

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**PERFIL INFLAMATÓRIO/OXIDATIVO, ESTADO
NUTRICIONAL/FUNCIONAL E SUA ASSOCIAÇÃO COM O
ESTADIAMENTO TUMORAL EM PACIENTES COM CÂNCER
COLORRETAL, ATENDIDOS EM UM HOSPITAL ESCOLA DE
MACEIÓ-AL**

SAMARA BOMFIM GOMES CAMPOS

MACEIÓ

2021

SAMARA BOMFIM GOMES CAMPOS

**PERFIL INFLAMATÓRIO/OXIDATIVO, ESTADO
NUTRICIONAL/FUNCIONAL E SUA ASSOCIAÇÃO COM O
ESTADIAMENTO TUMORAL EM PACIENTES COM CÂNCER
COLORRETAL, ATENDIDOS EM UM HOSPITAL ESCOLA DE
MACEIÓ-AL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal de Alagoas como requisito parcial à para a obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador(a): **Prof(a). Dr(a). Marília Oliveira Fonseca Goulart**

Instituto de Química e Biotecnologia
Universidade Federal de Alagoas

Coorientador(a): **Prof(a). Dr(a). Fabiana Andréa Moura**

Faculdade de Nutrição
Universidade Federal de Alagoas

MACEIÓ

2 0 2 1

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

C198p Campos, Samara Bomfim Gomes.
Perfil inflamatório/oxidativo, estado nutricional/funcional e sua associação com o estadiamento tumoral em pacientes com câncer colorretal, atendidos em um hospital escola de Maceió-AL / Samara Bomfim Gomes Campos. – 2021.
112 f. : il., grafs., tabs. color.

Orientadora: Marília Oliveira Fonseca Goulart.

Co-orientadora: Fabiana Andréa Moura.

Tese (doutorado em ciências da saúde) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Maceió, 2021.

Bibliografia: f. 88-98.

Apêndices: f. 100-107.

Anexos: f. 109-112.

1. Neoplasias colorretais. 2. Avaliação nutricional. 3. Peroxidação de lipídeos. 4. Estresse oxidativo. I. Título.

CDU: 547-3-39:616.34/.35-006

Dedicado aos meus pais **Luciana e Carlos Jorge**, a minha irmã **Anne Caroline**. Dedico, ainda, a todos os pacientes, que se submeteram a coleta de dados, em todas as fases do estudo. Que este trabalho, possa contribuir para a melhoria da assistência clínica e nutricional aos pacientes oncológicos. Esse trabalho é por vocês e para vocês!

AGRADECIMENTOS

À Deus por estar presente em todos os momentos. Pela sabedoria concedida. Sua misericórdia é infinita.

Aos meus Pais Sr Jorge e Dona Luciana, sem o apoio de vocês eu jamais conseguiria chegar até aqui. Por cada ensinamento da minha mãe, que abriu mão de tantos sonhos, pelos meus. Por cada plantão, “horas-extra” do meu pai para sempre me oferecer as melhores oportunidades de educação. Vocês são a razão para tudo que faço. Deus me presenteou com os melhores pais, que eu poderia ter. Amo vocês, meus “veios”!

À minha irmã e companheira, Anne. Jornalista por vocação e profissão, que tanto me apoiou e me deu suporte em tantos momentos de angústia dessa jornada. Minha gratidão por me suportar quando eu nem mesma conseguia. Te amo minha irmã, conte sempre comigo. Obrigada por viver esse sonho comigo!

Ao meu companheiro de vida, Igor: seu apoio foi fundamental para a conclusão disso tudo. Uma das missões de sua vida (pode ter certeza), foi de me encorajar a seguir o caminho da nutrição e considere que essa está contemplada. Que o Senhor permita que eu seja tão boa em apoiar os seus sonhos, quanto você é para com os meus. Amo-te!

À minha amiga-irmã, Silvia. Presente em tantos momentos, desde a vida escolar. Que acompanhou de perto o surgimento desse sonho, a condução e sua realização. Grata por sempre ter ouvidos, independente do dia, horário e local. Você é um presente de Deus para mim. Obrigada por tudo minha amiga!

À Dra Gabriela, psicóloga. Você é responsável por eu ter conseguido chegar até aqui com a saúde mental e a tranquilidade (na medida do possível, não é

mesmo?) necessárias. Não tenho como agradecer por cada ensinamento, palavra e apoio em tantos momentos desafiadores vividos. Pode ter certeza que o seu ofício foi concretizado com sucesso. Meu coração será eternamente grato a todas as sessões e aprendizados que a TCC me proporcionou. Obrigada!

À Profa Dra Marília Goulart, que mesmo sem conhecer aquela menina que pleiteava por uma vaga em seu laboratório, com tanta generosidade, ofereceu as oportunidades necessárias para que eu pudesse concluir esse desafio. Exemplo de pesquisadora que vou levar para a vida. Obrigada professora!

À Profa Dra Fabiana. Exemplo de mãe, professora, pesquisadora e ser humano. Você acreditou desde o princípio que eu seria capaz, onde nem eu mesma conseguia acreditar. Agradeço por tantas oportunidades e por me ajudar não só na vida acadêmica, mas também por todo incentivo na minha carreira profissional. Aquela professora tão “temida” da graduação se tornou minha mentora e companheira! Obrigada por confiar em mim, no meu trabalho. Obrigada por viver esse sonho comigo. Você é como um girassol na minha vida: com sutileza aponta o horizonte e para onde sol está situado. Obrigada por tanto suporte, Fabi. Posso viver 1000 anos, que ainda assim serão insuficientes para expressar o meu respeito e gratidão por TUDO que fez e faz por mim. E como digo...quando crescer quero ser como você! Amo-te!

Ao Prof Dr Nassib por tanta paciência. Por cada análise. Por cada conversa que ampliava os horizontes, no que se refere ao método científico. Meu muito obrigada!

À Profa Dra Glaucévane, onde durante esse período, me deu a liberdade e me permitiu chamar de “Gau”. Da orientação do mestrado, a colega de trabalho. Pessoa a qual não tenho receio em admitir meus medos, fragilidades e posso

afirmar: aquela na qual posso contar (verdadeiramente) em todos os momentos da vida. Grata por cada conversa extraoficial. Pelo incentivo, por acreditar no meu potencial desde o princípio. Minha primeira “mãe” na ciência, que levarei com muito carinho e respeito cada aprendizado. Àquela que me ensinou que os títulos não nos definem. Obrigada por tanta humanidade. Obrigada por cada puxão de orelha, necessários para meu crescimento.

Samara Lucena, Nicole, Fernanda e Thaynara, minhas companheiras de profissão, que me ajudaram a tornar realidade o planejamento da pesquisa. Agradeço por serem meu braço direito (e tantas vezes o esquerdo) nessa caminhada. Obrigada meninas!

Aos ICs, como carinhosamente chamamos os alunos de “iniciação científica”: Anne, Jamerson, Glenn, Gustavo. Aprendi mais do que contribui com o ensino de vocês. Vocês foram suporte para a realização desse trabalho. Meu agradecimento!

Orlando, não tenho como agradecer por tanto. Tanta generosidade, e acolhimento. Por esse coração imenso. Por tanto me ensinar (com muita paciência e amor) muito além da química. Por todas as análises feitas comigo, os cafés e risadas, que com certeza tornaram a caminhada mais suave. Obrigada! E...quero pudim!

A minha amiga de fé e de caminhada, Amylly. Grata a Deus pelo nosso encontro. Você foi sal nessa jornada. Por todas as análises compartilhadas. Pela companhia no almoço. Por sempre me escutar e orar por mim, como é bom saber que posso contar contigo! Por sempre ter uma oração e palavra para os momentos de desespero e dificuldade. Deus te abençoe infinitamente!

À CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior)/Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Alagoas (FAPEAL), pela

bolsa de estudos concedida, recurso essencial para a dedicação ao desenvolvimento científico.

"Nenhum mal te atingirá, nenhum flagelo chegará à tua tenda, **porque aos seus anjos ele mandou que te guardem em todos os teus caminhos.** Quando me invocar, eu o atenderei; na tribulação estarei com ele. Hei de livrá-lo e o cobrirei de glória. Será favorecido de longos dias, e eu lhe mostrarei a minha salvação."

Salmo 90:10-11,15-16

RESUMO

CAMPOS, S. B. G. **Perfil inflamatório/oxidativo, estado nutricional e sua associação com o estadiamento tumoral em pacientes com câncer colorretal, atendidos em um hospital escola de Maceió-Al.** 112 f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2021.

O câncer tem grande impacto sobre a saúde pública e taxas de morbimortalidade. No Brasil, é a segunda causa de morte, sendo o câncer colorretal (CCR), o quarto mais prevalente entre homens e o terceiro entre as mulheres. Dentre os fatores relacionados com a progressão do CCR, estão o estresse oxidativo e a atividade inflamatória que podem tanto influenciar como serem influenciados pelas alterações clínicas e nutricionais. A elevada prevalência de déficits nutricionais nesses pacientes é amplamente estudada, com consequente interferência no prognóstico clínico. Apesar disso, os métodos de avaliação nutricional objetivos são pouco sensíveis às mudanças precoces enquanto os subjetivos apresentam algumas limitações. A presente tese visa contribuir com essa discussão, com apresentação de dois artigos. O primeiro, intitulado: “Lack of concordance among nutritional diagnostic methods in newly-diagnosed colorectal cancer patients”, teve por objetivo avaliar a concordância de diferentes métodos de avaliação nutricional e identificar a prevalência de inadequações do estado nutricional em pacientes com CCR, recém diagnosticados no Hospital Universitário Professor Alberto Antunes (HUPAA). Foram coletados dados clínicos e do estado nutricional (avaliação subjetiva global aplicada pelo próprio paciente – ASG-PPP; IMC – índice de massa corporal; CB – circunferência do braço; PCT – prega cutânea tricúspita e CMB – circunferência muscular do braço) e funcional (FPP – força da preensão palmar). Os dados de CB, PCT e CMB foram expressos em porcentagem de adequação (%). Pacientes eutróficos e com sobrepeso/obesidade foram denominados “não-desnutridos”. Foi realizado o teste de concordância kappa’s (κ) e interpretado como concordância nula ($<0,0$), fraca (entre 0,01-0,2), razoável (entre 0,21-0,4), moderada (entre 0,41-0,6), forte (entre 0,61-0,8) e quase perfeita (entre 0,81-1,00). Foram avaliados 31 pacientes, sendo 51,6% do sexo feminino, apresentando média de idade de $59,0 \pm 15,0$ anos. A PCT e a ASG-PPP identificaram o maior número de pacientes desnutridos (80,8% e 80%, respectivamente). A prevalência de excesso de peso e desnutrição segundo o IMC foi a mesma (30,0%).

Não houve concordância significativa entre ASG-PPP e o IMC ($\kappa < 0,086$; $p = 0,426$), FPP ($\kappa = 0,268$; $p = 0,124$), CB ($\kappa = 0,015$; $p = 0,99$), PCT ($\kappa = 0,195$; $p = 0,558$) e CMB ($\kappa = 0,142$; $p = 0,380$). Concluiu-se que a ASG-PPP pode diagnosticar desnutrição, mesmo entre os eutróficos e com os que apresentam excesso de peso, identificados por métodos antropométricos, como IMC, apontando a necessidade de utilizar métodos objetivos e subjetivos na avaliação nutricional, devido à baixa concordância entre os métodos estudados. O segundo artigo, intitulado “Interleukin-6 and triceps skinfold are associated with severity cancer stage in newly-diagnosed colorectal cancer patients”, avaliou a associação entre o perfil inflamatório/oxidativo, estado nutricional/funcional com o estadiamento tumoral de pacientes com CCR recém-diagnosticados no HUPAA. Foi utilizada a ASG-PPP e obtidos o peso, a altura, a CB, a PCT e a FPP. Foi coletada uma amostra de sangue do indivíduo em jejum, que foi centrifugado e armazenado a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$, até o momento das análises. Foram analisados os níveis de malondialdeído (MDA) – por CLAE (cromatografia líquida de alta eficiência) e citocinas (fator de necrose tumoral alfa - $\text{TNF-}\alpha$ -, interleucina - IL – 6, IL-8, IL-7) pelo método de ELISA, seguindo as especificações do fabricante, sendo a leitura realizada em espectrofotômetro. Os pacientes foram agrupados de acordo com o estadiamento do câncer em grupo 1 (estágio 0-III) e grupo 2 (estágio IV). Foi realizada uma regressão binária logística para analisar a relação entre as variáveis (analisadas uma a uma) e o estadiamento, ajustado por idade e sexo, sendo considerado significativo quando $p < 0,05$. Dos 28 pacientes, 20 (71,4%) eram do grupo 1 e 8 (28,6%) do grupo 2. A baixa adequação da PCT ($\text{OR} = 0,929$; $\text{CI } 95\% = 0,870-0,993$; $p = 0,029$) e o aumento dos níveis de IL-6 ($\text{OR} = 1,001$; $\text{CI } 95\% = 1,000-1,002$; $p = 0,012$) acentuaram a chance do paciente se encontrar no estágio IV. Tais achados levaram a concluir que IL-6 e a DCT podem auxiliar no estabelecimento do estadiamento tumoral na prática clínica, além da possibilidade da modulação dos níveis de IL-6, como alvo terapêutico no tratamento do CCR.

