BARRETO, E. J. S. S.; DANTAS-FILHO, A. M.; ARAÚJO-FILHO, I. Diagnóstico, estadiamento e tratamento cirúrgico do adenocarcinoma de pâncreas. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, São Paulo, v. 21, n. 4, p. 192-200, 2008.

ARDENGH, J. C.; COELHO, N.; OSVALDT, A. B. Câncer do Pâncreas em fase inicial: é possível identificá-lo através dos instrumentos científicos e propedêuticos atualmente disponíveis? **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v. 45, n. 2, p. 169-177, 2008.

BARACOS, V. E.; MAZURAK, V. C.; MA, D. W. L. n-3 polynsaturated fatty acids throughout the cancer trajectory: influence on disease incidence, progression, response to therapy and cancer-associated cachexia. **Nutrition Research Reviews**, New York, v. 17, n. 1, p. 177-192, 2004.

BARBER, M. D.; ROSS, J. A.; VOSS, A. C.; TISDALE, M. J.; FEARON, K. C. H. The effect of an oral nutritional supplement enriched with fish oil on weight loss in patients with pancreatic cancer. **British Journal of Cancer**, London, v. 81, n. 1, p. 80-86, 1999.

BARBER, M. D.; FEARON, K. C. H.; TISDALE, M. J.; MCMILLAN, D. C.; ROSS, J. A. Effect of a fish oil-enriched nutritional supplement on metabolic mediators in patients with pancreatic cancer cachexia. **Nutrition and Cancer**, New York, v. 40, n. 2, p. 118-124, 2001.

BERQUIN, I. M.; EDWARDS, I. J.; CHEN, Y. Q. Multi-targeted therapy of cancer by omega-3 fatty acids. **Cancer Letters**, London, v. 269, n. 2, p. 363-377, 2008.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). COORDENAÇÃO DE PREVENÇÃO E VIGILÂNCIA (CONPREV). **Estimativa 2010**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2009. 100 p.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. INCA. **Câncer de pâncreas**. 2011. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=337>. Acesso em: 07 junho 2011.

BRITISH NUTRITION FOUNDATION (Inglaterra). **Energy and nutrients fat**. 2004. Disponível em: <www.nutrition.org.uk/information/energyandnutrients/requirements.html>. Acesso em: 15 março 2011.

BRUERA, E.; STRASSER, F.; PALMER, J. L.; WILLEY, J.; CALDER, K.; AMYOTTE, G.; BARACOS, V. Effect of fish oil on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and anorexia/cachexia: a double-blind, placebo-controlled study. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 21, n. 1, p. 129-134, 2003.

BURNS, C. P.; HALABI, S.; CLAMON, G.; KAPLAN, E.; HOHL, R. J.; ATKINS, J. N. Phase II Study of High-Dose fish oil capsules for patients with cancer-related cachexia. **Cancer**, Malden, v. 101, n. 2, p. 370-378, 2004.

CALDER, P. C. Long-chain n-3 fatty acids and inflammation: potencial application in surgical and trauma patients. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirão Preto, v. 36, n. 2, p. 433-446, 2003.

CALDER, P. C. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes. **Nutrients**, Switzerland, v. 2, n. 3, p. 355-374, 2010.

CAO, Z.; MATTISON, J.; ZHAO, Y.; JOKI, N.; GRASSO, M.; CHANG, N. Regulation of tumor necrosis factor- and fas-mediated apoptotic cell death a novel cDNA. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, New York, v. 227, n.2, p. 266-72, 1996.

CAMPOS, F. G.; WAITZBERG, D. L.; LOGULO, A. F.; TORRINHAS, R. S.; TEIXEIRA, W. G. J.; HABR-GAMA, A. Imunonutrição em colite experimental: efeitos benéficos dos ácidos graxos ômega-3. **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v. 39, n.1, p. 48-54, 2002.

CAMPOS, P. R. B. **Acidólise enzimática de óleo de soja para obtenção de triacilgliceróis estruturados funcionais**. 2010. 87 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade São Francisco, Bragança Paulista, 2010.

COLOMER, R.; MORENO-NOGUEIRA, J. M.; GARCÍA-LUNA, P. P.; GARCÍA-PÉRIS, P.; GARCÍA-DE-LORENZO, A.; ZARAZAGA, A.; QUECEDO, L.; DEL LLHANO, J.; USÁN, L.; CASIMIRO, C. n-3 fatty acids, cancer and cachexia: a systematic review of literature. **British Journal of Nutrition**, London, v. 97, n. 3, p. 823-831, 2007.

CURI, R.; POMPEIA, C.; MIYASAKA, C. K.; PROCÓPIO, J. **Entendendo a Gordura: os ácidos graxos**. Barueri: Manole, 2002. 580 p.

DEWEY, A.; BAUGHAN, D. A.; DEAN, C.; HIGGINS, B.; JOHNSON, I. Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, London, n. 3, v.1, p. 1-33, 2009.

DOMMELS, Y. E. M.; ALINK, G. M.; BLADEREN, P. J.; OMMEN, B. Dietary n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids and colorectal carcinogenesis: results from cultured colon cells, animal models and human studies. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, Aberdeen, n.12, v. 4, p. 233-244, 2002.

EVANS, W. J.; MORLEY, J. A.; BALES, C.; BARACOS, V.; GUTTRIDGE, D.; JATOI, A.; KALANTAR-ZADEH, K.; LOCHS, H.; MANTOVANI, G.; MARKS, D.; MITCH, E.; MUSCARITOLI, M.; NAJAND, A.; PONIKOWSKI, P.; ROSSI-FANELLI, F.; SCHAMBELAN, M.; SCHOLS, A.; SCHUSTER, M.; THOMAS, D.; WOLFE, R.; ANKER, D. Cachexia: a new definition. **Clinical Nutrition**, London, v. 27, n. 6, p. 793-799, 2008.

FEARON, K. C. H.; VON MEYENFELDT, M. F.; MOSES, A. G. W.; VAN GEENEN, R.; ROY, A.; GOUMA, D. J.; GIACOSA, A.; GOSSUM, A. V.; BAUER, J.; BARBER, M. D.; AARONSON, N. K.; VOSS, A. C.; TISDALE, M. J. Effect of a protein and energy dense n-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomized double blind trial. **Gut**, London, v. 52, n. 10, p. 1479-1486, 2003.

FEARON, K. C. H.; BARBER, M. D.; MOSES, A. G. W.; AHMEDZAI, S. H.; TAYLOR, G. S.; TISDALE, M. J.; MURRAY, G. D. Double-blind, placebo-controlled, randomized study of eicosapentaenoic acid diester in patients with cancer cachexia. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 24, n. 21, p. 3401-3407, 2006.

FETT, C. A.; PETRICIO, A.; MAESTÁ, N.; CORREA, C.; CROCCI, A. J.; BURINI, R. C. Suplementação de Ácidos Graxos Ômega-3 ou Triglicerídios de Cadeia Média para Indivíduos em Treinamento de Força. **Motriz**, São Paulo, v. 7, n. 2, p. 83-91, 2001.

FIRESTONE, D. **Physical and Chemical Characteristics of Oils, Fats, and Waxes**. Washington: American Oil Chemists Society Press, 2006. 152 p.

FONTANIVE, R.; DE PAULA, T. P.; PERES, W. A. F. Avaliação da composição corporal de adultos. In: DUARTE, A. C. G. 1. ed. **Avaliação Nutricional: Aspectos Clínicos e Laboratoriais**. São Paulo: Atheneu, 2007. Cap 6, p. 41-64.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION/ WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Fats and oils in human nutrition: report of a Joint expert consultation**. Rome, 1994. 147p. (FAO food and nutrition paper, 57).

FOX, K. M.; BROOKS, J. M.; SHRAVANTHI, R. G.; MARKUS, R.; CHIOU, C. F. Estimation of Cachexia among Cancer Patients Based on Four Definitions. **Journal of Oncology**, New York, v. 2009, p. 1-7, 2009.

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

GIACOSA, A.; RONDANELLI, M. Fish oil and treatment of cancer cachexia. **Genes & Nutrition**, New York, v. 3, n. 1, p. 25-28, 2008.

GOGOS, C. A.; GINOPOULOS, P.; SALSAL, B.; APOSTOLIDOU, E.; ZOUMBOS, N. C.; KALFARENTZOS, F. Dietary Omega-3 polyunsaturated fatty acids plus vitamin E restore immunodeficiency and prolong survival for severely ill patients with generalized malignancy. **Cancer**, Malden, v. 82, n. 2, p. 395-402, 1998.

GUERRA, M. R.; GALLO, C. V. M.; MENDONÇA, G. A. S. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 51, n. 3, p. 227-234, 2005.

HAELING, S. V.; ANKER, S. D. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, Berlin, v. 1, n. 1, p. 1-5, 2010.

HARDMAN, W. E. Fatty acids and cancer therapy. **The Journal of Nutrition**, Houston, v. 134, n. 12, p. 3427-3230, 2004.

HARLE, L.; BROWN, T.; LAHERU, D.; DOBS, A. S. Omega-3 fatty acids for the treatment of cancer cachexia: issues in designing clinical trials. **The Journal of Alternative and Complementary Medicine**, New York, v. 11, n. 6, p. 1039-1046, 2005.

HEBER, D.; TCHEKMEDYIAN, N. S. Cancer Anorexia and Cachexia. In: HEBER, D. **Nutritional Oncology**. 2.ed. London: Elsevier, 2006. cap. 39, p.645-659.

HUDSON, E. A.; BECK, S. A.; TISDALE, M. J. Kinetics of the inhibition of tumour growth in mice by eicosapentaenoic acid-reversal by linoleic acid. **Biochemistry and Pharmacology**, New York, v. 45, n. 10, p. 2189-2194, 1993.

INSTITUTE OF MEDICINE (IOM). FOOD AND NUTRITION BOARD (FNB). **Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids**. Washington: The National Academies Press, 2002, 1331p.

JONES, P. J. H.; KUBOW, S. Lipídeos, esteróis e seus metabólitos. In: SHILS, M. E.; SHIKE, M.; ROSS, A. C.; CABALLERO, B.; COUSINS, R. J. **Tratado de Nutrição Moderna na Saúde e na Doença**. 10. ed. São Paulo: Manole, 2009. cap. 5, p. 100-132.

KARNOFSKY, D. A.; ABELMANN, W. H.; CRAVER, L. G.; BURCHENAL, J. F. The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. **Cancer**, Malden, v. 1, n. 4, p. 634-656, 1948.

LANDS, W. E. M. **Fish, omega-3 and human health**. 2. ed. Champaign: American Oil Chemists Society Press, 2005. 220 p.

LAVIANO, A.; MEGUID, M. M.; ROSSI-FANELLI, F. Cancer anorexia: clinical implications, pathogenesis, and therapeutic strategies. **The Lancet Oncology**, London, v.4, n.11, p. 686-694, 2003.

LIPSCHITZ, D. A. Screening for nutrition status in the elderly. **Primary Care**, London, v. 21, n. 1, p. 55-67, 1994.

MACLEAN, C. H.; NEWBERRY, S. J.; MOJICA, W. A.; ISSA, A.; KHANNA, P.; LIM, Y. W.; MORTON, S. C.; SUTTORP, M.; TU, W.; HILTON, L. G.; GARLAND, R. H.; TRAINA, S. B.; SHEKELLE, P. G. Effects of Omega-3 Fatty Acids on Cancer. Summary: **Evidence Report/Technology Assessment**. n. 113. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. 2005.

MARTIN, C. A.; ALMEIDA, V. V.; RUIZ, M. R.; VISENTAINER, J. E. L.; MATSHUSHITA, M. M.; SOUZA, N. E.; VISENTAINER, J. V. Ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e ômega-6: importância e ocorrência em alimentos. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 19, n. 6, p. 761-770, 2006.

MORLEY, J. E.; THOMAS, D. R.; WILSON, M. M. G. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Houston, v. 83, n. 4, p. 735-743, 2006.

MUND, R. C. **Suplementação crônica com óleo de peixe reduz a taxa de crescimento do tumor de Walker 256**: Identificação dos mediadores participantes neste processo. 2004. 63 f. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular) – Faculdade de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2004.

ROSE, D. P.; CONNOLLY, J. M. Omega-3 fatty acids as cancer chemopreventive agents. **Pharmacology & Therapeutics**, New York, v. 83, n. 2, p. 217-244, 1999.