Palavras-chave: Câncer colorretal. Avaliação Nutricional. Peroxidação lipídica. Estresse Oxidativo.

ABSTRACT

CAMPOS, S. B. G. **Inflammatory/oxidative profile, nutritional status and the association with cancer stage of colorectal cancer patients of a teach hospital from Maceió-Al.** 112 p. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2021.

Cancer has a major impact on public health and morbidity and mortality rates. In Brazil, it is the second cause of death, in which colorectal cancer (CRC) is the fourth most prevalent among men and third among women. Among the factors related to the progression of CCR are oxidative stress and inflammatory activity that can interfere or be influenced by clinical and nutritional changes. The high prevalence of nutritional deficits in these patients is widely studied, and its interference in the clinical prognosis is known. Despite this, objective nutritional assessment methods are not sensitive to early changes, and subjective ones have some limitations. To contribute to this discussion, this thesis presents two articles. The first, entitled: “Lack of concordance among nutritional diagnostic methods in newly-diagnosed colorectal cancer patients”, aimed to assess the agreement among different methods of nutritional assessment and to identify the prevalence of inadequate nutritional status, according to such methods, in CRC patients newly diagnosed at Hospital Universitário Professor Alberto Antunes (HUPAA). Clinical, nutritional (global subjective assessment applied by the patient – PG-SGA; BMI - body mass index; AC - arm circumference; TSF - tricipital skinfold and AMC - arm muscle circumference)/functional (HGS - handgrip strength) data were evaluated. AC, TSF and AMC were expressed in adequacy (%). Patients with normal weight and overweight/obese were classified as “non-malnourished”. The kappa's agreement test (κ) was performed and interpreted as a poor agreement (<0.0), slight (between 0.01-0.2), fair (between 0.21-0.4), moderate (between 0.41-0.6), substantial (between 0.61-0.8) and almost perfect (between 0.81-1.00) concordance. Were evaluated 31 patients, mean age 58.97 ± 14.96 years and 51.6% were female. TSF and PG-SGA identified the largest number of malnourished patients (80.8% and 80%, respectively). The prevalence of overweight and malnutrition, according to BMI, was the same (30.0%). There was no significant agreement between PG-SGA and BMI ($\kappa = 0,086$; $p=0.426$), HGS ($\kappa = 0.268$; $p = 0.124$), AC ($\kappa = 0.015$; $p = 0.99$), TSF

($\kappa = 0.195$; $p = 0.558$) and AMC ($\kappa = 0.142$; $p = 0.380$). Concludes that PG-SGA can diagnose malnutrition, even among normal and excess weight individuals diagnosed by anthropometric methods, as BMI, pointing out the need of the use of objective and subjective methods in nutritional assessment due to the lack of concordance between the studied methods. The second article, entitled "Interleukin-6 and triceps skinfold is associated with severity cancer stage in newly-diagnosed colorectal cancer patients", assessed the association between the inflammatory/oxidative profile, nutritional/functional status with the tumor stage of newly diagnosed CRC patients at HUPAA. PG-SGA was used, and weight, height, AC, TSF and HGS were obtained. A blood sample was fast collected and subsequently centrifuged and stored at $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ until analysis. The levels of malonaldehyde (MDA) HPLC analyzed (high-performance liquid chromatography) and cytokines (tumor necrosis factor-alpha - $\text{TNF-}\alpha$ -, interleukin - IL - 6, IL-8, IL-7) by the method of ELISA, following the manufacturer's specifications, and the reading was performed on a spectrophotometer. Patients were grouped according to cancer stage in group 1 (stage I-III) and group 2 (stage IV). A binary logistic regression was performed to analyze the relationship between the variables (analyzed one by one) and the cancer stage, adjusted by age and sex and was considered significant when $p < 0.05$. Of the 28 patients, 20 (71.4%) were in group 1 and 8 (28.6%) in group 2. The low adequacy of TSF (OR = 0.929; CI 95% = 0.870-0.993; $p = 0.029$) and increased levels of IL-6 (OR = 1,001; 95% CI = 1,000-1,002; $p = 0.012$) increased the patient's chance to be in stage IV. Such findings led to the conclusion that IL-6 and TSF can help in the establishment of tumor stage in clinical practice, in addition to the possibility of IL-6 levels modulation as a therapeutic target in the treatment of CRC.

Key words: Colorectal Neoplasms. Nutrition Assessment. Lipid peroxidation.Oxidative Stress.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Fluxo da pesquisa estado nutricional/funcional e sua correlação com o perfil inflamatório/oxidativo e prognóstico clínico de pacientes com câncer colorretal atendidos em um hospital escola de Maceió-Al.....	43
-----------------	--	----

LISTA DE TABELAS

Artigo 1

Tabela 1	Characterization of newly-diagnosed colorectal cancer patients of Hospital Universitário Professor Alberto Antunes in July 2017 to January 2019.....	63
Tabela 2	Nutritional status according to patient generated subjective global assessment of newly-diagnosed colorectal cancer patients of Hospital Universitário Professor Alberto Antunes in July 2017 to January 2019.....	66
Tabela 3	Concordance between patient generated subjective global assessment, anthropometric and functional variables of newly-diagnosed colorectal cancer patients of Hospital Universitário Professor Alberto Antunes in July 2017 to January 2019.....	68

Artigo 2

Tabela 1	General data of newly-diagnosed colorectal cancer patients in a University Hospital in Maceió-AL, Brazil, collected from July 2017 to January 2019.....	82
Tabela 2	Nutritional assessment and biochemical serum biomarkers, according to tumor stage, of newly-diagnosed colorectal cancer patients, treated in a University Hospital in Maceió-AL, Brazil, collected during July 2017 to January 2019.....	83
Tabela 3	Association among anthropometric, functional, inflammatory and oxidative variables with cancer stage of newly diagnosed colorectal cancer patients in a university hospital in Maceió-AL, Brazil, in July 2017 to January 2019.....	84

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

4-HNE	4-hidroxinonenal
AGCC	Ácidos graxos de cadeia curta
AHC	Aminas heterocíclicas
ANOVA	<i>Analysis of Variance</i> /Análise de variância
AP-1	<i>Activator protein 1</i>
APC	<i>APC regulator of WNT signaling pathway</i>
ASG-PPP/PG-SGA	Avaliação subjetiva global aplicada pelo próprio paciente/ <i>Patient-generated subjective global assessment</i>
AXIN	<i>Axin protein</i>
AXIN2	<i>Axin protein 2</i>
BHT	Butil-hidroxitolueno
BRCA1	BRCA1 DNA repair associated
CB/AC	Circunferência do braço/ <i>Arm circumference</i>
CCR	Câncer colorretal
CMB/AMC	Circunferência muscular do braço/ <i>Arm muscle circumference</i>
CU	Colite ulcerativa
DC	Doença de <i>Crohn</i>
DCC	DCC netrin 1 receptor
DII	Doença inflamatória intestinal
DP/SD	Desvio Padrão/ <i>Standard deviation</i>
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EDTA	<i>Ethylenediamine tetraacetic acid</i>
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
ERONs/RONs	Espécies reativas de oxigênio e nitrogênio/ <i>Reactive oxygen and nitrogen species</i>
EROs	Espécies reativas de oxigênio
FPP/HGS	Força da preensão palmar/ <i>Hand grip strength</i>
GPx	Glutaciona peroxidase
GSH	Glutaciona reduzida
HIF1- α	<i>Hypoxia-inducible factor 1-alpha</i>
HPA	Hidrocarbonetos policíclicos aromáticos
HPLC	<i>High-performance liquid chromatography</i>
HUPAA	Hospital Universitário Professor Alberto Antunes
IDH	Índice de desenvolvimento humano
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina/ <i>Insulin-like growth factor 1</i>
IGFBP	Proteína ligadoras do fator de crescimento semelhante à insulina/ <i>Insulin-like growth factor-binding protein</i>
IIQ/IR	Intervalo interquartil/ <i>Interquartile range</i>
IID	Índice inflamatório da dieta
IL	Interleucina/ <i>Interleukin</i>
IMC/BMI	Índice de Massa Corporal/ <i>Body mass index</i>
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
I κ B	Inibidor do fator nuclear kappa B/ <i>Inhibitor of nuclear factor kappa B</i>
KRAS	KRAS proto-oncogene, gtpase

LPS	Lipopolissacarídeos
MAP	Músculo adutor do polegar
MDA	Malondialdeído
MLH1	Mutl homolog 1
mm	Milímetro
MSH2	Muts homolog 2
MSH6	Muts homolog 6
NFAT	Fator nuclear de células T ativadas/ <i>Nuclear factor of activated T-cells</i>
NFkb	Fator nuclear kappa B/ <i>Nuclear factor kappa B</i>
Nrf2	Fator nuclear eritroide 2 associado ao fator 2/ <i>Nuclear factor erythroid 2-related factor 2</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PCR	Proteína C reativa
PCT/TSF	Prega cutânea tricipital/ <i>Triceps skinfold</i>
PGC-1 α	<i>Proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha</i>
pH	Potencial hidrogeniônico
PMS2	<i>PMS1 homolog 2, mismatch repair system component</i>
PTEN	<i>Phosphatase and tensin homolog</i>
SMADs	<i>SMAD family member 4</i>
SOD	Superóxido dismutase
SPSS	<i>Statistical Package for Social Science</i>
STAT3	<i>Signals through transducers and activators of transcription 3</i>
STK11	<i>Serine/threonine kinase 11</i>
TGF- β	<i>Transforming growth factor beta</i>
TGF β R2	<i>Transforming growth factor beta receptor 2</i>
TGI	Trato gastrointestinal
TLR	<i>Toll-like receptor</i>
TMAO	Óxido de trimetilamina
TNF- α	Tumor necrose alpha
TNM	Tumor node metastasis
UFAL	Universidade Federal de Alagoas
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

	Pág.
1. INTRODUÇÃO	20
2. REVISÃO DA LITERATURA	24
2.1 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER COLORRETAL.....	24
2.2 DIAGNÓSTICO DO CÂNCER COLORRETAL.....	25
2.3 CÂNCER COLORRETAL E FATORES ASSOCIADOS.....	26
2.3.1 Envelhecimento	26
2.3.2 Hereditariedade	27
2.3.3 Estado nutricional e funcional	29
2.3.4 Dieta	31
2.3.5 Atividade Física	43
2.3.6 Estresse oxidativo, inflamação e microbiota	35
3. OBJETIVOS	40
3.1 OBJETIVO GERAL.....	40
3.1.2 Objetivos Específicos	40
4. MATERIAL E MÉTODOS	42
4.1 MATERIAL E EQUIPAMENTOS.....	42
4.2 DESENHO EXPERIMENTAL.....	42
4.2.1 Avaliação antropométrica, funcional	43
4.2.2 Avaliação subjetiva global aplicado pelo próprio paciente	44
4.2.3 Aspectos éticos	45
4.3 PREPARAÇÃO DAS AMOSTRAS SANGUÍNEAS	45
4.4 ANÁLISES BIOQUÍMICAS.....	45
4.4.1 Determinação de marcado de dano oxidativo – Malondialdeído	45
4.4.2 Determinação de marcadores de atividade inflamatória – Citocinas	46
4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	48
5. RESULTADOS	49
Artigo 1.....	49
Artigo 2.....	69
CONSIDERAÇÕES FINAIS	85

REFERÊNCIAS	87
APÊNDICES	99
APÊNDICE A. QUESTIONÁRIO PARA COLETA DE DADOS.....	100
APÊNDICE B. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	105
ANEXOS	108
ANEXO A. APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA.....	109

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O câncer possui grande impacto sobre a saúde pública, com crescentes taxas de morbimortalidade em nível mundial. Dentre as neoplasias malignas, destaca-se o câncer colorretal (CCR), o qual é a terceira mais comumente diagnosticada e a segunda principal causa de morte por câncer no mundo (WHO, 2020). No Brasil, ocupa o segundo lugar quanto ao tipo de câncer mais prevalente entre homens e mulheres (INCA, 2019).

A respeito da dos fatores associados ao CCR, sugere-se o envolvimento de fatores ambientais, como poluição, xenobióticos, estresse oxidativo (LIU et al., 2017a), genéticos (LI et al., 2015) e de condições, como a presença de pólipos e doenças inflamatórias intestinais (SAMADDER et al., 2019). Dentre os ambientais, destaca-se o estresse nitroxidativo, caracterizado pelo desequilíbrio entre o sistema de defesa antioxidante em relação ao oxidante, que culmina na quebra do equilíbrio redox, e/ou dano celular. O estresse oxidativo pode ainda ser classificado quanto a intensidade, variando do estresse fisiológico (“eustress”) ao estresse excessivo, causando danos celulares (“distress”) (SIES; BERNDT; JONES, 2017).

As ERONs (espécies reativas de oxigênio e nitrogênio) são geradas de forma enzimática (óxido nítrico sintetase, NADPH oxidase, xantina oxidase) e não enzimática (cadeia de transporte de elétrons, por meio das enzimas mitocondriais, macrófagos, neutrófilos, endotélio, epitélio e reações com metais). O desequilíbrio pode mediar ações de nitroxidação de biomoléculas como os lipídios, carboidratos, proteínas e DNA (ácido desoxiribonucleico), quebrando a homeostase orgânica e desencadeando os danos celulares (VASCONCELOS et al., 2007). As ERONs podem ainda induzir mutações genéticas, destacando-se a do p53, gene que em situações de estresse pode inibir o ciclo celular e induzir a apoptose, ações relacionadas à supressão da divisão celular de células de crescimento rápido como as de mucosa (LI et al., 2015; TANIGUCHI; KARIN, 2018).

O epitélio do trato gastrointestinal (TGI) possui a função primária de promover a digestão e a absorção de nutrientes para as reações bioquímicas e manutenção da homeostase orgânica. No entanto, simultaneamente, este tecido está em contato com microrganismos, seja os do microbioma intestinal ou que ali chegam. Com o funcionamento normal, o epitélio junto à microbiota atuam na proteção contra

patógenos, tornando-se assim alvos para a produção das ERONs (AVIELLO; KNAUS, 2017, 2018).

Outro aspecto relevante na progressão do CCR é a sua correlação com o estado nutricional. O excesso de peso é considerado fator de risco para esse tipo de câncer (LIU et al., 2019), possivelmente pela reação inflamatória promovida pelo acúmulo de lipídios nas células adiposas, que recrutam macrófagos, que secretam citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina (IL)-6 e o TNF- α (fator de necrose tumoral alfa), levando o indivíduo obeso a um estado pró-inflamatório, predispondo a doenças relacionadas com o processo de inflamação, tais como o câncer (DONG et al., 2017; TANIGUCHI; KARIN, 2018). Por outro lado, pacientes diagnosticados com CCR, em geral, possuem baixos peso, índice de massa corporal (IMC), % de gordura e níveis de hemoglobina e albumina (KUO et al., 2018; SHAHJEHAN et al., 2018), possivelmente pelo tempo entre o início da neoplasia e seu diagnóstico, além das alterações nutricionais que se relacionam com a resposta inflamatória sistêmica tumoral, devido ao aumento na produção de ERONs e citocinas inflamatórias por meio do hipermetabolismo da célula neoplásica e estado hipercatabólico do indivíduo (DOLAN et al., 2019; ZHAO et al., 2015).

A identificação precoce da influência do CCR sobre o estado nutricional possui algumas limitações, haja vista que os métodos de avaliação tradicionais, como os antropométricos, tais como IMC (índice de massa corporal) são pouco sensíveis às mudanças agudas (POZIOMYCK et al., 2017).

Alterações na composição corporal, como redução da massa livre de gordura, identificada por métodos como a bioimpedância tetrapolar, ou a mudança na capacidade funcional medida diretamente por meio da força da preensão palmar (FPP), ainda são pouco verificadas na rotina hospitalar e por serem independentes do IMC/peso corporal, podem auxiliar na identificação precoce de mudanças no estado nutricional/funcional do indivíduo diagnosticado com CCR (POZIOMYCK et al., 2017; STEEMBURGO et al., 2018).

Sabe-se que o estado nutricional no pré-operatório está ligado ao sucesso do tratamento cirúrgico e ao prognóstico clínico (DE-AGUILAR-NASCIMENTO et al., 2017). Nesse sentido, diretrizes ressaltam a importância do preparo nutricional/imune do paciente cirúrgico no período pré-operatório, especialmente os com acometimento nutricional, com o objetivo de otimizar os resultados cirúrgicos. Dessa forma, existe a necessidade do rastreamento precoce de déficits nutricionais, pois

mesmo sem reversão da desnutrição, a intervenção nutricional contribui para a preservação das reservas de proteína e micronutrientes, e, portanto, para um melhor desfecho cirúrgico (DE-AGUILAR-NASCIMENTO et al., 2017; GUSTAFSSON et al., 2019).

O estresse nitroxidativo pode ainda preceder as mudanças do estado nutricional/funcional, considerando que a inflamação local e o dano tecidual implicam na produção de substâncias inflamatórias, como a IL-6 e o TNF- α . Dentre os marcadores inflamatórios mais estudados, com evidências de aumento dos seus níveis nas células cancerígenas estão a IL-6 (ZENG et al., 2017), IL-8 (XIA et al., 2015), IL-17 (LIU et al., 2011) e TNF- α (COŞKUN Ö, ÖZTOPUZ Ö, 2017). Sabe-se que esses mediadores inflamatórios estão relacionados com o processo de caquexia, decorrente da influência na sinalização anorexígena, inibição da fome e estado hipermetabólico. Além disso, há aumento da temperatura corporal e do metabolismo de repouso, corroborando para a relação estresse nitroxidativo-inflamação-desnutrição e, conseqüentemente, um pior prognóstico (TANIGUCHI; KARIN, 2018).

A respeito do estadiamento tumoral, sabe-se que o estado nutricional está relacionado a este (MUSCARITOLI et al., 2017), além de ser investigado o impacto da inflamação sobre o estadiamento e gravidade da doença (ZENG et al., 2017).

No entanto, na literatura não foram identificados estudos que associem o estado nutricional aos níveis de marcadores de estresse nitroxidativo/inflamação em pacientes recém diagnosticados com CCR ainda sem tratamento clínico/cirúrgico, o que dificulta a determinação da associação real entre esses fatores.

Dessa forma, identificar precocemente alterações no estado nutricional/funcional bem como sua associação com o perfil inflamatório/oxidativo e estadiamento de pacientes com CCR recém diagnosticados, permitirá o rastreamento daqueles com maior risco clínico pré-cirúrgico e contribuirá para a redução de complicações clínicas, operatórias, tempo de hospitalização, com impacto nos custos hospitalares e no bem-estar e sobrevida desses.

REVISÃO DA LITERATURA

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER COLORRETAL

O impacto do câncer na população mundial, em termos de morbimortalidade, torna este um problema de saúde pública, regionalização relacionada principalmente com o estilo de vida. Dentre a distribuição das diferentes neoplasias malignas, destacam-se as do trato gastrointestinal, onde no Brasil a incidência do CCR na estimativa do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) no ano de 2020 foi de 20.520 novos casos a cada 100.000 habitantes em homens e de 20.470 em mulheres, sendo o segundo mais prevalente em homens e em mulheres (INCA, 2019).

No que se refere à regionalização, o CCR em homens é o segundo mais frequente, na Região Sudeste (28,62/100 mil) e Centro-Oeste (15,40/100 mil) e o terceiro na Região Sul (25,11/100 mil). Nas Regiões Nordeste (8,91/100 mil) e Norte (5,27/100 mil), ocupa a quarta posição.

Dentre as mulheres, é o segundo mais frequente nas Regiões Sudeste (26,18/100 mil) e Sul (23,65/100 mil). Nas Regiões Centro-Oeste (15,24/100 mil), Norte (6,48/100 mil) e Nordeste (10,79/100 mil) é o terceiro mais frequente (INCA, 2019).

No estado de Alagoas, a incidência é 5,49 a cada 100.000 homens e 7,90 a cada 100.000 mulheres, respectivamente: 8,02% dos casos em homens e 13,94% em mulheres (INCA, 2019).

Apesar da sua relação com a regionalização e vida moderna, como observado pelo maior número de casos em regiões como a Sudeste, sua incidência vem aumentando de forma global nas últimas décadas em países em desenvolvimento, como o Brasil. Tal crescimento é atribuído ao envelhecimento populacional e a mudanças no estilo de vida. As projeções para o ano de 2025, realizada por Barbosa et al. (2015) revelam que as regiões Norte, Nordeste e Centro-oeste, consideradas as menos desenvolvidas no país, devem apresentar o maior crescimento na incidência desse tipo de câncer (BARBOSA et al., 2015).

As diferenças geográficas no que se refere à incidência do CCR, dizem respeito à adoção de hábitos de vida ocidentais, tais como padrão dietético (consumo de bebidas alcoólicas, decréscimo no consumo de alimentos fontes de fibra e compostos antioxidantes como frutas, legumes e verduras), estado nutricional

(obesidade) e hábitos de vida (tabagismo e sedentarismo), diferenças essas observadas inclusive nas taxas de mortalidade. O número de novos casos vem crescendo em países em desenvolvimento, acompanhado do aumento da mortalidade por essa neoplasia, o que não parece estar ocorrendo com os países com índice de desenvolvimento humano (IDH) elevado, onde ocorre o aumento de novos casos, mas com a redução da mortalidade. Nos países de IDH muito elevado, ocorre a redução de ambas as taxas (ARNOLD et al., 2017; INCA, 2017).

2.2 DIAGNÓSTICO DO CÂNCER COLORRETAL

O diagnóstico do CCR pode ser um processo demorado por, frequentemente, os pacientes subestimarem a sintomatologia, atrasando assim a procura por atendimento médico e consequentemente o diagnóstico clínico. Dentre os sinais e sintomas destacam-se: mudança do hábito intestinal, sangramento nas fezes ou sangramento retal misturado às fezes sem haver lesão perianal e/ou sangue escuro no sangramento retal (WOLF et al., 2018).

O comportamento de subestimar os sinais e sintomas clínicos tem-se refletido no estadiamento no momento do diagnóstico, onde a maior parte dos pacientes é diagnosticada em estágios avançados da doença, impactando no prognóstico clínico como mostrado no estudo de Zarcos-Pedrinaci et al. (2018), que observaram que apesar de muitos dos pacientes referirem mudanças do hábito intestinal, estes não consideraram tal mudança como sintomatologia importante, atrasando a procura aos serviços de saúde, atrasando assim o diagnóstico do CCR (ZARCOS-PEDRINACI et al., 2018).

A detecção de lesões precursoras durante exames de triagem para o CCR em estágios iniciais tem sido apontada como conduta importante para a redução da incidência e mortalidade por CCR, o que tem auxiliado na implantação de protocolos clínicos de triagem (WINAWER, 2015). Nesse sentido, recomenda-se o rastreio em adultos com 45 anos ou mais com o risco médio de desenvolver CCR, a realização de exames com coleta de material fecal (pesquisa de sangue oculto) ou exames visuais (tomografia), de acordo com os métodos disponíveis, onde a recomendação é de que os resultados positivos na triagem sejam seguidos por colonoscopia (WOLF et al., 2018).