SCHAG, C. C.; HEINRICH, R. L.; GANZ, P. A. Karnofsky performance status revisited: Reliability, validity, and guidelines. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 2, n. 1, p. 187-193, 1984.

SCHATTNER, M. S.; SHIKE, M. Suporte nutricional do paciente com câncer. In: SHILS, M. E.; SHIKE, M.; ROSS, A. C.; CABALLERO, B.; COUSINS, R. J. **Nutrição Moderna na Saúde e na doença**. 10. ed. São Paulo: Manole, 2009. cap. 83, p. 1382-1407.

SIMONS, J. P.; AARONSON, N. K.; VANSTEENKISTE, J. F. Effects of medroxyprogesterone acetate on appetite, weight, and quality of life in advanced stage non-hormone-sensitive cancer: A placebo controlled multicenter study. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 14, n. 4, p. 1077-1084, 1996.

SIMPOULOS, A. P. Evolutionary aspects of diet, the omega-6/omega-3 ratio and genetic variation: nutritional implications for chronic diseases. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, Paris, v. 60, n. 12, p. 502-507, 2006.

SUÁREZ-MAHECHA, H.; FRANCISCO, A.; BEIRÃO, H.; BLOCK, J. M.; SACCO, A.; CARRASCO, S. P. Importância de ácidos graxos poliinsaturados presentes em peixes de cultivo e de ambiente natural para a nutrição humana. **Boletim do Instituto de Pesca**, São Paulo, v. 28, n. 1, p. 101-110, 2002.

TAPIERO, H.; NGUYEN B. A., G.; COUVREUR, P.; TEW, K. D. Polyunsaturated fatty acids (PUFAs) and eicosanoids in human health and pathologies. **Biomedicine Pharmacotherapy**, Villejuif, v. 56, p. 215-222, 2002

TULL, S. P.; YATES, C. M.; MASKREY, H.; O'DONNELL, B. V.; MADDEN, J.; GRIMBLE, R. F.; CALDER, S. P. ; NASH, G. B.; RAINGER, G. E. Omega-3 Fatty Acids and Inflammation: Novel Interactions Reveal a New Step in Neutrophil Recruitment. **PLoS Biology**, San Francisco, v. 7, n. 8, p. 1-11, 2009.

WILLIAMS, C. S.; LUONGO, C.; RADHIKA, A.; ZHANG, T.; LAMPS, L. W.; NANNEY, L. B.; BEAUCHAMP, R. D.; DUBOIS, R. N. Elevated cyclooxygenase-

2 levels in Min mouse adenomas. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 111, n. 6, p. 1134-1140, 1996.

WIGMORE, S. J.; ROSS, J. A.; FALCONER, J. S.; PLESTER, C. A.; TISDALE, M. J.; CARTER, D. C.; FEARON, K. C. The effect of polyunsaturated fatty acids on the progress of cachexia in patients with pancreatic cancer. **Nutrition**, London, v.12, n.1, p. S27-S31, 1996.

WIGMORE, S. J.; BARBER, M. D.; ROSS, J. A.; TISDALE, M. J.; FEARON, K. C. H. Effect of oral eicosapentaenoic acid on weight loss in patients with pancreatic cancer. **Nutrition and Cancer**, Ontario, v. 36, n. 2, p. 177-184, 2000.

WINKLER, M. F. Body compositional changes in cancer cachexia: are they reversible? **Topics in Clinical Nutrition**, Philadelphia, v. 19, n. 2, p. 85-94, 2004.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Physical status**: the use and interpretation of antropometry. Geneva, 1995. 452p. (WHO Thechnical Report Series 854).

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity**: preventing and managing the global epidemic. Geneva, 2000. 253 p. (WHO Technical Report Series, 894).

CAPÍTULO 2

Neste capítulo é apresentado o artigo “Suplementação de ácidos graxos ômega-3, estado nutricional e qualidade de vida de pacientes com câncer gastrointestinal: um estudo duplo-cego, randomizado e placebo controlado”, que será submetido à revista *Archivos Latinamericanos de Nutrición*, Qualis Capes B2.

SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA-3, ESTADO NUTRICIONAL E QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM CÂNCER GASTROINTESTINAL: UM ESTUDO DUPLO-CEGO, RANDOMIZADO E PLACEBO CONTROLADO

Omega-3 fatty acids supplementation, nutritional status and quality of life in patients with gastrointestinal cancer: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial.

Débora Caldas Marques – Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Nutrição

Maria Luiza Ferreira Stringhini – Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Nutrição

Nélida Antonia Schimid de Fornés - Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Nutrição - Programa de Pós-graduação em Nutrição e Saúde

Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Nutrição. Rua 227, Qd. 68 s/nº, Setor Leste Universitário – Goiânia – Goiás – CEP: 74.605-08.

Autor responsável:

Débora Caldas Marques

Rua Rui Brasil Cavalcante, nº 150, aptº 903, Residencial Saint Peter, Setor Oeste – Goiânia – Goiás – CEP: 74.140-140.

Email: deboramarquesnut@yahoo.com

Apoio:

Vital Âtman Ltda, CNPJ. 00.662.798/0001-37

Caixa Postal 26, Uchôa – SP – Brasil

CEP: 15890-000

Email: omegas@vitalatman.com.br

RESUMO: A caquexia do câncer é caracterizada pela perda ponderal, imunossupressão, e está associada a um pior prognóstico e qualidade de vida. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da suplementação de ω -3 sobre o estado nutricional, capacidade funcional e qualidade de vida de pacientes com câncer gastrointestinal. O grupo placebo (grupo P) (n=10) recebeu 7 cápsulas de 1000 mg de óleo de soja, e o grupo suplemento (grupo S) (n=11) 7 cápsulas de 1000 mg de óleo de peixe e linhaca, contendo 214,3 mg de ácido eicosapentaenóico e 113,5 mg de docosahexaenóico, diariamente, por 14 dias. Foram avaliados o peso, composição corporal, marcadores inflamatórios e imunológicos, capacidade funcional e qualidade de vida. A média de variação de peso do grupo P antes e depois do tratamento foi de $-0,44 \pm 2,7$ kg e do grupo S foi de $0,07 \pm 1,4$ kg, sem diferença estatística. A média de IMC da amostra foi de $20,5 \pm 3,4$ kg/m². Houve redução significativa dos níveis séricos de proteínas totais (p=0,005) e albumina (p=0,011) para o grupo P; aumento dos níveis de Proteína C Reativa (p=0,005), e redução da Contagem Total de Linfócitos (p=0,037). Verificou-se aumento dos níveis séricos da transferrina do grupo S (p=0,010), bem como redução dos níveis de PCR (p=0,033) e na cortisolemia (p=0,020). Encontrou-se aumento para a Escala de Performance de Karnofsky (p=0,020) no grupo S. Não foram encontradas diferenças para *Status* funcional, Sintomas e Saúde global. O presente estudo encontrou resultados que dão suporte à suplementação de ω -3 em oncologia. No entanto, são necessárias maiores investigações associando os ω -3 a outras estratégias terapêuticas.

PALAVRAS CHAVE: Ácido docosahexaenóico, Ácido eicosapentaenóico, Estado nutricional, Neoplasia, Qualidade de vida.

ABSTRACT: Cancer cachexia is characterized by weight loss, immunosuppression, and is associated with a worse prognosis and quality of life. The aim of this study was to evaluate the effects of ω -3 supplementation on nutritional and functional status and quality of life of patients with gastrointestinal cancer. The placebo group (n = 10) received 7 caps containing 1000 mg soya oil, and the supplement group (n = 11) received 7 caps of 1000 mg fish and flaxseed oil, containing 214.3 mg of EPA and 113.5 mg of DHA, daily, for 14 days. Were assessed weight, body composition, inflammatory and immunological markers, functional status and quality of life. The average weight variation of P group before and after treatment was -0.44 ± 2.7 kg and for S group was 0.07 ± 1.4 kg, with no significant differences. The average BMI of the sample was 20.5 ± 3.4 kg/m². Significant reduction of serum total protein (p=0.005) and albumin (p=0.011) for the P group, increased levels of CRP (p=0.005), and reduction of TLC (p=0.037). An increase of serum transferrin of S group (p=0.010) and reduced levels of CRP (p=0.033) and cortisolemia (p=0.006). It was found to increase KPS (p=0.020) in group S. No differences were found for functional status, symptoms and global health. This study found results that support the supplementation of ω -3 in oncology. However, further investigations are necessary involvement ω -3 associated to other therapeutic strategies.

KEY WORDS: Cancer, Docosaexaenoic acid, Eicosapentaenoic acid, Nutritional Status, Quality of life.

INTRODUÇÃO

A caquexia do câncer é uma síndrome multifatorial, caracterizada pela perda de peso induzida pelo tumor, redução progressiva de massa magra e tecido adiposo, anorexia, imunossupressão e diminuição da capacidade funcional, e está fortemente relacionada a um pior prognóstico e diminuição da sobrevida nos pacientes. Pode acometer indivíduos com doença localizada ou metastática, e parece não estar relacionada ao tamanho ou extensão, mas sim com a biologia do tumor (1-3).

A síndrome possui caráter inflamatório, mediada principalmente pela indução da secreção de citocinas pró-inflamatórias como as interleucinas (IL-1, IL-2, IL-6), interferon- γ , fator de necrose tumoral (TNF- α) e fator de indução de proteólise (PIF). A ação destas citocinas resulta em diminuição da síntese protéica muscular, além de estimular a secreção de cortisol e catecolaminas. O quadro inflamatório gerado leva à depleção de tecido muscular e adiposo, incremento na gliconeogênese e no estado de hipercatabolismo (1,4,5)

A hipersecreção de citocinas como a IL-1, IL-6 e TNF- α estimulam respostas metabólicas de fase aguda, que modifica o padrão de síntese protéica. Há um aumento de proteínas positivas, como a Proteína C Reativa (PCR), fibrinogênio, ceruloplasmina, glicoproteína e redução de proteínas negativas, como a albumina, pré-albumina e transferrina, alterando o padrão de metabolismo dos nutrientes (6).

Pacientes com cânceres do trato gastrointestinal alto, especialmente de estômago, esôfago e do pâncreas são os que apresentam perda de peso com

maior frequência e gravidade, acometendo de 30 a 80% dos indivíduos. A caquexia é a causa de morte imediata de 30 a 40% dos pacientes com câncer e pode ser responsável por uma importante redução na qualidade de vida, resposta diminuída à quimioterapia e toxicidade grave (3-8).

Considerando a magnitude da caquexia neoplásica e a baixa eficácia das terapias medicamentosas e nutricionais sobre o desenvolvimento da mesma, substâncias para o controle do processo de inflamação vêm sendo testadas com o intuito de melhorar o estado nutricional e qualidade de vida dos pacientes. Devido ao reconhecido potencial antiinflamatório dos ácidos graxos ω -3, estes têm sido avaliados em ensaios com modelos animais e humanos na redução da perda de peso e modulação da resposta imunológica e inflamatória na caquexia (9-11).

A produção de citocinas pode ser regulada por meio dos ácidos graxos ω -3, em especial os ácidos eicosapentaenóico e docosahexaenóico. Eles são mobilizados da membrana celular e subsequentemente metabolizados em prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos da série ímpar (PGE₃, TXA₃, LTB₅), com potencial antiinflamatório (6,11,12).

Foram conduzidos alguns estudos experimentais *in vitro*, em cobaias e humanos, com o objetivo de avaliar os potenciais efeitos dos ácidos graxos ω -3 na caquexia gerada por diferentes tipos de câncer, na modulação do catabolismo e no desenvolvimento tumoral (9-17). Estes estudos diferem quanto à metodologia utilizada, amostragem, dose e tempo de suplementação, associação do ω -3 com agentes farmacológicos e nutricionais, sendo os

resultados entre os estudos pouco concordantes, dificultando conclusões científicas de forte evidência (2,18).

Este estudo teve por objetivo avaliar o efeito da suplementação de ácidos graxos ω -3 sobre o estado nutricional, qualidade de vida e capacidade funcional de pacientes com câncer do trato gastrointestinal.

MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho e sujeitos do estudo

Trata-se de um estudo experimental, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, caracterizado pela avaliação dos efeitos dos ácidos graxos ω -3 sobre parâmetros antropométricos e bioquímicos do estado nutricional, indicadores de qualidade de vida e capacidade funcional de pacientes com câncer gastrointestinal. Este ensaio clínico foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás.

Os indivíduos participantes do estudo foram adultos (≥ 18 anos) e idosos (≥ 60 anos) com diagnóstico de câncer de esôfago, estômago, pâncreas ou vias biliares. Foram incluídos no estudo todos os pacientes internados ou atendidos no ambulatório de oncologia cirúrgica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC/UFG, Goiás, Brasil), no período de julho de 2010 a abril

de 2011, que consentiram sua participação na pesquisa, totalizando uma amostra de 21 indivíduos.

Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão dos pacientes foram: diagnóstico confirmado de câncer de esôfago, estômago, pâncreas ou vias biliares confirmado por exame radiológico e histológico ou citológico; perda de peso grave (maior ou igual a 10% do peso usual ou maior ou igual a 5% nos últimos três meses), expectativa de vida superior a dois meses, escala de desempenho de Karnofsky (KPS) igual ou superior a 30 (19). Os critérios de exclusão foram: idade <18 anos, IMC $\geq 25,0 \text{ kg/m}^2$ sem perda de peso grave, incapacidade de discernimento, presença de doenças/transtornos mentais, uso de marcapasso ou peças/próteses metálicas no corpo, pacientes em uso de terapia antineoplásica (químico e/ou radioterapia) ou que receberam esta terapia nas últimas quatro semanas, pacientes em uso de nutrição parenteral exclusiva, disfunções absorptivas graves, obstrução do acesso digestivo, presença de edema ou distúrbios hidroeletrólíticos, pacientes em uso de medicamentos antiinflamatórios não esteróides (AINES), pacientes em uso de suplementação de ácidos graxos ω -3 nas duas semanas anteriores ao estudo.

Protocolo de suplementação

A amostra foi dividida em dois grupos experimentais: Grupo Suplemento (S): recebeu a suplementação diária de ácidos graxos ω -3, através de cápsulas industrializadas de óleo de peixe e linhaça; Grupo Placebo (P): recebeu, diariamente, cápsulas industrializadas contendo óleo de soja. Cada cápsula administrada ao grupo suplemento (S) possuía 1000 mg de óleo de peixe e linhaça, contendo 710 mg de ácidos graxos ômega-3, sendo 267 mg na forma ácido linolênico, 214,3 mg na forma EPA (ácido eicosapentanóico), e 113,5 mg na forma DHA (ácido docosahexanóico), conforme laudo técnico de análise do lote realizado por cromatografia gasosa pela Faculdade de Engenharia de Alimentos da UNICAMP. Cada cápsula de placebo possuía 1000 mg de óleo de soja, colorido artificialmente com o corante artificial amarelo crepúsculo para maior semelhança física com as cápsulas de suplemento, apresentando teores não significativos de EPA e DHA (20).

A suplementação teve duração de duas semanas. Para ambos os grupos, as cápsulas foram entregues ao cuidador, e os mesmos foram orientados a fornecê-las aos pacientes duas vezes ao dia, sendo quatro cápsulas pela manhã e três cápsulas à tarde, no intervalo entre as refeições, ingeridas com água (no caso de via oral), ou misturadas à dieta enteral (no caso de dieta enteral exclusiva). A cada cuidador, foi entregue um mapa de monitoramento diário do consumo de cápsulas, que foi devolvido à pesquisadora responsável ao final do esquema de suplementação, para verificação da adesão do paciente ao estudo.

Variáveis socioeconômicas, clínicas, antropométricas e bioquímicas

Foram coletados os seguintes dados pessoais, socioeconômicos e do histórico médico dos indivíduos: idade, escolaridade em anos de estudo, renda per capita em dólares, tempo de diagnóstico do câncer (em dias). A avaliação antropométrica foi realizada no início e ao final do protocolo de suplementação. Foram realizadas as seguintes medidas antropométricas: peso (balança Tanita HD314 solar, 150 kg de capacidade e 100g de precisão) e estatura (estadiômetro portátil Sanny ES-2060, 200 cm de capacidade e 0,5 cm de precisão), de acordo com as técnicas preconizadas pela *World Health Organization* (21); cálculo e classificação do IMC para adultos segundo *World Health Organization* (22) e idosos, segundo Lipschitz et al. (23). Para aferição da composição corporal foi realizada a Bioimpedância tetrapolar (BodyStat 1500), com os pacientes de bexiga vazia, sem presença de edema ou distúrbio hidroeletrolítico.

A avaliação bioquímica foi realizada no início e ao final do protocolo de suplementação. Foram avaliados hemograma (série branca), Contagem total de linfócitos (CTL), proteínas totais, albumina, transferrina, proteína C reativa e cortisolemia. As amostras de sangue venoso foram coletadas após jejum de 12 horas e analisadas pelo laboratório de análises clínicas do HC/UFG.

Capacidade funcional e qualidade de vida

A capacidade funcional dos indivíduos foi avaliada por meio da escala de desempenho de Karnofsky (KPS) (19). A qualidade de vida dos pacientes foi medida pelo questionário EORTC (*The European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) QLQ-C30 versão 3.0, que foi preenchido no tempo zero e ao final do protocolo de suplementação, pela pesquisadora responsável e conforme relato do paciente. Após o preenchimento, os escores da capacidade funcional, sintomas e saúde global foram calculados de acordo com as recomendações do manual da EORTC (24).

Análise estatística

O banco de dados foi elaborado no *software* Microsoft Excel (Versão 2007) e transcrito para o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS, Chicago, IL versão 17.0). Na análise foi empregada estatística descritiva, com variáveis expressas em média e desvio padrão, frequências absolutas e relativas.

Utilizou-se o teste de *Shapiro-Wilk* para avaliar a normalidade das variáveis numéricas. Para a comparação entre grupos (P e S) foi utilizado o teste de *Mann-Whitney* (amostras independentes) e para as comparações do tipo antes e depois se utilizou o teste de *Wilcoxon*. Foi utilizado nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Dos 30 pacientes que consentiram sua participação no estudo, 21 indivíduos completaram as duas semanas do protocolo de suplementação. Dentre os nove pacientes excluídos do ensaio clínico, dois foram a óbito, quatro não aderiram ao consumo das cápsulas e três não retornaram para reavaliação.

A amostra final (n=21) foi composta por cinco mulheres e 16 homens. Dentre estes, 10 tinham neoplasia de estômago, três de esôfago, cinco de vias biliares e três de pâncreas. A distribuição dos pacientes por tipo de neoplasia, grupo de tratamento e gênero se encontra na Tabela 1. As características sociodemográficas e o tempo de diagnóstico dos participantes do estudo estão descritos na Tabela 2. Durante o estudo não foram relatadas reações adversas ou sintomatologia relacionada ao uso das cápsulas de placebo ou suplemento pelos pacientes.

Com relação à normalidade das variáveis, não exibiram comportamento normal para o grupo placebo: KPS (antes e depois do tratamento), escala de capacidade funcional e sintomas (antes do tratamento). Para o grupo suplemento, não apresentaram normalidade as variáveis %GC (após tratamento), peso gordo (antes do tratamento), CTL (antes e depois do tratamento).

A amostra total (n=21) relatou média de peso anterior ao diagnóstico de $65 \pm 14,8$ kg, que, quando comparada ao peso apresentado no início do estudo, aponta para uma perda ponderal média de $17 \pm 5,9\%$, considerada grave. A média de IMC da amostra foi de $20,5 \pm 3,4$ kg/m², sendo que, segundo a

classificação do IMC por faixa etária (adultos e idosos) 57,1% da amostra apresentou baixo peso, 33,3% eutrofia e 9,6% sobrepeso.

A média de perda de peso do grupo P após 14 dias de suplementação foi de $-0,4 \pm 2,7$ kg, com amplitude de -4,1 a +3,2 kg, e a média de ganho de peso do grupo S foi de $0,07 \pm 1,4$ kg, com amplitude de -3,4 a +1,2 kg, sem significância estatística. Porém, observou-se que no grupo P, 70% dos pacientes perderam peso, 10% mantiveram e 20% ganharam; enquanto no grupo S, 72% dos indivíduos ganharam e 27% perderam massa corporal. Ao comparar os grupos experimentais (Grupo P, n=10) e (Grupo S, n=11) não se verificou diferenças estatisticamente significantes para as demais variáveis antropométricas e da composição corporal, conforme mostra a Tabela 3.

Além da perda ponderal grave, a amostra total (n=21) apresentou leve depleção protéica e imunológica, com uma média de níveis séricos de proteínas totais ao início do estudo de $5,9 \pm 1,1$ g/dL, níveis séricos de albumina de $3,4 \pm 0,6$ g/dL e média da CTL de $1717,2 \pm 889,8$ cel/mm³. Todos os pacientes da amostra apresentaram resposta inflamatória de fase aguda, com média dos níveis séricos de transferrina diminuídos ($170,8 \pm 77,6$ mg/dL) e média dos níveis séricos de proteína C reativa aumentados ($21,7 \pm 14,9$ mg/dL), quando comparados aos valores de referência.

Comparando-se os grupos P e S entre si, os níveis de PCR do grupo S ao final do estudo são significantemente menores (p=0,006) em comparação ao grupo P, indicando possível atenuação da atividade inflamatória naquele grupo (Tabela 3).

A análise dos dados intragrupos, após os 14 dias de suplementação, mostra que houve uma redução significativa dos níveis séricos de proteínas totais ($p=0,005$) e albumina ($p=0,011$) para o grupo P, o que traduz-se por déficit protéico; aumento dos níveis de PCR ($p=0,005$), bem como uma redução da CTL ($p=0,037$). Para o grupo S, verificou-se que os níveis séricos de transferrina do grupo S aumentaram significativamente ($p=0,010$), bem como houve redução dos níveis de PCR ($p=0,033$) e cortisol ($p=0,020$) dados que apontam para atenuação da resposta inflamatória de fase aguda e estresse metabólico entre os pacientes.

Com relação à capacidade funcional, considerando os 21 pacientes incluídos na amostra, os mesmos apresentaram um escore médio na escala de desempenho de Karnofsky de $54,2 \pm 14,6$, o que indica que estes indivíduos requeriam ajuda frequente para realização de suas atividades diárias e tratamento médico especializado. Quanto à qualidade de vida, a amostra apresentou escores ao início do estudo de $66,3 \pm 15,9$ para as questões relacionadas ao *status* funcional; escore de $23,5 \pm 10,6$ para as questões envolvendo sintomas e $58,8 \pm 22,4$ para as questões envolvendo a saúde global.

Não houve diferença estatisticamente significativa na capacidade funcional segundo a escala de Karnofsky comparando-se os grupos de tratamento (análise intergrupos); porém, considerando-se a análise após a suplementação, houve aumento significativo ($p=0,020$) para esta escala no grupo S, indicando melhora da capacidade funcional. Este achado sugere

melhora da capacidade de realização das atividades diárias, menor dependência de terceiros e menor necessidade de cuidados médicos frequentes. Com relação à qualidade de vida, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes para os escores analisados (*Status* funcional, Sintomas e Saúde global), conforme mostra a Tabela 4.

DISCUSSÃO

Este estudo avaliou como desfecho principal o efeito dos ácidos graxos ω -3 sobre o peso, composição corporal e *status* bioquímico de pacientes com câncer gastrointestinal, e como desfecho secundário o efeito sobre a capacidade funcional e qualidade de vida dos mesmos. Uma visão geral do trabalho demonstra que, com o consumo do óleo de peixe e linhaça, rico em ω -3, foram notados alguns benefícios relevantes para os pacientes oncológicos com caquexia, em especial em parâmetros bioquímicos que são modificados em curto prazo de tempo.

Houve redução dos níveis de transferrina, proteína C reativa e cortisol, resultados que sugerem que os ácidos graxos ω -3 foram capazes de atenuar a resposta inflamatória e catabolismo dos pacientes oncológicos. Também foi encontrada melhora da capacidade funcional aferida pela escala de desempenho de Karnofsky, indicando menor dependência de terceiros na realização de atividades diárias e menor necessidade de cuidados médicos intensivos pelos pacientes.