Considerando as características histológicas, assim como o crescimento, invasão local, lesão em tecidos vizinhos e disseminação sistêmica, o sistema denominado TNM avalia a dimensão do tumor primário (representada pela letra T), sua disseminação para os linfonodos regionais (representada pela letra N) e a presença, ou não, de metástase à distância (representada pela letra M). Cada categoria do estadiamento clínico apresenta diversas subcategorias: para o tumor primitivo, de T1 a T4; para o acometimento linfático, de N0 a N3; e para as metástases, de M0 a M1. A combinação das subcategorias de letras e números do TNM estabelece o estadiamento clínico, que vai de I a IV (WEISER, 2018). A literatura aponta que aproximadamente 83,9% dos pacientes no momento do diagnóstico, apresentam classificação T3-T4 e 72,1% têm TNM III, IV, o que reforça a necessidade da realização dos exames de triagem para o diagnóstico precoce (BOHORQUEZ et al., 2016).

O estabelecimento do estadiamento do tumor contribui para a determinação da conduta acerca do tratamento e da evolução clínica, considerando que está diretamente relacionado com o prognóstico clínico (WEISER, 2018).

2.3 CÂNCER COLORRETAL E FATORES ASSOCIADOS

Dentre os fatores associados ao desenvolvimento e progressão do CCR, destacam-se: envelhecimento, hereditariedade, estado nutricional/funcional, dieta, atividade física, estresse oxidativo, inflamação e microbiota.

2.3.1 Envelhecimento

O CCR é uma das neoplasias que mais se correlacionam com o processo de envelhecimento, com grande prevalência entre idosos (INCA, 2017; SOUZA et al., 2014).

Sabe-se que durante o processo de envelhecimento há redução da expressão de enzimas como a superóxido dismutase (SOD) e a glutathiona peroxidase (GPx) e substâncias não enzimáticas, como a glutathiona reduzida (GSH) relacionadas ao processo de proteção celular, assim como a redução do número de células do sistema imunológico, favorecendo o acúmulo de danos oxidativos às estruturas

celulares e consequente material genético, facilitando o desenvolvimento da neoplasia maligna (LÓPEZ-OTÍN et al., 2013).

A teoria de que o aumento das espécies reativas de oxigênio (EROS) no processo de envelhecimento e a possibilidade dessas em causar danos oxidativos à célula e seu material genético, têm sido proposta desde 1956 (HARMAN, 1956). Hoje, sabe-se que o aumento das ERONS no processo de envelhecimento, de fato, está relacionado a danos das estruturas celulares, inclusive do material genético. Considerando a estrutura em dupla hélice do DNA e suas ligações peptídicas, os aminoácidos que a compõe podem se tornar alvos das ERONS, causando danos ao material genético, influenciando consequentemente o processo de expressão gênica. Alguns biomarcadores de dano celular e sua relação com o processo de carcinogênese têm sido estudados, tais como marcadores da peroxidação lipídica, como o malondialdeído (MDA) e o 4-hidroxi-2-nonenal (HNE) (BREITZIG et al., 2016) e de danos ao DNA, como o 8-hidroxiguanina (SUZUKI; KAMIYA, 2017), evidenciando a relação da proteção antioxidante e dano oxidativo.

Nesse sentido, a modulação das defesas endógenas antioxidantes durante o processo de envelhecimento com o objetivo de aumentar a capacidade de detoxificação das ERONS, pode auxiliar na redução dos danos oxidativos e, dessa forma, atuar na prevenção do processo de carcinogênese.

2.3.2 Hereditariedade

Os danos oxidativos mediados pelas ERONS podem afetar as bases nitrogenadas do material genético, enfatizando a necessidade de genes de reparo para evitar o processo de carcinogênese. No entanto, a deleção de regiões do material genético pode inibir a expressão de proteínas na região afetada, que podem estar envolvidas com a expressão dos genes de reparo ao DNA ou de controle do ciclo celular, permitindo assim a replicação de células com o material genético mutado, além de reduzir a morte programada destas (apoptose), eventos esses que podem dar início ao processo de carcinogênese (LIU et al., 2017a; THERAPY et al., 1999).

Se por um lado a perda de um alelo em um locus cromossômico (perda de heterozigosidade) pode implicar na perda de um gene supressor de tumor na região perdida, a perda de ambos os alelos em um determinado locus (deleção

homozigótica) é um indicador ainda mais forte da existência de um gene supressor de tumor nas regiões perdidas. Diversos loci têm sido associados a um ou mais genes supressores de tumor, incluindo: 3p21 (gene β -catenina), 5q21 (gene APC), 9p (genes p16 e p15), 13q (gene retinoblastoma), 17p (gene p53), 17q (gene BRCA1), 18q (genes DCC e SMAD4), e menos frequentemente 16q (gene da E-caderina) (CONLIN et al., 2005; ESTELLER et al., 2000), podendo a sua deleção implicar na redução da capacidade de reparo dos danos à dupla do material genético.

No que se refere à capacidade de um gene transmitir suas características nos indivíduos que a possuem, este evento é denominado de penetrância. Um gene altamente penetrante na maior parte dos casos consegue expressar seu fenótipo independente de fatores ambientais. Já o gene de baixa penetrância, em sua maioria, necessita de outros fatores como influências genéticas e/ou ambientais para expressar seu fenótipo (DE LA CHAPELLE, 2004). Sabe-se que alguns genes de baixa penetrância, como: TGF β 1, HRAS1, BLM ASH e APC*1130K, estão relacionados com os casos de CCR esporádicos. Já os genes de alta penetrância, como os alelos de TGF β 2 e AXIN2 no CCR familiar e os alelos LKB e SMAD4 na polipose hamartomatosa e APC na polipose adenomatosa familiar, estes relacionados com os casos de CCR familiar (ABD EL-FATTAH et al., 2018). Vários genes já foram implicados na patogênese do CCR incluindo p53, p16, p14, APC, β -catenina, E-caderina, fator de crescimento transformador (TGF)- β , SMADs, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, AXIN, STK11, PTEN, DCC e KRAS (SAMEER, 2013), considerando a atuação gênica em diversas etapas do processo de carcinogênese.

No que se refere à etiologia genética, o CCR pode ser classificado de 3 formas: (1) CCR Esporádico; (2) CCR Familiar e (3) CCR Hereditário (ABD EL-FATTAH et al., 2018).

O CCR esporádico é o tipo mais comum (60%–80%), que ocorre devido a mudanças no estilo de vida/fatores ambientais, sem que haja predisposição genética, sendo assim de origem multifatorial pela interação entre alelos de genes de baixa penetrância e fatores de risco ambientais (HUTTER et al., 2012; JOHNSON et al., 2013).

O CCR familiar ocorre quando há pelo menos 2 pessoas ou mais na família com história de CCR, sem que tenha sido identificada uma mutação gênica que explicasse os casos, caracterizando 15%–30% (ABD EL-FATTAH et al., 2018).

Por fim, o CCR hereditário ocorre quando indivíduos adquirem uma mutação gênica em genes de alta penetrância dos pais, sendo responsável pela menor parte dos casos, cerca de 5% (ABD EL-FATTAH et al., 2018), podendo ser dividido em 5 subtipos: polipose adenomatosa familiar (FAP – *Familial adenomatous polyposis*); polipose associada a MUTYH (MAP – *MUTYH-associated polyposis*); síndrome de Peutz-Jeghers (PJS – *Peutz-Jeghers Syndrome*); síndrome da polipose serrilhada (SPS – *Serrated polyposis syndrome*) e Síndrome de Lynch (LS – *Lynch syndrome*) (NOJADEH JN, BEHROUZ SHARIF S, 2018).

Dessa forma, o envolvimento de fatores endógenos como a hereditariedade, assim como os exógenos como poluição, alimentação, sedentarismo, caracterizam o CCR como de origem multifatorial, havendo a necessidade do rastreio de indivíduos em risco, seja pela idade, condição genética ou pela exposição a determinados fatores ambientais.

2.3.3 Estado nutricional e funcional

Se por um lado a obesidade consiste num fator de risco para o desenvolvimento de CCR (LIU et al., 2019), possivelmente pela inflamação que o paciente obeso apresenta por conta da atração de macrófagos para o tecido adiposo (CHYLIKOVA et al., 2018), a perda de peso e a desnutrição no paciente diagnosticado com CCR estão associados a um pior prognóstico clínico (AALDRIKS et al., 2013).

Dentre os parâmetros estudados na avaliação do estado nutricional do paciente oncológico, destacam-se a redução do peso corporal, as mudanças do consumo alimentar e alterações em marcadores laboratoriais. Sabe-se da significância clínica das mudanças no peso corporal, aferido pela sua própria mudança ou identificado por meio de variáveis antropométricas como o IMC.

Evidências sugerem a significância clínica em indivíduos com CCR que apresentam perda de peso de 5% ou mais nos últimos 6 meses, especialmente pelo impacto dessa nos compartimentos de massa muscular. Blauwhoff-Busker et al. (2016) ao avaliar a área muscular da 3ª vértebra por tomografia computadorizada antes e durante o tratamento de quimioterapia paliativa em pacientes com CCR, identificou a redução significativa desse compartimento corporal durante os 3 meses do tratamento (redução de cerca de 6%). Além disso, nesse mesmo estudo o autor

identificou que a redução de 9% ou mais de massa muscular foi associada à redução da sobrevida, mostrando a importância de identificar as mudanças do peso corporal de forma precoce, com o objetivo de manutenção do tecido muscular, considerando seu impacto prognóstico (BLAUWHOFF-BUSKERMOLEN et al., 2016).

Outro indicador do estado nutricional e que tem influência importante sobre o prognóstico clínico, é a mudança no consumo alimentar, frequentemente observada nos indivíduos com câncer, podendo ser indicativo da atividade inflamatória da doença, influenciando o estado nutricional e o curso da mesma.

Esse fato se deve à resposta à atividade tumoral, que estimula as células do sistema imune, que irão secretar citocinas pró-inflamatórias capazes de modular o apetite. Em consequência da redução do apetite, há estímulo ao consumo das reservas de gordura e de tecido muscular, estimulando a lipólise e a proteólise. Somado ao balanço energético negativo, a atividade inflamatória por si implica na utilização de aminoácidos, caracterizando dessa forma o quadro de caquexia. A caquexia do câncer é uma síndrome que engloba a perda de peso involuntária, de origem multifatorial, caracterizada por perda contínua de massa muscular esquelética com ou sem perda de massa gorda, e que não pode ser revertida pelos cuidados nutricionais convencionais, levando à incapacidade funcional (ARENDS et al., 2017).

A respeito dos marcadores laboratoriais da atividade inflamatória e do estado nutricional, mudanças nos níveis das proteínas de fase aguda, tais como albumina (redução) e proteína C reativa (PCR) (aumento), e a contagem de células do sistema imune (aumento), têm sido associadas com o pior prognóstico clínico. Nesse sentido, uma metanálise com 5.533 indivíduos com carcinoma nasofaríngeo, demonstrou que a razão PCR/albumina elevada foi associada com redução geral da sobrevida e pior prognóstico (GAO et al., 2018), dentre os possíveis efeitos na sua importância para o transporte e biodisponibilidade de hormônios, micronutrientes e fármacos, onde sua redução pode apresentar influência na terapia antineoplásica.

Considerando as mudanças no cotidiano de pacientes com câncer, com impacto na qualidade de vida, a avaliação da capacidade funcional pode refletir a massa muscular e assim o estado nutricional. Dentre as técnicas empregadas, a avaliação da espessura do músculo adutor do polegar (MAP) e a força de preensão palmar (FPP), têm sido estudados como indicadores do estado nutricional de forma

complementar e de acompanhamento da evolução do estado nutricional desses indivíduos (PEREIRA et al., 2018). A MAP tem sido estudada em diversas populações e se relacionado com o conteúdo de massa muscular e estado nutricional, haja vista que a inatividade física e catabolismo estimulam a sua atrofia (PEREIRA et al., 2018). A FPP, medida realizada através do dinamômetro, relaciona-se com mudanças do estado nutricional, tendo redução especialmente em pacientes desnutridos, associadas com avaliações subjetivas desenhadas para a população oncológica, como a avaliação subjetiva global aplicada pelo próprio paciente (ASG-PPP) (STEEMBURGO et al., 2018).