A média da perda de peso anterior à doença da amostra avaliada foi semelhante a outros estudos, como o de Barber et al. (25), que encontraram uma média de perda ponderal de 11,8% para o grupo não tratado e 17,9% para o grupo que recebeu óleo de peixe, e como o de Gogos et al. (26), que encontrou 13,3% para o grupo suplemento e 14,6% para o grupo placebo. Estes achados apontam que o paciente oncológico exibe uma perda de peso grave, comumente associada à alteração da composição corporal, perda de massa magra, com consequente redução da capacidade funcional e qualidade de vida.

Com relação à média do IMC inicial dos 21 pacientes, este dado é semelhante à maioria dos estudos encontrados na literatura: Fearon et al. (15) (IMC=21,9 ± 0,4 kg/m²), Fearon et al. (16) (IMC= 20,9 kg/m²), Person et al. (27) (IMC=21,3 ± 4,4 kg/m²), Nakamura et al. (28) (IMC=19,0 ± 8,0 kg/m²), Moses et al. (29) (IMC=20,0 kg/m²) e Burns et al. (14) (IMC= 21,0 kg/m²).

Apesar de não encontradas diferenças estatísticas significantes para o peso, constatou-se que neste estudo o consumo do suplemento foi capaz de estabilizar a perda ponderal, enquanto o grupo que recebeu placebo continuou com a redução progressiva da massa corporal. A estabilização da perda de peso dos pacientes verificada nesse trabalho também foi observada por Burns et al. (14) em indivíduos com tumores sólidos generalizados, consumindo 7,7 g de EPA + 2,8 g de DHA em cápsulas por um a dois meses e por Fearon et al. (15) utilizando suplemento enriquecido com EPA e antioxidantes por 8 semanas em pacientes com neoplasia pancreática. Entretanto, Barber et al. (25) e Barber

et al. (30) encontraram ganho de peso significativo em três a sete semanas de suplementação, utilizando dosagens de 2g de EPA/dia. Ressalta-se que apenas o último estudo apresentou grupo controle e que a dosagem e o tempo de suplementação foram superiores ao do presente estudo. Em outro trabalho randomizado e duplo-cego de Fearon et al. (16), que forneciam 2 g de EPA/dia para pacientes com tumores generalizados, não foram encontradas diferenças significantes no peso e massa magra, resultado que pode ser atribuído ao perfil heterogêneo de tipo e estágio de neoplasia dos pacientes.

Sugere-se que o ω -3 foi capaz de atenuar a resposta de fase aguda e estresse metabólico dos pacientes, o que se traduz pela redução nos níveis de transferrina, PCR e cortisol no grupo que recebeu o óleo de peixe. Corroborando com estes achados, Barber et al. (25) e Barber et al. (30) encontraram aumento da produção de proteínas de fase agudas negativas (albumina, pré-albumina e transferrina) e redução da cortisolemia. Fearon et al. (16) não encontraram diferenças nos níveis séricos de albumina entre os grupos placebo, 2g/dia EPA e 4g/dia EPA.

Houve redução significativa da reserva imunológica celular do grupo P, avaliada pela CTL, bem como tendência a aumento ($p=0,062$) do mesmo parâmetro para o grupo S. Este achado pode indicar um possível efeito do suplemento sobre o *status* imunológico do paciente oncológico, inibindo a imunossupressão característica da caquexia. Gogos et al. (26), encontraram efeitos positivos da suplementação de 18g/dia de ω -3 + 200 mg de vitamina E sobre a imunidade celular de pacientes com neoplasias generalizadas.

Ressalta-se a elevada dosagem utilizada neste estudo, bem como a diversidade de quadros clínicos dos pacientes incluídos na amostra. Nakamura et al. (28), fornecendo 1000mL/dia de suplemento enriquecido com ω -3, por cinco dias, para pacientes oncológicos pré-cirúrgicos, encontraram melhora da resposta imunológica pré e pós operatória no grupo suplementado, bem como diminuição de complicações pós cirúrgicas.

Com relação à escala de desempenho de Karnofsky (KPS), neste estudo foi verificado um aumento significativo da mesma, indicando maior capacidade funcional para o grupo que recebeu óleo de peixe e linhaça. Achados semelhantes foram encontrados por Barber et al. (25) e Gogos et al. (26) que encontraram média de KPS de $51,0 \pm 3,0$ para o grupo placebo e $54,0 \pm 2,0$ para o grupo suplemento. Tais resultados discordaram dos obtidos por Bruera et al. (13), que não encontraram diferenças significativas no KPS.

Barber et al. (25), Barber et al. (30), Burns et al. (14), Fearon et al (15), Fearon et al. (16) e Persson et al. (27) encontraram diferenças significantes nos escores de aferição da qualidade de vida de pacientes suplementados com ω -3, com incremento principalmente no apetite e na redução de sintomas. Os melhores escores são encontrados em indivíduos que sofreram ganho de peso e aumento de massa magra. Em discordância com os achados da literatura, este estudo não encontrou diferenças significativas nos escores de avaliação de sintomas, como cansaço, fraqueza, queixas álgicas, bem como diferenças na saúde global dos pacientes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A caquexia é uma síndrome de grande relevância clínica e é um importante preditor de mortalidade, contribuindo também para redução da qualidade de vida nos estágios avançados do câncer. Tendo em vista que o tratamento nutricional e medicamentoso convencional apresenta baixa efetividade no manejo da caquexia, a suplementação de ácidos graxos ω -3 parece atuar como coadjuvante no tratamento desta síndrome, de maneira efetiva.

Os estudos encontrados na literatura ainda são controversos, e somente dão suporte ao uso da suplementação para pacientes com câncer do trato digestivo alto, com doença avançada. O presente estudo encontrou resultados que dão suporte ao uso da suplementação de ácidos graxos ω -3 em oncologia. No entanto, são necessárias maiores investigações associando os ω -3 a outras estratégias terapêuticas, nutricionais ou medicamentosas, avaliando a eficácia dos mesmos em diferentes tipos e estágios do câncer, em diferentes dosagens, por um tempo mínimo de suplementação de quatro semanas, para que se obtenha benefício efetivo sobre o peso e composição corporal, parâmetros que se modificam em mais longo prazo. Também deve ser avaliada a tolerância e aceitação dos pacientes à suplementação dos ácidos graxos ômega-3 via cápsulas por longos períodos.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à equipe de cirurgia oncológica, na pessoa da Dra. Fátima Mrué pelo incentivo e colaboração no estudo; à Nut. Ms. Ana Paula Rodrigues, pela colaboração nas análises estatísticas ; à Prof. Dra. Juliana da Cunha, pelas sugestões e à Vital Atman Ltda., na pessoa do Sr. Flávio Vera, pelo apoio à pesquisa e patrocínio.

Declaramos não haver conflitos éticos e de interesse relacionados à esta pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. Morley JE, Thomas DR, Wilson MMG. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83(4): 735-43.
2. Dewey A, Baughan DA, Dean C, Higgins B, Johnson I. Eicosapentaenoic acid (EPA an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 24(1):1-33.
3. Fox KM, Brooks JM, Shravanthi RG, Markus R, Chiou CF. Estimation of Cachexia among Cancer Patients Based on Four Definitions. *J Oncol.* 2009; 1(1):1-7.

4. Harle L, Brown T, laheru D, Dobs AS. Omega-3 fatty acids for the treatment of cancer cachexia: issues in designing clinical trials. *J Alter Compl Med.* 2005; 11(6):1039-46.
5. Heber D, Tchekmedyian NS. Cancer anorexia and cachexia. In: Heber D, editor. *Nutritional Oncology.* London: Elservier; 2006. p.645-59.
6. Garófolo A, Petrilli AS. Balanço entre ácidos graxos ômega-3 e 6 na resposta inflamatória em pacientes com câncer e caquexia. *Rev Nutr.* 2006; 19(5):611-21.
7. Schattner MS, Shike M. Suporte nutricional do paciente com câncer. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B et al, editores. *Nutrição moderna na saúde e na doença.* São Paulo: Manole; 2009. p.1382-407.
8. Haeling SV; Anker SD. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *J Cach Sarc Mus.* Berlin, 2010; 1(1):1-5.
9. Baracos VE, Mazurak VC, Ma DW. n-3 polyunsaturated fatty acids throughout the cancer trajectory: influence on disease incidence, progression, response to therapy and cancer-associated cachexia. *Nutr Res Rev.* 2004; 17:177-92.

10. Berquin IM, Edwards IJ, Chen YQ. Multi-targeted therapy of cancer by omega-3 fatty acids. *Cancer letters*. 2008; 269(2):363-77.
11. Giacosa A, Rondanelli M. Fish oil and treatment of cancer cachexia. *Genes Nutr*. 2008; 3(1):25-8.
12. Colomer R, Moreno-Nogueira JM, García-Luna PP, García-Peris P, García-de-Lorenzo A, Zarazaga A et al. n-3 fatty acids, cancer and cachexia: a systematic review of literature. *Brit J Nutr*. 2007; 97(5):823-31.
13. Bruera E, Strasser F, Palmer JL, Willey J, Calder K, Amyotte G, et al. Effect of fish oil on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and anorexia/cachexia: a doubleblind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol*. 2003; 21(1):129-34.
14. Burns CP, Halabi S, Clamon G, Kaplan E, Hohl RJ, Atkins JN, et al. Phase II Study of High-Dose fish oil capsules for patients with cancer-related cachexia. *Cancer*. 2004;101(2):370-8.
15. Fearon KCH, von Meyndfeldt MF, Moses AGW, van Geenen R, Roy A, Gouma DJ, et al. Effect of a protein and energy dense n-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. *Gut*. 2003; 52(10):1479–86.

16. Fearon KCH, Barber MD, Moses AGW, Ahmedzai SH, Tayllor GS, Tisdale MJ et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized study of eicosapentaenoic acid diester in patients with cancer cachexia. *J Clin Oncol*. 2006; 24(21):3401-7.
17. Wigmore SJ, Ross JA, Falconer JS, Plester CE, Tisdale MJ, Carter DC, Fearon KCH. The effect of polyunsaturated fatty acids on the progress of cachexia in patients with pancreatic cancer. *Nutrition*. 1996; 12 Suppl :S27–30.
18. Agency for Healthcare Research and Quality. Effects of Omega-3 Fatty Acids on Cancer. Summary: Evidence Report/Technology Assessment. n. 113. Rockville, MD. 2005.
19. Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver IG, Burchenal JH. The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. *Cancer*. 1948; 1:634-56.
20. Campos PRB. Acidólise enzimática de óleo de soja para obtenção de triacilgliceróis estruturados funcionais [dissertação]. Bragança Paulista: Universidade São Francisco; 2010.

21. World Health Organization (WHO). Physical status: the use and interpretation of antropometry (WHO Thechnical Report Series 854). Geneva, 1995. 452p.

22. World Health Organization. Defining the problem of overweight and obesity. In: World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a Who Consultation. Geneva; 2000. p. 241-3. (WHO Technical Report Series, 894)

23. Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. Primary Care. 1994; 21:55-67.

24. Aaronson, NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez, NJ 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 Nat Can Inst. 1993; 85:365-76.

25. Barber MD, Ross JA, Voss AC, Tisdale MJ, Fearon KCH. The effect of an oral nutritional supplement enriched with fish oil on weight loss in patients with pancreatic cancer. Brit J Can. 1999; 81(1):80–6.

26. Gogos CA, Ginopoulos P, Salsa B, Apostolidou E, Zoumbos NC, Kalfarentzos F. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids plus vitamin E

restore immunodeficiency and prolong survival for severely ill patients with generalized malignancy. A randomized control trial. *Cancer*. 1998; 82(2):395-401.

27. Persson C, Glimelius B, Ronnelid J, Nygren P. Impact of fish oil and melatonin on cachexia in patients with advanced gastrointestinal cancer: a randomized pilot study. *Nutrition*. 2005; 21(2):170-8.

28. Nakamura K, Kariyazono H, Komokata T, Hamada N, Sakata R, Yamada K. Influence of preoperative administration of ω -3 fatty acid enriched supplement on inflammatory and immune responses in patients undergoing major surgery for cancer. *Nutrition*. 2005; 21(6):639-649.

29. Moses AWG, Slater C, Preston T, Barber MD, Fearon KCH. Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with n-3 fatty acids. *Brit J Can*. 2004; 90:996-1002.

30. Barber MD, Fearon KCH, Tisdale MJ, McMillan DC, Ross JA. Effect of a fish oil-enriched nutritional supplement on metabolic mediators in patients with pancreatic cancer cachexia. *Nutr Canc*. 2001; 40(2):118–24.

Tabela 1: Distribuição dos pacientes incluídos no estudo, por tipo de neoplasia, grupo de tratamento e gênero. Goiânia, Goiás, 2011.

Neoplasia Tipo (n)	Grupo de tratamento Tipo (n)	Masculino (n)	Feminino (n)
Estômago (10)	Placebo (5)	8	2
	Suplemento (5)		
Esôfago (3)	Placebo (n=2)	3	0
	Suplemento (n=1)		
Vias Biliares (5)	Placebo (n=2)	3	2
	Suplemento (n=3)		
Pâncreas (3)	Placebo (n=1)	2	1
	Suplemento (n=2)		
TOTAL (21)	Placebo (n=10)	6	5
	Suplemento (n=11)		

Tabela 2: Características sociodemográficas e tempo de diagnóstico de pacientes atendidos no serviço de oncologia cirúrgica do Hospital das Clínicas. Goiânia, Goiás, 2011.

Variável	Amostra total (n=21) Média ± DP	Placebo (n=10) Média ± DP	Suplemento (n=11) Média ± DP
Idade (anos)	66,4 ± 11,4	66,3 ± 11,7	66,6 ± 12,6
Escolaridade (anos de estudo)	2,4 ± 2,0	2,4 ± 1,8	2,4 ± 2,4
Renda per capita (dólares)	269,80 ± 144,10	325,41 ± 139,31	219,54 ± 155,28*
Tempo de diagnóstico (dias)	44 ± 34	39 ± 46	49 ± 14

*Diferença significativa entre as médias de renda per capita entre grupo P e S. p=0,048

Tabela 3: Variáveis antropométricas e bioquímicas de pacientes portadores de câncer gastrointestinal, por grupo de tratamento, ao início e ao final do protocolo de suplementação. Goiânia, Goiás, 2011.

Variável	Grupo P			Grupo S		
	Antes	Depois	p*	Antes	Depois	p*
Peso (Kg)	62,9 ± 15,5	62,5 ± 16,9	0,441	49,2 ± 10,1	49,3 ± 10,6	0,721
IMC (Kg/m ²)	21,7 ± 4,1	21,5 ± 4,4	0,374	19,4 ± 2,4	19,4 ± 2,4	0,790
GC (%)	28,4 ± 8,6	27,9 ± 8,6	0,475	30,8 ± 9,9	32,2 ± 9,0	0,414
MM (%)	71,5 ± 8,6	72,6 ± 9,0	0,398	69,2 ± 9,9	68,2 ± 8,0	0,722
TMB (Kcal/dia)	1390 ± 394,4	1405 ± 437	0,959	1155,8 ± 232,1	1155 ± 263,2	0,894
CTL (cel/mm ³)	1857,0 ± 607,6	1405,8 ± 441,2	0,037	1590,1 ± 1101,7	1871,1 ± 1168,7	0,062
PT (g/dL)	6,2 ± 1,0	5,7 ± 0,9	0,005	5,7 ± 1,2	5,9 ± 1,1	0,265
Albumina (g/dL)	3,5 ± 0,5	3,2 ± 0,6	0,011	3,3 ± 0,7	3,4 ± 0,6	0,798
Transf (g/dL)	191,4 ± 92,7	174,32 ± 89,2	0,203	163,7 ± 62,4	193,6 ± 82,4	0,010
PCR (g/dL)	19,7 ± 13,0	28,4 ± 9,3 ^a	0,005	23,6 ± 16,8	17,4 ± 11,0 ^b	0,033
Cortisol (g/dL)	15,4 ± 5,1	16,2 ± 4,8	0,241	19,9 ± 4,7	15,9 ± 4,2	0,020

* Teste de Wilcoxon

IMC= Índice de massa corporal; GC= Gordura corporal; MM= Massa magra; TMB= Taxa metabólica basal;

CTL= Contagem total de linfócitos; PT= Proteínas totais; Transf= Transferrina; PCR= Proteína C Reativa;

^{a,b}= Diferença significativa de PCR entre grupo P e S após o tratamento (p=0,006) (Teste de Mann-Whitney);

Tabela 4: Escores de capacidade funcional e qualidade de vida de pacientes portadores de câncer gastrointestinal, por grupo de tratamento, ao início e ao final do protocolo de suplementação. Goiânia, Goiás, 2011.

Variável	Grupo P			Grupo S		
	Antes	Depois	p*	Antes	Depois	p*
Escala de <i>Karnofsky</i>	58,0 ± 16,2	57,0 ± 15,6	0,564	50,9 ± 13,0	57,2 ± 15,5	0,020
Status funcional	66,8 ± 18,0	60,8 ± 26,4	0,314	65,6 ± 13,7	69,2 ± 21,0	0,266
Sintomas	23,1 ± 11,7	28,7 ± 15,6	0,201	25,64 ± 11,0	18,6 ± 9,3	0,075
Saúde global	55,8 ± 18,0	55,8 ± 30,6	0,952	56,1 ± 31,4	62,9 ± 24,8	0,256

* Teste de Wilcoxon

APÊNDICES

APÊNDICE A

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Bom dia/ Boa tarde. Você está sendo convidado a participar, como voluntário, da pesquisa “ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA-3 E ESTADO NUTRICIONAL DE PACIENTES COM CÂNCER GASTROINTESTINAL AVANÇADO”. Meu nome é Débora Caldas Marques, sou nutricionista formada a 4 anos e estou trabalhando numa pesquisa de mestrado sobre a influência dos ácidos graxos ômega 3, que são um tipo de gordura encontrada no óleo de peixe e linhaça, sobre o estado nutricional, avaliando o peso, massa muscular, proteínas do sangue, em pacientes com câncer. Após receber os esclarecimentos e as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa, você não será penalizado (a) de forma alguma, e você tem todo o direito de não querer participar ou abandonar a pesquisa em qualquer momento, mesmo que tenha assinado este documento.

Em caso de dúvida sobre a pesquisa, você poderá ligar a cobrar para as pesquisadoras responsáveis: Dra. Débora Marques (8147-8114), Dra. Maria Luiza (9915-3930) e Dra. Fátima Mrué (8420-9818). Em caso de dúvidas sobre os seus direitos como participante nesta pesquisa, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas, no telefone: 3269 8338 ou 32698426

INFORMAÇÕES IMPORTANTES QUE VOCÊ PRECISA SABER SOBRE A PESQUISA

A pesquisa “ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA-3 E ESTADO NUTRICIONAL DE PACIENTES COM CÂNCER GASTROINTESTINAL AVANÇADO” terá duração de 14 dias, e caso você concorde em participar, terá que responder perguntas de um questionário, com duração aproximada de 30 minutos, no início da pesquisa. Além disto, você deverá tomar diariamente, durante 14 dias, sete cápsulas do suplemento de óleo de peixe e linhaça, sendo 4 cápsulas pela manhã, e 3 cápsulas à tarde. É importante lembrar que este suplemento não substitui a dieta nutricional normal, portanto, você, aceitando ou não participar da pesquisa, você deverá continuar a se alimentar de forma adequada a seu caso, independente da pesquisa.

Você também deverá receber um exame físico e um exame de sangue no início e no final dos 14 dias de duração da pesquisa. Mediremos seu peso, sua altura e faremos um exame chamado bioimpedância, que através da colocação de “adesivos” colados na pele da mão e do pé, mostra a quantidade de gordura, músculo e água que temos no corpo. Nenhuma avaliação lhe causará dor, e o desconforto máximo que poderá ocorrer é o do incômodo da retirada de sangue para exame. Por se tratar de um óleo, há a possibilidade de ocorrer vômitos ou diarreia com o uso do suplemento. O resultado esperado com o consumo deste suplemento é que ele diminua a sua perda de peso, melhore a sua defesa/resistência a outras doenças e melhore a sua qualidade de vida, além de melhorar sua capacidade de realizar as atividades do dia a dia.

Como se trata de um estudo experimental, faremos um controle com o uso de placebo, ou seja, uma substância que não é capaz de gerar os efeitos esperados como o suplemento. Você deve estar ciente de que pode ser sorteado para receber o suplemento ou o placebo. Eu e você não saberemos, durante o desenvolvimento do estudo, se você estará consumindo o suplemento ou o placebo, para não influenciar nos resultados. Ao final do estudo, se desejar, você poderá saber se estava consumindo o suplemento ou o placebo.

Todos os dados que serão coletados são confidenciais, isto é, não serão mostrados a ninguém. As informações serão utilizadas apenas para o estudo, sem que seu nome seja divulgado em nenhum momento. A qualquer momento, você poderá ter acesso aos seus resultados na pesquisa.

Sua participação neste trabalho é voluntária, ou seja, você não receberá nenhum apoio em dinheiro, mas também não terá nenhum custo com o suplemento e nem com os exames que serão realizados. Você pode escolher não participar ou ainda pode abandonar a pesquisa a qualquer momento, mesmo que você tenha assinado este papel, sem que isto traga qualquer prejuízo a você ou a seu tratamento no hospital. Você poderá ainda requerer indenização em caso de ocorrer algum dano a você que esteja relacionado à sua participação na pesquisa.

Você poderá a qualquer momento ligar e cobrar para mim, que sou a pesquisadora responsável pelo estudo, para tirar dúvidas ou fazer solicitações relacionadas à pesquisa.

Muito obrigada, agradeço desde já a sua atenção e colaboração.

Atenciosamente,

Débora Caldas Marques
RG: 10.217-491

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO DA PESQUISA

Eu, _____, RG/ CPF/ n.º de prontuário/ n.º de matrícula _____, abaixo assinado, concordo em participar do estudo _____, como sujeito. Fui devidamente informado(a) e esclarecido(a) pelo pesquisador(a) _____ sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento, se for o caso).

Local e data: _____

Assinatura Dactiloscópica:



Nome e Assinatura do sujeito: _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimento sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar.

Testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome: _____ Assinatura: _____

Nome: _____ Assinatura: _____

Coordenador da pesquisa: Débora Caldas Marques

Fone: (9090) 3639-8388 ou (9090) 8147-8114

APÊNDICE B

Mapa diário de monitoramento do consumo de cápsulas e intercorrências

Paciente: _____

Data	Tomada 1 (nº de cápsulas consumidas)	Tomada 2 (nº de cápsulas consumidas)	Se não consumiu todas as cápsulas, por que?	Houve algum problema neste dia?	Assinatura do responsável

APÊNDICE C

Anamnese

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
MESTRADO EM NUTRIÇÃO E SAÚDE**

Pesquisa: Suplementação de ácidos graxos ômega- 3 e estado nutricional de pacientes com câncer gastrointestinal avançado.