Apesar das evidências mostrarem os prejuízos clínicos e do estado funcional associados à redução do peso corporal, a literatura tem mostrado que o aumento do IMC e da circunferência da cintura (CC) estão associados como menor funcionalidade, estado geral de saúde e maiores sintomas de fadiga em sobreviventes do CCR. Além disso, o aumento da CC relacionou-se com menor funcionalidade física e emocional, independente do IMC, nesse grupo de pacientes (VISSERS et al., 2017)

Considerando os parâmetros discutidos anteriormente, como perda de peso, redução do apetite, parâmetros inflamatórios e capacidade funcional, a aplicação de instrumentos de avaliação nutricional que englobem tais esferas pode ser de grande importância como preditor do estado clínico e nutricional. Nesse sentido, a ASG-PPP, instrumento de simples aplicação desenvolvido para o público oncológico, engloba diversos parâmetros como clínicos, evolução do peso, mudança do apetite e funcionalidade, que pode ser preenchida pelo próprio indivíduo, podendo ser um instrumento de avaliação do estado nutricional viável para identificar mudanças de forma mais precoce (GONZALEZ et al., 2010; SANTOS, 2018).

Além da relação da ASG-PPP com o estado nutricional, a literatura tem indicado que tem se associado com maior mortalidade, como pode ser constatado no estudo de Poziomyck et al. (2017), foi identificado que parâmetros funcionais, como o MAP e ASG-PPP tiveram melhor correlação com a mortalidade de pacientes submetidos à gastrectomia por câncer gástrico (POZIOMYCK et al., 2017).

2.3.4 Dieta

A respeito do impacto da composição da dieta no desenvolvimento de doenças crônicas como o câncer, foi validado um instrumento de avaliação do consumo alimentar para esse público: o índice inflamatório da dieta (IID). Este foi desenvolvido com o objetivo de avaliar a carga inflamatória da dieta por meio da ingestão de diferentes grupos alimentares (vegetais, frutas e legumes, ricos em fitoquímicos, carne vermelha, alimentos fonte de ácidos graxos saturados), observando que uma dieta com padrão pró-inflamatório esteve relacionada com o desenvolvimento de CCR, especialmente em homens (NICLIS et al., 2018).

Uma metanálise de estudos observacionais, que avaliou o IID de 8 estudos (avaliando o registro alimentar de 3 e 7 dias, entrevistas com recordatório 24h e frequência do consumo alimentar) demonstrou que os escores mais altos do IID aumentaram o risco do CCR. Esses resultados mostram a necessidade de mudanças das práticas alimentares, com uma dieta rica em alimentos *in natura*, ricos em compostos bioativos, vitaminas, minerais, de grãos integrais, frutas, legumes, verduras e especiarias, na prevenção do câncer (LUO; ZHANG, 2017).

Quanto ao efeito protetor de uma dieta rica em frutas e vegetais, este pode estar relacionado à oferta de fibras solúveis, carboidratos fermentáveis pelo microbioma colônico e a ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), como o butirato, propionato e acetato. Dentre os efeitos dos AGCC, destaca-se a redução do pH colônico, reduzindo tanto a capacidade de replicação de patógenos pelo ambiente hostil, como a capacidade de servir como substrato energético, especialmente o butirato, para as mitocôndrias das células colônicas e os microrganismos probióticos por meio da β -oxidação (PRADO et al., 2019).

Como o CCR tem sido associado ao aumento de microrganismos patogênicos e à redução dos protetores (condição denominada disbiose), a oferta de substratos fermentáveis para a microbiota intestinal, contribuiria assim para o seu equilíbrio. Um estudo em modelos animais de polipose, condição reconhecida como fator de risco para o CCR, encontrou que esses animais possuíam baixa capacidade fermentativa, sendo esse quadro melhorado por meio da oferta de fibras solúveis, que além de aumentar a produção de AGCC e microrganismos protetores, aumentou a expressão de receptores celulares de butirato e reduziu a polipose, protegendo assim da carcinogênese (BISHEHSARI et al., 2018).

Dentre os nutrientes, os lipídios são estudados em diferentes tipos de câncer. Sabe-se que a depender do tipo de lipídio consumido, existe a produção de

substâncias com características anti e/ou pró-inflamatórias, como as prostaglandinas e tromboxanos, envolvidos na resposta celular. Além disso, alguns tipos de ácidos graxos, como os da série ômega-3, estão envolvidos na proteção antioxidante, atuando no estresse nitroxidativo (DYERBERG; BANG, 1979). Nesse sentido, observa-se que os ácidos graxos poli-insaturados estão relacionados com a redução do dano celular, além de poderem reduzir o dano oxidativo à estrutura do DNA, possivelmente por aumentarem a síntese de prostaglandinas anti-inflamatórias e estimularem fatores de transcrição nuclear como o NRF2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor) envolvidos com a resposta antioxidante celular (SAKAI et al., 2017a).

No que se refere ao consumo de alimentos processados, sugere-se que as aminas heterocíclicas (AHCs) e os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPAs), formados durante o processamento desses alimentos, como a defumação, podem contribuir para os danos oxidativos do material genético. Outra hipótese diz respeito às propriedades redox dos íons ferro que, por ser um metal de transição (mineral especialmente encontrado na fração heme da hemoglobina e mioglobina, presente nas carnes), poderia promover o sequestro de elétrons por meio da reação de Fenton, onde o íon férrico (Fe^{+3}) atua como agente oxidante sequestrando elétrons tornando-se íon ferroso (Fe^{+2}), que sob essa forma pode reagir com o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e gerar radical hidroxila ($\cdot OH$), espécie radicalar altamente reativa que causa danos às estruturas biológicas como as membranas celulares e DNA (CASCELLA et al., 2018). Além disso, a geração de $\cdot OH$ por meio dessa reação pode iniciar a peroxidação lipídica que, por ter efeito em cascata, provoca a formação de aldeídos citotóxicos e genotóxicos, como o MDA e a 4-HNE, compostos capazes de promover a progressão do câncer (ZARRINI et al., 2016).

Outro efeito da dieta diz respeito ao potencial carcinogênico que o processo térmico pode induzir, com a formação das AHCs e os HPAs, a formação de nitrato/nitrito e os compostos N-nitrosilados e N-glicolilneuramínicos, compostos mutagênicos gerados durante a cocção de carnes em altas temperaturas. A meta-análise de Chiavarini et al. (2017) mostrou que o aumento da ingestão de compostos mutagênicos da carne esteve associado à formação de adenomas, lesão benigna considerada precursora do CCR (CHIAVARINI et al., 2017).

Outro composto, o óxido de trimetilamina (TMAO), tem sido estudado nas neoplasias malignas. Formado por meio da fermentação colônica da colina, betaína e carnitina da dieta, é absorvida nos enterócitos e, no fígado, a enzima flavina

monooxigenase converte trimetilamina em TMAO. O aumento dos níveis desse composto, capaz de induzir uma resposta inflamatória e aumento do estresse oxidativo, tem sido observado em pacientes com CCR, quando comparados com os controles saudáveis. Além disso, os níveis séricos de TMAO têm sido associado com estágios avançados/metástases de CCR e redução da sobrevida livre de doença (JANEIRO et al., 2018; LIU et al., 2017b).

Dessa forma, além do estudo do consumo de nutrientes como os ácidos graxos (SAKAI et al., 2017a), carboidratos fermentáveis (BISHEHSARI et al., 2018) e proteína, recentemente, o estudo dietético na prevenção das neoplasias malignas indicam a necessidade da investigação dos compostos que são formados durante o processamento do alimento (LIU et al., 2017b), com potencial mutagênico, assim como o papel dos compostos bioativos nesta prevenção.

2.3.5 Atividade física

Estudos têm observado que a atividade física reduz o risco do desenvolvimento do CCR em aproximadamente 24% (MOORE et al., 2016; WOLIN et al., 2009).

Acredita-se que um dos possíveis mecanismos do efeito protetor da atividade física sobre esse tipo de câncer seja por meio da redução de adenomas, lesões precursoras do CCR (KERR; ANDERSON; LIPPMAN, 2017). Uma meta-análise, que incluiu 21 estudos, revelou que o risco de câncer de cólon foi 27% menor entre as pessoas mais ativas fisicamente em comparação com as pessoas menos ativas, sendo observado o efeito protetor tanto no câncer de cólon distal como proximal (BOYLE et al., 2012).

O efeito protetor do exercício também demonstra estar relacionado a características como duração e intensidade (MOORE et al., 2016). Considerando a alta prevalência de sarcopenia nos pacientes oncológicos (SOUZA et al., 2018) e os efeitos protetores da massa livre de gordura sobre a mortalidade, além de atuar como protetora contra a toxicidade da quimioterapia e risco operatório, estratégias que preservem o tecido muscular, como o exercício resistido, podem ser alvos terapêuticos (VEGA; LAVIANO; PIMENTEL, 2016). No estudo clínico aleatório de Adams et al. (2016), os pacientes que estavam em quimioterapia adjuvante e que realizavam treinamento resistido reverteram a sarcopenia e melhoraram a dinapenia

e parâmetros da qualidade de vida, demonstrando a importância do exercício como parte do tratamento de grupo de pacientes (ADAMS et al., 2016).

Dentre os mecanismos propostos, observa-se a capacidade da atividade física em reduzir os níveis de fatores de crescimento como o IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina) e aumentar a expressão de suas proteínas ligantes (IGFBP - proteínas ligadoras do fator de crescimento semelhante à insulina), tendo em vista o papel desses no processo de proliferação, diferenciação e apoptose celular (HAYDON et al., 2006; JONES, 2004; PALMQVIST et al., 2002). Nesse contexto, estudos observacionais revelam que o risco de mortalidade entre os sobreviventes de CCR é menor entre os fisicamente ativos antes do diagnóstico e com altos níveis da proteína ligante IGFB-3 (HAYDON et al., 2006). Já os indivíduos que apresentaram altos níveis de IGF-1 mostraram alto risco de CCR (PALMQVIST et al., 2002).

Outro benefício da atividade física é a sua capacidade em modular os níveis de insulina, um clássico hormônio anabólico, como observado no estudo de Brown et al. (2018), no qual 39 sobreviventes de câncer de cólon tiveram redução na resistência à insulina e melhor controle glicêmico após dois níveis de exercícios aeróbios (“dose baixa” - 150 minutos/semana e “dose alta” - 300 minutos/semana)

Além dos mecanismos citados, o exercício mostra-se capaz de ativar a expressão de PGC-1 α (*proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha*), esse capaz de reduzir a expressão de genes pró-inflamatórios no músculo e provavelmente outros tipos de células, diminuindo a síntese de citocinas pró-inflamatórias, além deste estar envolvido na biogênese mitocondrial da homeostase da glicose, sendo a hiperglicemia fator de risco para o desenvolvimento das neoplasias malignas (BESSE-PATIN et al., 2019). Além da capacidade do exercício reduzir mediadores inflamatórios como a IL-6 e o TNF- α e a capacidade deste também modular a atividade de telômeros, evidências sugerem que o comprimento dos telômeros pode ser positivamente associado com a longevidade e com a saúde e inversamente correlacionado com o risco de várias doenças relacionadas à idade, incluindo câncer, doenças cardiovasculares, obesidade, diabetes, dor crônica e estresse, sendo assim mais um efeito protetor do exercício (ARSENIS et al., 2017).

Dessa forma, as evidências indicam que o exercício tanto pode atuar de forma preventiva, como pode ser considerado estratégia terapêutica em pacientes

com neoplasia maligna, especialmente com o objetivo de promover a manutenção/retenção de massa muscular.

2.3.6 Estresse oxidativo, inflamação e microbiota

A inflamação é caracterizada pela ativação da resposta imune das células a estímulos nocivos como fatores infecciosos e não infecciosos que visam remover os estímulos lesivos, iniciar o processo de cicatrização e restaurar a homeostase tecidual (MEDZHITOV, 2010).

O estímulo nocivo é reconhecido pelo receptor de células imunes, como receptores do tipo *Toll-like* (TLR) que são expressos em células especializadas, como macrófagos residentes em tecidos, células dendríticas e mastócitos.

Células inflamatórias estimuladas produzem mediadores como o ácido araquidônico, as citocinas e as quimiocinas. Esses mediadores podem ativar as cascatas de transdução de sinal com alteração dos fatores de transcrição como NF- κ B (fator nuclear *kappa* B), transdutor de sinal e ativador da transcrição 3 (STAT3), fator indutível de hipóxia-1 α (HIF1- α), proteína ativadora-1 (AP-1), fator nuclear de células T ativadas (NFAT) e NRF2 (*nuclear factor erythroid 2-related factor 2*) (TANIGUCHI; KARIN, 2018).

Nesse ambiente inflamatório, o efeito carcinogênico ocorre de maneira dependente do tempo, com indução da proliferação celular, crescimento tumoral, angiogênese de células neoplásicas e expressão de vários mediadores inflamatórios como as IL-1, IL-6, IL-8 e IL-11 (MEDZHITOV, 2010). A IL-6 é considerada como fator estimulador de linfócitos B por sua capacidade de estimular a diferenciação desses em células produtoras de anticorpos, os plasmócitos, sendo produzida por diversas células, como monócitos, macrófagos e fibroblastos. Esta é considerada uma das principais citocinas pró-inflamatórias, induzindo a fase aguda da inflamação por estimular a resposta imune inata, mediando a febre e a caquexia. Os dados revelam que a inflamação promovida em resposta a essa citocina independe do estado nutricional do indivíduo (AKIRA S, TAGA T, 1993; HIRANO T, AKIRA S, TAGA T, 1990). Além dela, uma das interleucinas de grande relevância é a IL-8. Postula-se que essa funcione como um fator de crescimento autócrino em células de CCR, promovendo assim o crescimento celular, invasão e adesão (GALFFY et al., 1999; RUBIE et al., 2007). Observa-se que ao estimular células com IL-8, de

maneira exógena, esta citocina apresenta a capacidade de estimular o crescimento das células neoplásicas (BREW et al., 2000).

Além das citocinas citadas, a IL-17 também apresenta forte associação com o CCR. Encontra-se elevada em tecidos tumorais de pacientes com esse tipo de neoplasia, decorrente da ativação das células do sistema imune. A produção dessa citocina ocorre como resposta à diferenciação das células CD4⁺ em células T auxiliares 17, secretando essa interleucina inflamatória que inibe a resposta antitumoral do sistema imune, o que facilita o crescimento do tumor (GRIVENNIKOV et al., 2012; RAZI et al., 2019).

No processo de iniciação, promoção e progressão das neoplasias malignas, o estresse oxidativo pode atuar nesse primeiro estágio pelo dano ao material genético ocasionado pelas EROs. No estágio de promoção, as EROs poderiam contribuir para a expressão gênica anormal, comunicação de bloqueio entre as células, alteração dos sistemas de segundos mensageiros, resultando em aumento da proliferação celular e diminuição da apoptose. O estresse oxidativo também pode participar do estágio de progressão do processo de câncer contribuindo com mais alterações/danos ao DNA da população de células iniciadas, causando ativação de mastócitos e leucócitos (REUTER S, GUPTA SC, CHATURVEDI MM, 2011).

A relação entre DII, caracterizada por inflamação crônica promovida pela doença de Crohn (DC) ou colite ulcerativa (CU), é bem conhecida pela evidência de que pacientes com DII possuem maior risco de desenvolver CCR em comparação à população geral, caracterizando CCR como uma doença inflamatória (PERŠE, 2013).

Sabe-se que além do processo inflamatório local e sistêmico, indivíduos com DII possuem um desequilíbrio dos microrganismos na microbiota colônica, que reforçam o envolvimento com a inflamação, onde as partículas de microrganismos patogênicos, os lipopolissacarídeos (LPS), e o estresse nitroxidativo gerado (seja por espécies reativas de oxigênio e nitrogênio produzidos de forma endógena e exógena) em resposta à inflamação e ação de citocinas inflamatórias, capazes de ativar o gene do NFκ-B. Esse fator de transcrição nuclear é ativado por componentes bacterianos como os LPS, citocinas pró-inflamatórias (TNF-α e IL-1), vírus e substâncias tóxicas ao DNA. A fosforilação de IκBs (inibidor de NF-κB) ligadas a NF-κB pela quinase IκB permite a translocação de NFκ-B do citoplasma para o núcleo, que irá mediar a transcrição de genes alvo. A ativação do NF-κB está

relacionada à produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1, IL-6), quimiocina (IL-8), enzimas relacionadas a inflamação (ciclo-oxigenase-2) e expressão de fatores antiapoptóticos (GADD45 β , BFL1, BCL-XL), que podem estimular a proliferação celular, bem como a ativação da angiogênese (KANG et al., 2017; SAKAI et al., 2017b; ZUO; NG, 2018).

Nesse sentido, estratégias que visem o equilíbrio do microbioma intestinal, assim como o controle da inflamação local e sistêmica, podem ser fundamentais na prevenção do CCR, tais como a oferta de substratos fermentáveis, como as fibras solúveis, que podem exercer seu papel protetor pela formação dos AGCC e assim controlar a população de microrganismos patogênicos, por servir de substrato energético para os microrganismos probióticos, que competirão com os patogênicos por sítios de adesão e nutrientes (ZUO; NG, 2018).

OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Determinar a relação entre o estado nutricional/funcional, perfil inflamatório/oxidativo e estadiamento tumoral de pacientes com CCR, atendidos no Hospital Universitário Professor Alberto Antunes (HUPAA), Maceió-AL.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Traçar o perfil clínico, nutricional e funcional dos pacientes com CCR atendidos no HUPAA;
- Determinar os padrões inflamatório e oxidativo, em amostras de sangue de pacientes com CCR atendidos no HUPAA;
- Identificar qual método de avaliação nutricional consegue realizar o diagnóstico nutricional de forma mais precoce, em pacientes com CCR;
- Avaliar a concordância entre os métodos objetivos e subjetivos de avaliação nutricional/funcional em pacientes com CCR atendidos no HUPAA;
- Associar os métodos de avaliação nutricional/funcional, marcadores inflamatórios/oxidativos e estadiamento tumoral em pacientes com CCR atendidos no HUPAA.

MATERIAL E MÉTODOS

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 MATERIAL E EQUIPAMENTOS

- Reagentes

Os comprimidos do coquetel de inibidor de protease foram provenientes da Roche[®]. O tampão RIPA (10x) foi obtido da Cell Signaling[®]. Todos os outros produtos químicos, enzimas, albumina de soro bovino (BSA) foram adquiridos da Sigma-Aldrich Chemicals (St. Louis, EUA).

- Equipamentos

Biofreezer VIP Serie Sanyo; Espectrofotômetro UV/vis Thermo Scientific; Agitador magnético AP 55, Phoenix; *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) acoplado à detecção UV (Shimatzu, Serial no. L201550); Balança digital Filizola[®] Welmy; Adipômetro científico e fita métrica inextensível Lange[®]; Dinamômetro hidráulico Jamar[®].

4.2 DESENHO EXPERIMENTAL

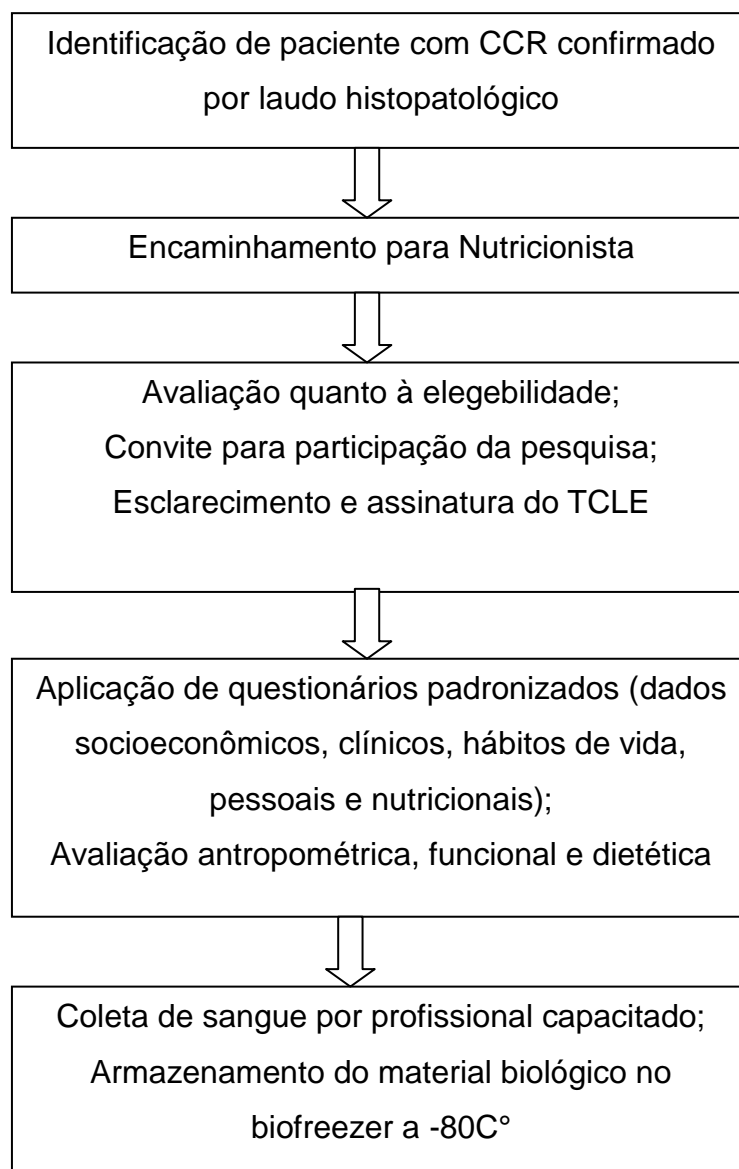
Estudo do tipo transversal, amostragem por conveniência, realizado no HUPAA, localizado no município de Maceió, referência no estado de Alagoas no acompanhamento de pacientes oncológicos no Sistema Único de Saúde.

Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: (1) pacientes diagnosticados com CCR, confirmado por laudo histopatológico; (2) maiores que 18 anos, ambos os sexos; (3) pacientes que faziam acompanhamento clínico no HUPAA. Como critérios de não inclusão: (1) pacientes que já tenham sido submetidos a tratamento antineoplásico anterior, cirúrgico ou não; (2) em grave estado geral; (3) com disfunção renal ou hepática; (4) gestantes e lactantes.

Os pacientes foram encaminhados pelo ambulatório de proctologia (local de acompanhamento clínico) para o ambulatório de nutrição e gastroenterologia onde seriam avaliados quanto à elegibilidade. Quando elegíveis, foram convidados a participar da pesquisa e após esclarecimento de possíveis dúvidas, solicitada a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Em seguida, foram avaliados por meio de questionários padronizados quanto aos dados

socioeconômicos, clínicos, hábitos de vida, pessoais e nutricionais, que incluíram a avaliação antropométrica, funcional e dietética (Figura 1).

Figura 1. Fluxo da pesquisa do estado nutricional/funcional e sua correlação com o perfil inflamatório/oxidativo e prognóstico clínico de pacientes com câncer colorretal atendidos em um hospital escola de Maceió-AL.



Legenda: CCR: câncer colorretal; TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

4.2.1 Avaliação antropométrica e funcional

Para a avaliação antropométrica foi aferido o peso por meio de balança digital (capacidade de 200 kg e precisão de 100 g), altura em pé aferida por meio de estadiômetro acoplado à balança digital (precisão de 0,1 cm). Para os indivíduos

idosos, a altura foi estimada a partir da altura do joelho – aferida com auxílio de paquímetro (precisão de 0,1 cm) segundo Chumlea et al. (1988) (CHUMLEA et al., 1988). Essas medidas possibilitaram o cálculo do IMC, que foi classificado segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) (WHO, 1995), para os indivíduos com idade entre 18 e 59 anos e para aqueles com idade igual ou superior a 60 anos, classificação de Lipschitz (LIPSCHITZ, 1994).