Questionário socioeconômico demográfico e de saúde

Entrevistador: _____
Tratamento: (1) (2)

Dados pessoais	
Entrevistador (a): _____ 1- Débora 2- Juliany 3- Thalita 4- Heloísa 5- Mayana 6- Camila 7- Valéria	Entr ____
Data: ____/____/____	Data ____ _
Nome do paciente: _____	Nome ____ _
Nº do prontuário: _____	NPront ____ _
Sexo: () M-1 () F-2	Sexo ____
Data de nascimento: ____/____/____	DN ____ _
Idade: ____ anos	Idade ____ _
RG: _____	RG ____ _
Profissão: _____	Profis _____
Escolaridade (anos de estudo?): _____	Escol _____
Endereço: _____	End _____
Nome do acompanhante: _____	Nomeac _____
Idade do acompanhante: _____	Idadeac ____ _

Telefone: _____	Tel _____
Dados socioeconômicos	
Escolaridade acompanhante (anos de estudo?): _____	Escolac _____
Renda familiar (em R\$): _____	Renda _____, ____
Nº de pessoas que vivem na casa: _____	N_pessoas ____
Recebe auxílio ou bolsa? () Não -0 () Sim -1	Bolsa ____
Se sim, qual? _____	Tipo_bolsa _____
Valor da bolsa: _____	Vbolsa _____, ____
Dados de saúde	
Tipo de câncer: () 1- CA estômago () 2- CA esôfago () 3- CA vias biliares () 4- CA pâncreas	Tipo_CA ____
Tempo de diagnóstico do câncer (em dias): _____ dias	Tempo_diag ____
Já teve outro tipo de câncer? () 0- Não () 1- Sim Qual? _____	Outro_CA ____ Tipo_CA_2 _____

Medicamentos em uso (Perguntar ao paciente, conferir com o prontuário e perguntar à equipe do ambulatório de oncologia/hospital)				
Nome do medicamento	Princípio ativo	Indicação	Dose administrada	Med _____
				Med _____
				Med _____
				Med _____
				Med _____
				Med _____
				Med _____

				Med _____
				Med _____
				Med _____
				Med _____

Exames bioquímicos				
Exames	Data:	Resultados 1 (Inicial)	Data:	Resultados 2 (Final)
Glicemia de Jejum		GJ_1 _ _ _ _		GJ_2 _ _ _ _
Glicemia pós-prandial		GPP_1 _ _ _ _		GPP_2 _ _ _ _
Hb Glicosilada		Hba1c_1 _ _ _		Hba1c_2 _ _ _
Uréia		Ureia_1 _ _ _ _		Ureia_2 _ _ _ _
Creatinina		Creat_1 _ _ _ _		Creat_2 _ _ _ _
Ácido Úrico		Ac_urico_1 _ _ _ _		Ac_urico_2 _ _ _ _
Colesterol total		CTotal_1 _ _ _ _		CTotal_2 _ _ _ _
HDL		HDL_1 _ _ _ _		HDL_2 _ _ _ _
LDL		LDL_1 _ _ _ _		LDL_2 _ _ _ _
VLDL		VLDL_1 _ _ _ _		VLDL_2 _ _ _ _
Triglicérides		TG_1 _ _ _ _		TG_2 _ _ _ _
Hemácias		Hem_1 _ _ _ _ _		Hem_2 _ _ _ _ _
Hematócrito		Ht_1 _ _ _		Ht_2 _ _ _
Hemoglobina		Hb_1 _ _ _ , _		Hb_2 _ _ _ , _
Leucócitos		Leuc_1 _ _ _ _ _		Leuc_2 _ _ _ _ _
Linfócitos		Linf_1 _ _ _ _ _		Linf_2 _ _ _ _ _
Monócitos		Monoc_1 _ _ _ _ _		Monoc_2 _ _ _ _
Basófilos		Basof_1 _ _ _ _ _		Basof_2 _ _ _ _ _

Eosinófilos		Eosin_1 _ _ _ _ _		Eosin_2 _ _ _ _ _
Neutrófilos		Neutr_1 _ _ _ _ _		Neutr_2 _ _ _ _ _
Plaquetas		Plaq_1 _ _ _ _ _		Plaq_2 _ _ _ _ _
Proteínas totais		PTotal_1 _ _ _ _		PTotal_2 _ _ _ _
Albumina		Alb_1 _ _ _		Alb_2 _ _ _
Transferrina		Transf_1 _ _ _ _		Transf_2 _ _ _ _
Globulina		Glob_1 _ _ _ _		Glob_2 _ _ _ _
PCR		PCR_1 _ _ _ _		PCR_2 _ _ _ _
Cortisolemia		Cort_1 _ _ _ _		Cort_2 _ _ _ _

História familiar de doenças (Parentes próximos de até 2º grau)	
1- HAS () Não -0 () Sim - 1	HFHAS __
2- Diabetes () Não -0 () Sim - 1	HFDiab __
3- Obesidade () Não -0 () Sim - 1	HFObes __
4- Câncer () Não -0 () Sim - 1	HFCancer __
5 – Dislipidemia () Não -0 () Sim - 1	HFDislip __
6- Doenças do TGI () Não -0 () Sim - 1	HFD_TGI __

Estilo de vida	
Fuma? () Não -0 () Sim – 1 () Ex-fumante -3	Fumo __
Se sim, quantos cigarros dia? _____	Cigarros __ __
Idade que começou a fumar? _____	Idade_fumo __
Tempo de tabagismo (em anos) _____	Tempo_tabag __ __
Consome bebida alcoólica? () Não -0 () Sim – 1 () Ex-consumidor -3	Beb_Alcool __
Se sim, qual a frequência? () Diária -1 () 3 a 4x semana - 2 () 1 a 2x semana -3 () Esporadicamente - 4	Freq_Alcool __
Tipo bebida: () Cerveja -1 () Pinga/Cachaça - 2 () Vinho - 3 () Conhaque – 4 () Outras - 5	Tipo_Bebida __
Idade iniciou o uso de bebida alcoólica (em anos)? _____	Idade_Alcool __ __
Antes da doença realizava atividade física regular? () Não -0 () Sim - 1	AtivFis __
Se sim, qual tipo? () Caminhada -1 () Musculação - 2 () Futebol - 3 () Ginástica – 4 () Outros – 5	TipoAtivFis __
Se sim, qual a frequência? () Diária -1 () 3 a 4x semana - 2 () 1 a 2x semana -3 () Esporadicamente - 4	FreqAtivFis __

Dados antropométricos				
Medidas	M1 (Inicial)	M1 (Inicial)	M2 (Final)	M2 (Final)
Peso habitual (kg)	kg	Peso_hab __ __, __	-	-
Peso (kg)	kg	Peso_antes __ __ , __	kg	Peso_apos __ __, __
Altura (cm)	Cm	Alt __ __ __ , __	Cm	-
IMC (kg/m²)	kg/m²	IMC_antes __ __ , __	kg/m²	IMC_apos __ __ , __
% gordura	%	%gord_antes __ __, __	%	%gord_apos __ __, __
Peso gordura Corporal	kg	pesogord_antes __ __, __	kg	pesogord_apos __ __, __
% Massa magra	%	Mmagra_antes __ __, __	%	Mmagra_depois __ __, __
Peso massa magra	kg	pesomm_antes __ __, __	kg	pesomm_apos __ __, __
Total água	%	agua_antes __ __, __	%	agua_apos __ __, __
Biorresistência	Ohms	resist_antes __ __ __	Ohms	resist_apos __ __ __
TMB	Kcal/dia	TMB_antes __ __ __ __	Kcal/dia	TMB_apos __ __ __ __
VET	Kcal/dia	VET_antes __ __ __ __	Kcal/dia	VET_depois __ __ __

Observações:

ANEXOS

ANEXO 1

Escala de desempenho de karnofsky

Marcar a opção de pontuação mais adequada à condição funcional atual do paciente

Apto para atividades normais, nenhum cuidado especial é necessário	100	Normal, nenhuma queixa ou evidência de doença
	90	Capacitado para atividades normais. Pequenos sinais ou sintomas
	80	Atividades normais com esforço. Alguns sinais e sintomas de doença
Inapto para o trabalho, apto para viver em casa, e cuidar de suas necessidades. Necessidade de assistência é variável.	70	Cuidados para si, incapaz para seguir com atividades normais e trabalho ativo
	60	Requer ajuda ocasional, porém apto a cuidar de muitas de suas necessidades pessoais
	50	Requer ajuda considerável e freqüente ajuda médica especializada
Inapto para cuidar de si mesmo, requer cuidados hospitalares, doença pode estar progredindo rapidamente	40	Incapacitado, requer cuidado especial e assistência
	30	Severamente incapacitado, admissão hospitalar indicada, mas a morte não é iminente
	20	Muito doente, admissão hospitalar é necessária, necessitando de terapia e cuidados intensivos
	10	Moribundo, processo de fatalidade progredindo rapidamente
	0	Morte

ANEXO 2

Laudo técnico das análises do suplemento utilizado na pesquisa – UNICAMP

Protocolo: 0234/2010

Solicitante: RELTHY LABORATÓRIOS LTDA

Amostra: ÓLEO DE LINHAÇA + PEIXE 33/22 (LOTE: 10030207; VAL.: 26/03/2010)

DATA DA ENTRADA DA AMOSTRA: 30/03/2010

DATA DA EMISSÃO DO RELATÓRIO: 08/04/2010

Observações Gerais: N° Ordem Prod.: 1008858

Lote Cliente: N/C

Cód. Interno: 05.0146.0084

Cliente: Vital Atman

Data: 23/10/2010

RESULTADO DE ANÁLISES

1. METODOLOGIAS

- Índice de peróxido (óleos), Ácidos graxos livres, Índice de iodo (calculado), Composição em ácidos graxos AMERICAN OIL CHEMISTS' SOCIETY. Official methods and recommended practices of the American Oil Chemists' Society. 5th ed. Champaign, USA, AOCS, 2004.

2. CONDIÇÃO(ões) DA(S) ANÁLISE(S)

- Composição em ácidos graxos/AOCS 2004

Cromatógrafo Gasoso Capilar - CGC AGILENT 88850 SERIES GC SYSTEM

Coluna Capilar: DB-23 AGILENT (50% cyanopropil) - methylpolysiloxane, dimensões 60m, diâmetro interno: 0,25mm, 0,25 µm filme

Condições de operação do cromatógrafo: fluxo coluna = 1,00mL/min.; Velocidade linear = 24cm/seg; Temperatura do detector: 280°C; Temperatura do injetor: 250°C; Temperatura do forno: 110°C - 5 min.; 110 - 215°C (5°C/min), 215°C - 24 min.; Gás de arraste: Hélio; Volume injetado: 1,0 µL

3. RESULTADOS

Índice de peróxido (óleos) (meq O ₂ / kg)	1,40
Ácidos graxos livres	
- % ácidos graxos livres como ácido oléico (% ácido oléico)	0,80
Índice de iodo (calculado) (g/100g)	159,90

Composição em ácidos graxos

- C14:0	mirístico (% m/m)	0,09
- C15:0	pentadecanóico (% m/m)	0,03
- C16:0	palmitico (% m/m)	2,90
- C16:1	palmitoléico (% m/m)	0,19
- C17:0	margárico (% m/m)	0,10
- C17:1	cis-10-heptadecenoico (% m/m)	0,03
- C18:0	esteárico (% m/m)	2,82
- C18:1	oléico (% m/m)	14,46
- C18:2	linoléico (% m/m)	9,38
- C18:3	linolênico (% m/m)	28,70
- C18:4	octadecatetrenoico (% m/m)	0,29
- C20:0	araquídico (% m/m)	0,37
- C20:1	eicosenoico (% m/m)	1,13
- C20:4	araquidônico (% m/m)	1,15
- C20:5	eicosapentaenoico (EPA) (% m/m)	21,43
- C22:0	behênico (% m/m)	0,24
- C22:1	erúcico (% m/m)	0,18
- C24:0	lignocérico (% m/m)	0,11
- C22:5	docosapentaenoico (DPA) (% m/m)	2,99

Continuação	Protocolo: 0234	Data de Entrada: 30/03/2010
- C22:6	docosahexaenóico (DHA) (% m/m)	11,35
- C24:1	nervônico (% m/m)	0,30
- C 0:0	N.I. (% m/m)	3,63

4. COMENTÁRIOS

O(s) resultado(s) apresentado(s) neste relatório de análise é(são) referente(s) apenas à amostra em questão.

Este relatório só deve ser reproduzido por completo. Para reprodução parcial, é necessário autorização do laboratório.

Responsável Técnico: Dr. Renato Grimaldi - e-mail: grimaldi@fea.unicamp.br

ANEXO 3

EORTC QLQ – C30 versão 3.0

Nome: _____

Nós estamos interessados em você e sua saúde. Por favor, responda a todas as perguntas fazendo um círculo no número que melhor se aplica a você. A informação que você disser aqui é estritamente confidencial.