A medida da circunferência do braço (CB) foi realizada com fita métrica inextensível (precisão de 0,1 cm) com o braço não dominante do avaliado flexionado em direção ao tórax, formando um ângulo de 90°, localizado entre o ponto médio entre o acrômio e o olécrano. A prega cutânea tricúspita (PCT) foi obtida no mesmo ponto médio utilizado para medição da CB, desprendendo-a do tecido muscular, aplicando o adipômetro em ângulo de 90° com o braço (Lohman et al., 1991) e realizada a sua adequação (adequação PCT (%) = PCT obtida (mm)/PCT percentil 50). A circunferência muscular do braço (CMB) foi obtida por meio dos valores de CB e PCT ($CMB [cm] = CB [cm] - \pi \times [PCT [mm]/10]$) e calculada a sua adequação (adequação CMB (%) = CMB obtida (mm)/CMB percentil 50) (FRISANCHO, 1981). A CB, PCT e CMB foram classificadas pelo P50 de acordo com as tabelas de referência para adultos (FRISANCHO, 1981, 1990) e idosos (KUCZMARSKI, KUCZARISK, 2000).

A avaliação funcional contemplou a mensuração da FPP. A avaliação foi conduzida por um avaliador treinado, utilizando dinamômetro mecânico, onde os pacientes executaram o teste em posição sentada, com o cotovelo flexionado no ângulo de 90°, antebraço e pulso em posição neutra. Os sujeitos foram solicitados a realizar três medidas isométricas máximas, com uma breve pausa entre as medidas. Foram obtidas três medidas de cada mão (dominante e não dominante) e a maior medida da mão dominante foi utilizada como medida final. Para classificação da FPP como adequada e inadequada (desnutrição), foi calculado o percentil 40 de cada grupo final de pacientes (segundo o sexo e faixa etária – adultos e idosos) e este usado como referência para o seu grupo, assim como realizado no estudo de Steemburgo et al. (2018) (STEEMBURGO et al., 2018).

4.2.2 Avaliação subjetiva global aplicado pelo próprio paciente

Também foi utilizada a ASG-PPP, na versão traduzida e validada para a população brasileira. No final da aplicação dessa ferramenta subjetiva, o paciente foi

classificado como A (bem nutrido), B (risco ou desnutrição moderada) ou C (gravemente desnutrido) (GONZALEZ et al., 2010) e para fins comparativos, nas análises estatísticas, estratificados em bem nutridos (A) e desnutridos (B + C).

4.2.3 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas (UFAL) com o número: 1.796.339.

4.3 PREPARAÇÃO DAS AMOSTRAS SANGUÍNEAS

O sangue foi coletado e armazenado em tubo contendo anticoagulante EDTA (*Ethylenediamine tetraacetic acid*) e centrifugado a 4.000 rpm, durante 10 min, a 4 °C. O sobrenadante foi retirado e por fim, aliquoteado e armazenado a -80 °C, para posteriores análises bioquímicas.

4.4 ANÁLISES BIOQUÍMICAS

4.4.1 Determinação de marcador de dano oxidativo – Malondialdeído

Os níveis de MDA foram mensurados por meio de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), acoplada à detecção por UV a 270 nm. Os parâmetros usados para o sistema foram os seguintes: coluna 5C18 (150mm x 4,6mm) acoplado com pré-coluna (45 mm x 4,6 mm), fase móvel composta por acetonitrila HPLC/UV e tampão Trizma (pH 7,4) (1:9).

A técnica é baseada no método adaptado por Vickie et al. (1990) (VICKIE; CHANGCHIT; CHOW, 1990). As amostras foram previamente preparadas, onde 25 µL do soro foram homogeneizados com 400 µL de tampão Trizma-Base (pH 7,4), 40 µL de solução antioxidante de butil-hidroxitolueno (BHT) e 440 µL de acetonitrila. Em seguida, o homogeneizado foi centrifugado a 3.500 rpm, por 10 min, a 4 °C e o sobrenadante foi filtrado por meio de um filtro com membrana Durapore® de 0,22µm de poro. O volume de 20 µL do filtrado foi injetado no HPLC e a leitura realizada a 270 nm. A duração da leitura foi de 6 min, onde tempo de retenção do MDA é em torno de 2'51". Os valores de MDA foram avaliados a partir da curva padrão, utilizando 1,1,3,3-tetrametoxipropano (TMP), que é um composto precursor de MDA e expressos em nM MDA.mg de tecido⁻¹ sendo posteriormente corrigidos para o

peso em miligrama (mg) do tecido analisado, obedecendo o fator de correção, de acordo com a equação abaixo e valor expresso em nmol/mL.

$$MDA \text{ tecidual} = \frac{MDA \text{ encontrado} \times 1000}{\text{Peso do tecido (mg)}}$$

4.4.2 Determinação de marcadores de atividade inflamatória – Citocinas

Para determinação dos marcadores de atividade inflamatória, as concentrações de IL-6, IL-8 e IL-17 e TNF- α foram determinadas por meio do kit comercial ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) da Sigma-Aldrich® e realizada a leitura em leitor de ELISA a 450nm com varredura até 620nm, sendo o resultado expresso em picograma/mL.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados foram tabulados em planilha do *software Microsoft Excel 2007* e analisados pelo pacote estatístico SPSS (*Statistical Package for Social Science*) versão 20.0. Em seguida, foi realizada a análise descritiva dos dados, onde as variáveis contínuas expressas em média \pm desvio padrão (DP) ou mediana e intervalo interquartil (IIQ) e as categóricas em frequência (n; %).

Para a comparação de frequências, foi realizado o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fischer com ajuste de Bonferroni. Como pressupostos de normalidade usado o teste de Shapiro-Wilk e teste de Levene para homogeneidade das variâncias residuais. Para comparação de médias utilizado teste t de Student, para as variáveis paramétricas, e de mediana o teste de Mann Whitney, para as não paramétricas. Para avaliar a concordância entre os métodos de avaliação nutricional, foi realizado o teste kappa (κ), sendo os dados interpretados: concordância nula (<0.0), fraca (entre 0.01-0.2), razoável (entre 0.21-0.4), moderada (entre 0.41-0.6), forte (entre 0.61-0.8) e quase perfeita (entre 0.81-1.00). Para avaliação da relação entre as variáveis bioquímicas, antropométrica/funcional e estadiamento tumoral foi utilizada a regressão binária logística, sendo o estágio tumoral classificado como variável dicotômica (grupo 1, estágio I-III, e grupo 2, IV). O valor p <0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

"O que eu faço é uma gota no meio de um oceano.

Mas sem ela, o oceano será menor."

Teresa de Calcutá

RESULTADOS

5.1 ARTIGO 1

Lack of concordance among nutritional diagnostic methods in newly-diagnosed colorectal cancer patients

Samara Bomfim Gomes Campos¹, Samara Cléssya Lucena de Azevedo², Thaynara Roberto da Silva Gomes², Nassib Bezerra Bueno², Marília Oliveira Fonseca Goulart^{1,3,4}, Fabiana Andréa Moura^{2,5}

¹Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS), Universidade Federal de Alagoas (UFAL), 57072-970 Maceió, AL, Brasil

²Faculdade de Nutrição (FANUT), Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Campus A. C. Simões, Tabuleiro dos Martins, 57072-970 Maceió, AL, Brazil

³Instituto de Química e Biotecnologia (IQB/UFAL), Maceió, AL, Brazil

⁴Pós Graduação da Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO), Universidade Federal de Alagoas (UFAL), 57072-970 Maceió, AL, Brazil

⁵Pós Graduação em Ciências Médicas (PPGCM/UFAL), Universidade Federal de Alagoas (UFAL), 57072-970 Maceió, AL, Brazil

Lack of concordance among nutritional diagnostic methods in newly-diagnosed colorectal cancer patients

Abstract

Colorectal cancer (CRC) has an important impact in nutritional status and clinical prognosis. Objective anthropometric measurements do not identify early changes and subjective methods presents limitation. Was investigated the nutritional assessment methods in nutritional diagnosis of newly diagnosed CRC patients. Cross-sectional study, conducted in a public hospital in Maceió-Alagoas, Brazil. Clinical, nutritional (patient-generated subjective global assessment - PG-SGA -; body mass index – BMI; arm circumference - AC; triceps skinfold – TSF; and arm muscle circumference – AMC) and functional (handgrip strength – HGS) data were collected from July 2017 to January 2019. Thirty-one CRC patients, with a mean age of 58.97 ± 14.96 years were studied: 48.4% were elderly and 51.6% female. TSF adequacy (80.8%) and PG-SGA (80.0%) had the highest prevalence of malnutrition. BMI identified the same prevalence of malnutrition and excess weight (30.0%). The concordance between PG-SGA and BMI ($\kappa=0.086$; $p=0.426$) was slight; with HGS ($\kappa=0.268$; $p=0.124$) fair. PG-SGA and AC ($\kappa=0.015$; $p=0.99$), TSF ($\kappa=0.195$; $p=0.558$) and AMC adequacy ($\kappa=0.142$; $p=0.380$) were slight. PG-SGA can diagnose malnutrition, even in those eutrophic/overweight by other methods. Various methods do not show concordance with PG-SGA, confirming the need of objective and subjective methods to better diagnose CRC patients and establish adequate therapeutic goals.

Key-words: Intestinal Neoplasms, Nutrition Assessment, Overweight.

Introduction

Colorectal cancer (CRC) is the third most diagnosed cancer and the second cause of death from cancer globally (1). This neoplasm is intimately related to nutritional status. If on the one hand, obesity can be a risk factor for its development (2), on the other hand both, malnutrition (3) and obesity (4), worsen the prognosis of CRC patients.

Malnutrition in CRC has several causes such as digestive symptoms like diarrhea (5) and changes in food intake caused by pro-inflammatory cytokines produced by macrophages, lymphocytes and monocytes in response to tumor activity, like tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6). These cytokines modulate appetite in central nervous system and stimulate lipolysis and proteolysis (6). Fat loss may occur in subcutaneous and visceral tissues (7) and is associated with a poor prognosis (8), reduction of fat-free mass, high inflammatory activity and reduced survival (9), showing the importance of identifying early changes in body weight.

In this context, nutritional status in CRC patients directly influences biochemical parameters as low levels of hematocrit and albumin (10), enhances post-operative complications, as the increase of surgical risk, endoscopic and radiologic reintervention and organic dysfunction that requires intensive care and is related to mortality (10). Thus, the early detection of these changes and an early nutritional intervention to overweight and mal-nourished patients, improve prognosis, and decrease rates of morbidity and mortality among these patients.

The subjective nutritional assessment, as patient-generated subjective global assessment (PG-SGA) that is a nutritional tool developed for oncology public, includes clinical parameters, weight evolution, alterations in appetite and functionality, and can be answered by the patient, bringing data about the nutritional status that contributes to the establishment of therapeutic strategies at an early stage of disease (11). Literature shows the association among malnutrition according to PG-SGA to mortality (12) and its agreement with fat-free mass and sarcopenia (13-15).

However, PG-SGA has some limitation: the questionnaire needs to be filled in part by the patient (11), making it impossible to apply in unconscious patients as an example. By the other side, objective methods as body mass index (BMI) only reflect the current weight and may underestimate malnutrition in oncologic patients (16). In addition, despite functional methods, as handgrip strength (HGS) – which evaluates available capacity and muscle mass –, reflect changes in both nutritional status and, mainly, in power (17), in newly-diagnosed oncologic patients, changes in adipose tissues are more common (7). In this context, neither the PG-SGA nor the HGS are methods able to identify overweight / obesity, which make classic anthropometric methods, such as BMI, necessary in a wide nutritional assessment.

Thus, the aim of this study was to investigate the concordance of the different methods of nutritional assessment and to identify the prevalence of inadequate nutritional status, according to objective and subjective methods, of newly-diagnosed CRC patients by histopathological exam in patients that have not undergone clinical or surgical treatments, followed up in a public reference hospital of oncology in Maceio-Alagoas, Brazil.

Materials and Methods

A cross-sectional study was conducted from July 2017 to January 2019 at the Professor Alberto Antunes University Hospital (HUPAA), located at Maceio-Alagoas, Brazil, a public reference center for cancer treatment. Patients inclusion criteria were: (1) to be newly-diagnosed with CRC by a histopathological exam; (2) have ≥ 18 years, of both sexes; (3) to be undergoing clinical follow-up at HUPAA. Patients' non-inclusion criteria: (1) who have already undergone previous cancer treatment; (2) in severe general condition; (3) with renal or hepatic dysfunction; (4) who are pregnant/lactating. After that, socioeconomic, clinical, nutritional, and functional data were collected.