	Não	Um pouco	Bastante	Muito
Você tem dificuldades quando faz grandes esforços, como carregar uma sacola pesada?	1	2	3	4
Você sente dificuldade quando faz uma longa caminhada?	1	2	3	4
Você tem dificuldade quando faz uma curta caminhada?	1	2	3	4
Você tem que ficar na cama ou em uma cadeira durante o dia?	1	2	3	4
Você precisa de ajuda para se levantar, se vestir, tomar banho ou comer?	1	2	3	4
Tem sido difícil fazer suas atividades diárias?	1	2	3	4
Tem sido difícil ter momentos de diversão e lazer?	1	2	3	4
Você teve falta de ar?	1	2	3	4
Você teve dor?	1	2	3	4
Você tem precisado repousar?	1	2	3	4
Você tem tido dificuldades para dormir?	1	2	3	4
Você tem se sentido fraco?	1	2	3	4
Você tem sentido falta de apetite?	1	2	3	4
Você tem se sentido enjoado?	1	2	3	4
Você tem vomitado?	1	2	3	4
Você tem sentido prisão de ventre?	1	2	3	4

ANEXO 6

Documento de aprovação da pesquisa pelo CEP/HC/UFG



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E DO DESPORTO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
HOSPITAL DAS CLÍNICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA MÉDICA HUMANA E ANIMAL



PROTOCOLO CEPMHA/HC/UFG Nº 021/2010

Goiânia, 25/03/2010

INVESTIGADOR (A) RESPONSÁVEL: Nutricionista: Débora Caldas Marques

Orientadora: Profª. Nélida Schmid Fornés

TÍTULO: "Suplementação de ácidos graxos ômega 3 e estado nutricional de pacientes com câncer gastrointestinal avançado"

Área Temática: Grupo III

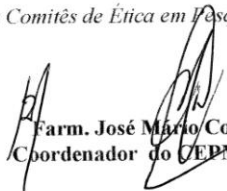
Local de realização: Hospital das Clínicas/UFG – Clínica Cirúrgica

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa Médica Humana e Animal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, analisou e aprovou o projeto de pesquisa acima referido, juntamente com os documentos apresentados e o mesmo foi considerado em acordo com os princípios éticos vigentes.

Informamos que não há necessidade de aguardar o parecer da CONEP- Comissão Nacional de Ética em Pesquisa para iniciar a pesquisa.

Após início, o pesquisador responsável deverá encaminhar ao CEPMHA/HC/UFG, relatórios semestrais do andamento da pesquisa, encerramento, conclusão(ões) e publicação(ões).

O CEPMHA/HC/UFG pode, a qualquer momento, fazer escolha aleatória de estudo em desenvolvimento para avaliação e verificação do cumprimento das normas da Resolução 196/96 (*Manual Operacional Para Comitês de Ética em Pesquisa – Item 13*)


Farm. José Mário Coelho Moraes
Coordenador do CEPMHA/HC/UFG

Pª AVENIDA, S/Nº, SETOR LESTE UNIVERSITÁRIO - CEP: 74 605-030 - FONE: 3269 8338 - FAX: 3269 8426
GOIÂNIA - GOIÁS

ANEXO 7

Informações para submissão de artigos para a Revista ALAN – *Archivos latinoamericanos de Nutrición*

Información para los Autores

ALAN

En 1950 el Instituto Nacional de Nutrición de Venezuela edita su revista Archivos Venezolanos de Nutrición la cual en 1966 es donada a la recién creada Sociedad Latinoamericana de Nutrición, SLAN, para convertirse en su órgano oficial de divulgación Archivos Latinoamericanos de Nutrición, ALAN.

ALAN acoge en sus páginas trabajos de revisión, editoriales, conferencias y simposia y trabajos científicos originales sobre temas relacionados con alimentación y nutrición, entre ellos, ciencia y tecnología de alimentos, nutrición humana y animal, bioquímica nutricional aplicada, nutrición clínica y comunitaria, educación en nutrición y microbiología de alimentos.

Todos los artículos que se publican pasan por un proceso de arbitraje externo. El Comité Editorial no se hace responsable de los conceptos emitidos en los artículos aceptados para ser publicados y se reserva el derecho de no publicar los originales que no se ajusten a los lineamientos de la revista. No se devolverán originales ni se mantendrá correspondencia sobre aquellos que no sean publicados. ALAN se reserva los derechos de reproducción de los artículos seleccionados.

ALAN se acoge a las normas de los requisitos uniformes del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas (CIDRM), también conocido como el Grupo de Vancouver. A continuación se entrega un resumen de los aspectos mas relevantes para la preparación de manuscritos que se presentan a las revistas biomédicas y se añaden algunas recomendaciones específicas para ALAN.

Requisitos para la presentación de manuscritos

Resumen de los requisitos técnicos

- Todas las partes del manuscrito estarán a doble espacio.
- Revise la secuencia: página del título, resumen y palabras clave, texto agradecimientos, referencias, cuadros (cada uno en página aparte), pies e epígrafes de las ilustraciones.
- Las ilustraciones se presentaran en forma de impresiones fotográficas sin tomar, y no deberán exceder de 203 x 254 mm.
- Incluya la autorización para reproducir material publicado con anterioridad o para usar ilustraciones en las que se pueda identificar a los sujetos humanos.

- Adjunte la transferencia de los derechos de autor y otros formularios.
- Presente el número exigido de copias impresas del artículo (ALAN exige original, 3 copias y el diskete correspondiente, en el caso de envío por correo postal).
- Para el envío por correo electrónico consulte las direcciones que aparecen en la primera contraportada de la revista.
- Guarde copias de todo lo que envíe.

Principios generales

El texto de los artículos de observación y experimentales se divide generalmente, aunque no por fuerza, en secciones que llevan estos encabezamientos: introducción, métodos, resultados y discusión. En los artículos largos puede ser necesario agregar subtítulos dentro de estas secciones, sobre todo en las de resultados y discusión, a fin de hacer más claro el contenido. Es probable que otro tipo de artículos -como los informes de casos, las revisiones y los editoriales- exijan otra estructura. Para mayor orientación, los autores deberán consultar la revista en la que pretenden publicar.

Mecanografiése el manuscrito en papel bond blanco de 216 x 280 mm. Usar doble espacio en todas las palabras del manuscrito -es decir, la portada, el resumen, el texto, los agradecimientos, las referencias, cada cuadro y los pies o epígrafes de las figuras-, así como márgenes amplios, permite que los editores, revisores y correctores corrijan el texto línea por línea y anoten observaciones y preguntas directamente en el original impreso. Si los manuscritos se presentan en formato electrónico, los archivos deben venir a doble espacio. Siempre numere las páginas.

Portada

La portada debe llevar la siguiente información:

1) El título del artículo. Los títulos concisos son más fáciles de leer que los largos y enrevesados. Sin embargo, los títulos demasiado cortos pueden omitir información importante, como el diseño del estudio (que es particularmente importante para identificar los ensayos controlados aleatorizados). Los autores deben incluir en el título toda la información que permita que la recuperación electrónica del artículo sea al mismo tiempo sensible y específica; 2) Los nombres y la afiliación institucional de los autores. Algunas revistas publican el grado académico más alto de cada autor, mientras que otras no lo hacen; 3) El nombre de los departamentos e instituciones a los que debe atribuirse el trabajo; 4) Las cláusulas de descargo de responsabilidad, si las hubiera; 5) Los autores corresponsales. Hay que anotar el nombre, dirección postal, número de teléfono y de fax y dirección de correo electrónico del autor encargado de la

correspondencia acerca del manuscrito (el “autor corresponsal”); 6) Nombre y dirección del autor a quien se dirigirán las solicitudes de separatas, o nota informativa de que los autores no las proporcionarán; 7) Procedencia del apoyo recibido en forma de subvenciones, equipo, medicamentos o todos ellos.

Autoría

Para concederle a alguien el crédito de autor, hay que basarse únicamente en su contribución esencial por lo que se refiere a los siguientes aspectos: 1) la concepción y el diseño o bien el análisis y la interpretación de los datos; 2) la redacción del artículo o la revisión crítica de una parte importante de su contenido intelectual; y 3) la aprobación final de la versión que será publicada. Las tres condiciones tendrán que cumplirse siempre. La participación que consiste meramente en conseguir financiamiento o recoger datos no justifica el crédito de autor. Tampoco basta con ejercer la supervisión general del grupo de investigación. Toda parte del artículo que sea decisiva con respecto a las conclusiones principales deberá ser responsabilidad de por lo menos uno de los autores. Los directores de revistas podrán solicitar a los autores que describan la contribución de cada uno; esa información puede ser publicada.

Resumen y palabras clave

La segunda página incluirá un resumen que no sobrepasará las 250 palabras de extensión. En él indicaran los propósitos del estudio o investigación; los procedimientos básicos (selección de los sujetos o los animales de laboratorio incluidos en el estudio; métodos de observación y análisis); los hallazgos más importantes (proporcionense datos específicos y, de ser posibles, su significación estadística), y las conclusiones principales. Hágase hincapié en los aspectos nuevos e importantes del estudio o las observaciones.

A continuación del resumen agréguese, debidamente rotuladas, de 3 a 10 palabras o frases cortas clave que ayuden a los indizadores a clasificar el artículo, las cuales se publicarán junto con el resumen. ALAN exige que todo trabajo deberá acompañarse de un Resumen en inglés con sus palabras clave, “key words”, si el trabajo original fuese en español, portugués o francés. Si el trabajo original es en inglés, el Resumen debe presentarse en español, con el título también en español e igualmente con sus palabras clave. Deberá leerse corrido no en secciones.

Introducción

Proporcione el contexto o los antecedentes del estudio, es decir, la naturaleza del problema y su importancia. Enuncie la finalidad o el objetivo de investigación específico del estudio u observaciones, o bien la hipótesis que se ha puesto a prueba; el objetivo de investigación suele expresarse con más nitidez si se formula como una pregunta. Hay que expresar con claridad los objetivos principales y secundarios y describir todo análisis de subgrupos que haya sido especificado con anterioridad. Mencione las referencias estrictamente

pertinentes y no incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.

Materiales y Métodos

Describa claramente la forma como se seleccionaron los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Identifique la edad, el sexo y otras características importantes de los sujetos. La definición y la pertinencia de la raza o el grupo étnico son ambiguos. Los autores deberán ser particularmente cuidadosos con respecto a usar estas categorías.

Identifique los métodos, los aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y los procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Proporcione referencias de los métodos acreditados, incluidos los de índole estadística (véase más adelante); dé referencias y explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos; describa los métodos nuevos o que han sido sustancialmente modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, sin olvidar nombres genéricos, dosis y vías de administración.

Los informes de ensayos clínicos aleatorizados deberán presentar información sobre todos los elementos importantes del estudio. Para mayor información sobre estos aspectos, consulte la Sección J del Título III del documento que se indica al final.

Estadística. Describa los métodos estadísticos con detalles suficientes para que el lector versado en el tema y que tenga acceso a los datos originales pueda verificar los resultados presentados. Siempre que sea posible, cuantifique los resultados y preséntelos con indicadores apropiados de error o incertidumbre de la medición (por ej., intervalos de confianza). No dependa exclusivamente de las pruebas estadísticas de comprobación de hipótesis, tales como el uso de los valores P, que no transmiten información sobre la magnitud del efecto. Analice la elegibilidad de los sujetos de experimentación. Proporcione los detalles del proceso de aleatorización. Describa los medios utilizados para enmascarar las observaciones (método ciego), indicando los resultados que dieron. Informe sobre las complicaciones del tratamiento. Especifique el número de observaciones. Mencione las pérdidas de sujetos de observación (por ej., las personas que abandonan un ensayo clínico). Siempre que sea posible, las referencias sobre el diseño del estudio y los métodos estadísticos utilizados serán de trabajos vigentes (indicando el número de las páginas), y no de los artículos originales donde se describieron por vez primera. Especifique cualquier programa de computación de uso general que se haya empleado.

Resultados

Presente los resultados siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto todos los datos de las Tablas ni de las ilustraciones; destaque o resuma tan solo las observaciones importantes.

Cualquier material adicional o complementario y los detalles técnicos pueden reunirse en un apéndice, de manera que estén accesibles pero sin interrumpir el flujo del texto; otra posibilidad es que dicho apéndice solo se publique en la versión electrónica de la revista.

Al resumir los datos en la sección de resultados, facilite los resultados numéricos no solo como derivados (por ej., porcentajes), sino también como los números absolutos a partir de los cuales se calcularon los derivados, y especifique los métodos estadísticos mediante los cuales se analizaron. Limite las Tablas y las Figuras al número necesario para explicar el argumento del artículo y evaluar los datos en que se apoya. Use gráficas en vez de cuadros subdivididos en muchas partes; no duplique los datos en las Gráficas y las Tablas. Evite el uso no técnico de términos de la estadística, tales como «al azar» (que entraña el empleo de un método de aleatorización), «normal», «significativo», «correlaciones» y «muestra».

Discusión

Haga hincapié en los aspectos nuevos e importantes del estudio y en las conclusiones que se derivan de ellos. No repita con pormenores los datos u otra información ya presentados en las secciones de introducción y de resultados. Explique en la sección de discusión el significado de los hallazgos y sus limitaciones, incluidas sus implicaciones para la investigación futura. Relacione las observaciones con otros estudios pertinentes.

En el caso de estudios experimentales, es útil empezar la discusión resumiendo brevemente los resultados principales; luego, analizar los posibles mecanismos o explicaciones de estos resultados; comparar y contrastar los resultados con otros estudios pertinentes; señalar las limitaciones del estudio; y, por último, explorar las implicaciones de los resultados para la investigación futura y para la práctica clínica.

Establezca el nexo entre las conclusiones y los objetivos del estudio, pero absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que no estén completamente respaldadas por los datos. En particular, los autores evitarán hacer afirmaciones sobre los beneficios y los costos económicos, a menos que su manuscrito incluya datos y análisis económicos adecuados. No reclame ningún tipo de precedencia ni mencione trabajos que no estén terminados. Proponga nuevas hipótesis cuando haya justificación para ello, pero identificándolas claramente como tales.

Agradecimientos

Todos los colaboradores que no satisfagan los criterios de la autoría deben mencionarse en la sección de agradecimientos. Por ejemplo, se puede agradecer la ayuda de una persona que prestó ayuda estrictamente técnica, de alguien que ayudó con la redacción o del director de departamento que solo brindó apoyo general. También debe reconocerse el apoyo económico y material.

Tablas

Mecanografíe o imprima cada tabla a doble espacio y en hoja aparte. No presente las tablas en forma de impresiones fotográficas. Numérelas consecutivamente siguiendo el orden en que se citan por primera vez en el texto, y asigne un título breve a cada una. Cada columna llevará un encabezamiento corto o abreviado. Las explicaciones irán como notas al pie y no en el encabezamiento. En las notas al pie se explicarán todas las abreviaturas no usuales empleadas en cada cuadro. Como llamadas para las notas al pie, utilídense los símbolos siguientes en la secuencia que se indica: *, ‡, †, **, ††, ‡‡.

Identifique las medidas estadísticas de variación, tales como la desviación estándar y el error estándar de la media. No trace líneas horizontales ni verticales en el interior de los cuadros. Cerciórese de que cada cuadro aparezca citado en el texto.

Al aceptar un artículo, el director podrá recomendar que las tablas suplementarias que contienen datos de respaldo importantes, pero que son muy extensas para publicarlas, queden depositadas en un servicio de archivo, como el Servicio Nacional de Publicaciones Auxiliares en los Estados Unidos, o que sean proporcionadas por los autores a quien lo solicite. En tal caso, se agregará en el texto la nota informativa necesaria. Dichos tablas se presentarán junto con el artículo para su consideración por parte de los árbitros.

Ilustraciones (figuras)

Envíe los juegos completos de figuras en el número requerido por la revista. Las figuras estarán dibujadas y fotografiadas en forma profesional; no se aceptarán los letreros trazados a mano o con máquina de escribir. En lugar de los dibujos, radiografías y otros materiales de ilustración originales, envíe impresiones fotográficas en blanco y negro, bien contrastadas, en papel satinado y que midan 127 x 173 mm, sin exceder de 203 x 254 mm. Las letras, números y símbolos serán claros y uniformes en todas las ilustraciones; tendrán, además, un tamaño suficiente para que sigan siendo legibles incluso después de la reducción necesaria para publicarlos. Los títulos y las explicaciones detalladas se incluirán en los pies o epígrafes, no sobre las propias ilustraciones. Al reverso de cada figura pegue una etiqueta de papel que lleve anotados el número de la figura, el nombre del autor y cuál es la parte superior de la misma.

Las figuras se numerarán en forma consecutiva de acuerdo con su primera mención en el texto. Si la figura ya fue publicada, se reconocerá la fuente original y se presentará la autorización por escrito que el titular de los derechos de autor concede para reproducirla. Este permiso es necesario, independientemente de quién sea el autor o la editorial; la única salvedad son los documentos considerados como de dominio público.

Unidades de medida

Las medidas de longitud, talla, peso y volumen se expresarán en unidades del sistema métrico decimal (metro, kilogramo, litro, etc.) o sus múltiples y submúltiplos.

Las temperaturas se consignarán en grados Celsius. Los valores de presión arterial se indicarán en milímetros de mercurio.

Todos los valores hemáticos y de química clínica se presentarán en unidades del sistema métrico decimal y de acuerdo con el Sistema Internacional de Unidades (SI). La redacción de la revista podrá solicitar que, antes de publicar el artículo, los autores agreguen unidades alternativas o distintas de las del SI.

Abreviaturas y símbolos

Utilice únicamente abreviaturas corrientes. Evite las abreviaturas en el título y el resumen. Cuando se emplee por primera vez una abreviatura en el texto, irá precedida del término completo, salvo si se trata de una unidad de medida común.

Referencias

Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden en que se mencionan por primera vez en el texto. En este, en los cuadros y en los pies o epígrafes de las ilustraciones, las referencias se identificarán mediante números arábigos entre paréntesis. Las referencias citadas solamente en cuadros o ilustraciones se numerarán siguiendo una secuencia que se establecerá por la primera mención que se haga en el texto de ese cuadro o esa figura en particular.

Consulte el formato que la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos usa en el Index Medicus. Abrevie los títulos de las revistas de conformidad con el estilo utilizado en dicha publicación. Consulte la List of Journals Indexed in Index Medicus [Lista de revistas indizadas en Index Medicus], que se publica anualmente. La lista se puede obtener asimismo en el sitio que la biblioteca mantiene en la World Wide Web <http://www.nlm.nih.gov/>

Las referencias a artículos que han sido aceptados pero que todavía no se publican se designarán como «en prensa» o «de próxima aparición»; los autores obtendrán por escrito el permiso para citar dichos artículos y también la verificación de que han sido aceptados para publicación.

No cite una «comunicación personal» a menos que aporte información esencial que no pueda obtenerse de una fuente pública; en ese caso, el nombre de la persona y la fecha de la comunicación aparecerán entre paréntesis en el texto.

Todas las referencias deberán presentarse de modo correcto y completo. La veracidad de la información contenida en ésta sección es responsabilidad del autor (de los autores).

EJEMPLOS

Artículos de revistas

1. Artículo estándar

Hasta seis autores:

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2002;347:284-7.

Más de seis autores:

Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. *Brain Res.* 2002;935(1-2):40-6.

2. Institución como autor

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension.* 2002;40(5):679-86.

3. No se indica el nombre del autor

21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ.* 2002;325(7357):184.

4. Suplemento de un volumen

Geraud G, Spierings EL, Keywood C. Tolerability and safety of frovatriptan with short- and long-term use for treatment of migraine and in comparison with sumatriptan. *Headache.* 2002;42 Suppl 2:S93-9.

5. Suplemento de un número

Glauser TA. Integrating clinical trial data into clinical practice. *Neurology*. 2002;58(12 Suppl 7):S6-12.

6. *Parte de un volumen*

Abend SM, Kulish N. The psychoanalytic method from an epistemological viewpoint. *Int J Psychoanal*. 2002;83(Pt 2):491-5.

7. *Parte de un número*

Ahrar K, Madoff DC, Gupta S, Wallace MJ, Price RE, Wright KC. Development of a large animal model for lung tumors. *J Vasc Interv Radiol*. 2002;13(9 Pt 1):923-8.

8. *Artículo publicado en formato electrónico antes que en versión impresa*

Yu WM, Hawley TS, Hawley RG, Qu CK. Immortalization of yolk sac-derived precursor cells. *Blood*. 2002 Nov 15;100(10):3828-31. Epub 2002 Jul 5.

Libros y otras monografías

9. *Autores individuales*

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

10. *Directores ("editores"), compiladores como autores*

Gilstrap LC 3rd, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. *Operative obstetrics*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

11. *Autor (es) y editor (es)*

Breedlove GK, Schorfheide AM. *Adolescent pregnancy*. 2nd ed. Wiecezorek RR, editor. White Plains (NY): March of Dimes Education Services; 2001.

12. *Institución (es) como autor*

Royal Adelaide Hospital; University of Adelaide, Department of Clinical Nursing. *Compendium of nursing research and practice*

development, 1999-2000. Adelaide (Australia): Adelaide University; 2001.

13. *Capítulo de libro*

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

14. *Tesis*

Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

15. *Patente*

Pagedas AC, inventor; Ancel Surgical R&D Inc., assignee. Flexible endoscopic grasping and cutting device and positioning tool assembly. United States patent US 20020103498. 2002 Aug 1.

Otros tipos de publicaciones

16. *Artículo de periódico*

Tynan T. Medical improvements lower homicide rate: study sees drop in assault rate. The Washington Post. 2002 Aug 12;Sect. A:2 (col. 4).

17. *Documentos legales*

Ley pública:
Veterans Hearing Loss Compensation Act of 2002, Pub. L. No. 107-9, 115 Stat. 11 (May 24, 2001).

Material en soporte electrónico

16. *CD-ROM*

Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

17. *Artículo de revista en Internet*

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Debido a que no existe al presente una traducción oficial al español, se transcribe a continuación por razones de espacio, solo los títulos que comprenden la versión actualizada a Octubre de 2007, de los requisitos uniformes para preparar los manuscritos que se presentan a las revistas biomédicas, redacción y edición de las publicaciones biomédicas, preparada por el International Committee of Medical Journal Editors.

UNIFORM REQUIREMENTS FOR MANUSCRIPTS SUBMITTED TO BIOMEDICAL JOURNALS: WRITING AND EDITING FOR BIOMEDICAL PUBLICATION. Updated October 2007

- I. Statement of Purpose
 - A. About the Uniform Requirements
 - B. Potential Users of the Uniform Requirements
 - C. How to Use the Uniform Requirements
- II. Ethical Considerations in the Conduct and Reporting of Research
 - A. Authorship and Contributorship
 1. Byline Author
 2. Contributors Listed in Acknowledgements
 - B. Editorship
 1. The Role of the Editor
 2. Editorial Freedom
 - C. Peer Review
 - D. Conflict of Interest
 1. Potential Conflicts of Interest Related to Individual Author's Commitments
 2. Potential Conflicts of Interest Related to Project Support
 3. Potential Conflicts of Interest Related to Commitments of Editors, Journal Staff, or Reviewers
 - E. Privacy and Confidentiality
 1. Patients and Study Participants
 2. Authors and Reviewers
 - F. Protection of Human Subjects and Animals in Research

III. Publishing and Editorial Issues Related to Publication in Biomedical Journals

- A. Obligation to Publish Negative Studies
- B. Corrections, Retractions and “Expressions of Concern”.
- C. Copyright
- D. Overlapping Publications
 - 1. Duplicate Submission
 - 2. Redundant Publication
 - 3. Acceptable Secondary Publication
 - 4. Competing Manuscripts based on the Same Study
 - a. Differences in Analysis or Interpretation
 - b. Differences in Reported Methods or Results
 - 5. Competing Manuscripts Based on the Same Database
- E. Correspondence
- F. Supplements, Theme Issues and Special Series
- G. Electronic Publishing
- H. Advertising
- I. Medical Journals and the General Media
- J. Obligation to Register Clinical Trials

IV. Manuscript Preparation and Submission

- A. Preparing a Manuscript for Submission to Biomedical Journals
 - 1. a. General Principles
 - b. Reporting Guidelines for Specific Study Designs
 - 2. Title Page
 - 3. Conflict of Interest Notification Page
 - 4. Abstract and Key Words
 - 5. Introduction
 - 6. Methods: a) Selection and Description of Participants.
 - b) Technical Information.
 - c) Statistics
 - 7. Results
 - 8. Discussion
 - 9. References.
 - a) General Considerations Related to References.
 - b) Reference Style and Format
 - 10. Tables
 - 11. Illustration (Figures)
 - 12. Legends for Illustrations (Figures)
 - 13. Units of Measurements
 - 14. Abbreviations and Symbols
- B. Sending the Manuscript to the Journal

V. References

- A. Print References Cited in this Document
- B. Other Sources of Information Related to Biomedical Journals

- VI. About the International Committee of Medical Journal Editors
- VII. Authors of the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biochemical Journals
- VIII. Use, Distribution and Translation of the Uniform Requirements
- IX. Inquires

Para una lectura completa de esta versión actualizada, los autores deben acudir al siguiente sitio <http://www.icmje.org>.