The PG-SGA was applied, and patients were classified as “well-nourished” (PG-SGA A), “malnourished”, or “suspected to be malnourished” (PG-SGA B) and severely malnourished (PG-SGA C). To dichotomize the analysis, PG-SGA B and C were grouped as “malnourished”.

The following data were also measured: weight and height (digital scale with a coupled stadiometer Filizola[®]-Welmy) to adult patients and estimated according to height knee for elderly (18) and then BMI (kg/m²) were calculated and classified according to WHO (19) for adults and Lipschitz (20) for elderly. Usual BMI was calculated with a weight of 6 months before diagnosis. Overweight/obesity were grouped in the “excess weight” category.

Arm circumference (AC) and triceps skinfold (TSF) was obtained according to Lohamn et al. (1991) (21) and so arm muscle circumference (AMC) was calculated. Percentage of the adequacy of AC, TSF and AMC were calculated to classification as adequate, malnourished or overweight to AC and TSF, and eutrophic or malnourished to AMC (22-24).

HGS was performed according to Luna-Heredia et al. (2005) (25) and the 40th percentile (P) was utilized to classify the patients as adequate (P \geq 40) or inadequate (P < 40) according to sex and age (adult and elderly male: 37 kg/force and 28 kg/force, respectively; and adult and elderly female = 26 kg/force and 19.2 kg/force, respectively) (17).

The bedridden patients, those who were with venous access in the local of the measure, who were unable to perform anthropometric/functional measurements, those with amputated or immobilized limbs, with edema and those who did not feel able to perform HGS did not have their anthropometric/functional measures collected.

Tumor node metastasis staging (TNM) – 0, I, II, III and IV – was classified according to the American Joint Committee on Cancer (26).

Data analysis was performed using SPSS[®] (IBM Inc, Chicago, IL) version 20. Continuous variables were expressed by mean \pm standard deviation (SD), and the categorical ones were expressed by frequency (n; %). For comparison of frequencies, chi-square or Fisher exact tests with adjustment by Bonferroni method was used. For parametric assumptions of normality (Shapiro-Wilk test) and homogeneity of residual variances (Levene test) were considered. From these procedures, the t-test was performed.

To assess the concordance between methods, the concordance kappa's test (κ) was used and interpreted as poor (<0.0), slight (between 0.01-0.2), fair (between 0.21-0.4), moderate (between 0.41-0.6), substantial (between 0.61-0.8) and almost perfect (between 0.81-1.00) concordance (27). Normal weight and overweight were grouped in a new category called "non-malnourished". Alpha value was set to 5%.

The Ethics and Research Committee of the Federal University of Alagoas approved the project with the 1.796.339 number.

Results

Thirty-one newly-diagnosed CRC patients were included in this study, including 15 (49.6%) male and 16 (51.6%) female, who had a mean age of 58.97 ± 14.96 years. Seven patients (22.6%) reported receive up to 1 minimum wage; eighteen (58.1%) said to be drinker or ex drinker; fifteen (48.3%) claimed to be smoker or ex-smoker; and just 4 (12.9%) referred practice physical activity. About cancer gravity, the most prevalent were stages II ($n=9$; 32.1%) and IV ($n=8$; 28.6%) (Table 1).

PG-SGA had a loss of 1 patient who were doing intentional weight loss, thus the comparisons were done with $n=30$ patients. AC had a loss of 1 (3.2%) patient ($n = 29$); HGS was not carried out in 7 (22.6%) patients ($n = 23$) and TSF and AMC were not performed in 4 (12.9%) patients ($n = 26$).

The prevalence of malnutrition differed according to the method used. The highest prevalence was identified by TSF adequacy ($n = 21$; 80.8%) and PG-SGA ($n = 26$; 80.0%) followed by ACM adequacy ($n = 9$; 34.6%). On the other side, excess weight was identified in 9 (30.0%) and 3 (11.5%) of the newly-diagnosed CRC patients, according to BMI and TSF adequacy, respectively. BMI also identified malnourished in 9 (30.0%) of the studied patients. Usual BMI identified excess weight in 11 (57.9%) of the patients who remembered their weight (Table 2). The mean of the percentage of weight loss between patients analyzed ($n=15$) was 13.3 ± 9.2 and did not differ ($p=0.580$) among well-nourished (6.4 ± 3.6) and malnourished (9.4 ± 7.1) by PG-SGA.

According to Table 2, PG-SGA identified malnourished patients among normal weight/excess weight patients diagnosed by BMI (n = 16; 66.6%) and AC adequacy (n = 11; 47.8%); and among patients with adequate functional profile, according to HGS (n = 10; 58.8%) and muscle mass preserved by AMC adequacy (n = 12; 70.6%). Despite PG-SGA malnourished patients presented lower mean [BMI (23.6 ± 3.55 vs 27.0 ± 5.4 ; $p = 0.069$); AC adequacy (90.8 ± 14.4 vs 98.8 ± 18.0 ; $p = 0.261$); TSF adequacy (76.58 ± 24.0 vs 77.7 ± 38.8 ; $p = 0.933$); AMC adequacy (95.2 ± 16.2 vs 103.2 ± 16.6 ; $p = 0.303$); and HGS (25.5 ± 8.9 vs 32.3 ± 5.8 ; $p = 0.095$)] and high frequencies of malnutrition, according to the other methods studied (Table 2), but these differences were not significant.

The analysis of Table 3 did not reveal any agreement between PG-SGA and objective methods of nutritional assessment. According to this analysis, PG-SGA has no moderate, substantial, or perfect concordance with any anthropometric or functional parameter. PG-SGA had a slight concordance ($\kappa = 0.086$; $p = 0.426$) with BMI; a fair concordance with HGS ($\kappa = 0.268$; $p = 0.124$); and a slight concordance with adequacy of AC ($\kappa = 0.015$; $p = 1.000$), TSF ($\kappa = 0.195$; $p = 0.558$) and AMC ($\kappa = 0.142$; $p = 0.380$).

Discussion

Data unveiled a lack of concordance among PG-SGA and anthropometric and functional methods in newly-diagnosed CRC patients. In addition, TSF adequacy and PG-SGA diagnosed high prevalence of malnourished patient. On the other side, an excess weight and malnutrition had the same prevalence, according to BMI.

It was observed that PG-SGA had a low concordance between BMI, a fair with HGS and a slight concordance with AC, TSF and AMC adequacy, showing the lack of concordance between subjective and anthropometric/functional methods. Similar results have been observed by Cunha et al. (2015) (16), Silva et al. (2008) (28) and Ræder et al. (2018) (14), who compared the PG-SGA with BMI, HGS and low fat-free mass, respectively, in oncologic patients. Together, those results show that in newly-diagnosed CRC patients, subjective methods as PG-SGA cannot be substituted by functional or anthropometry methods.

The high prevalence of malnutrition in CRC patients diagnosed by PG-SGA also was found by Wang et al. (2020). These authors identified 80.9% of malnourished according to the PG-SGA score (29). In turn, Gallois et al. (2019), in their prospective multicentric study non-pre-treated patients with metastatic CRC, observed 41% of the malnourished according to PG-SGA vs 56% according to the Nutritional Risk Index (30). Also, malnutrition in CRC patients is associated with complications in patients undergoing coloproctological surgery (10).

Our data suggest that newly-diagnosed CRC patients have compromised nutritional status, diagnosed by PG-SGA, especially adipose reserve – observed by TSF adequacy –, even without presenting malnutrition (normal weight or excess weight by BMI) or reduced functional capacity (HGS adequate), confirming the need of different methods of nutritional evaluation to identify the real nutritional status (29). PG-SGA can find nutritional alterations independent of changes in corporal composition changes, as shown in Wang et al. (2020) (29). These authors evaluated a total of 131 newly-diagnosed CRC patients, among 35.9% of CRC patients diagnosed by PG-SGA (score B+C) had a BMI over 24 kg/m² (WANG et al., 2020), similar results to this study. That fact can be explained why changes in BMI only occur when there is a significant reduction in body weight, whereas for PG-SGA it does not, which makes this subjective method the most sensitive in the early detection of malnutrition among oncological patients, including among other subjective methods (11).

Another finding of this study was the presence of excess weight, diagnosed before cancer diagnosis until stage IV CRC patients. Tran et al. (2018) conducted a retrospective analysis with 375 CRC patients in stage IV, being 32% classified as obesity (BMI \geq 30kg/m²). They observed a significant decreasing of chemotherapy duration in obese when compared with normal weight (12.1 vs. 5.4 months, p = 0.006). According to these authors this result can be explained by phenomenon called “obesity paradox” that would be associated with a greater survival in cancer patients (31).

The “obesity paradox” occurs when the risk of the outcome, typically mortality, is significantly reduced for BMI values above this referent, when an increased risk is expected (32). For CRC, the “obesity paradox” remain controversial.

According to Haydon et al. (2006), a increase of 10kg of body weight elevates in 15% the mortality in these patients (33). Doria-Rose et al. (2006) who analyzed 633 obese postmenopausal women observed similar results. These authors, after adjusting for age, disease stage, hormone use and smoking, concluded that these women had 2-fold increased risk of death after CRC diagnostic (34). According to Hu et al. (2020) “obesity paradox” is real in CRC patients and both weight loss and excessive weight gain are contraindicated (35). In this context, the early identification of both diagnoses (malnutrition and overweight) is essential to establish the best direction in clinical and nutritional treatment.

Ahead in our study, just half of the participants remembered their weight before 6 months prior to CRC diagnosis, this information indicates that most part of them has an excess of weight (overweight or obesity), that combined with symptoms of CRC, inflammation, decrease of food intake and increased weight loss, negatively impact the nutritional status, which can be confirmed by the average weight loss of the research participants.

In this study, HGS identified approximately half the frequency of malnourished patients compared to PG-SGA and TSF adequacy. HGS is one of the major factors for diagnosis of sarcopenia, a clinical condition characterized by progressive generalized loss of skeletal muscle mass and strength with decreased physical performance (36). Literature have been demonstrated an association between HGS and the number of colorectal adenomas (37); elevated correlation with skeletal muscle index in digestive cancer patients undergoing chemotherapy (38); and strong association with cancer mortalities (39).

On the other side, the efficacy of HGS in oncologic patients is not a consensus among cancer studies. As in this study, Groot (2020) identified a low association between PG-ASG and HGS. Additionally, these authors observed that HGS had low sensitivity in identifying malnutrition in oncological patients (13). Heinsbergen et al. (2020), studied 295 CRC patients (I-III stage), and no significant associations were founded between pre-operative HGS and the occurrence of postoperative complications (40). An explanation for this low prevalence of functional inadequacy by HGS is that our patients were newly diagnosed and despite eight (28.6%) that was stage IV, the main observed body change was the fat reduction and not muscle reserves. Similar data are found, especially in newly-diagnosed patients with a

gastrointestinal obstruction that presents reduction of the white adipose tissue (41). Adipose tissue reduction in oncologic patient occurs due to more significant catabolism and higher energy expenditure, decreased food intake by inflammatory mediators that also enhance lipolysis, mitochondrial fatty acid oxidation and reduction of lipogenesis (7).

The limitations of our study is the sample size, given that the inclusion criteria established that only newly-diagnosed patients should be accepted by histopathological exam with CRC and have not undergone clinical or surgical treatment. On the other side, the interpretation of our results should consider the sample's characteristic: patients assisted in a public center in Brazil.

The subjective (PG-SGA), functional (HGS) and objective (anthropometry) methods studied, did not present concordance in nutritional assessment in newly-diagnosed CRC patients, thus, anthropometric/functional measurements cannot substitute PG-SGA diagnosis due the low concordance. Among the nutritional assessment methods to detect malnutrition in newly-diagnosed CRC patients, PG-SGA and TSF, detected more individuals in this condition, possibly by PG-SGA match objective and subjective parameters and newly-diagnosed oncology patients are more sensible to lose in adipose tissue, but TSF cannot identify changes in weight during disease, food intake, functionality and symptoms.

In this way, subjective, and objective methods should be part of nutritional screening including those that classify patients as average weight and overweight to identify early changes in nutritional status, prevent malnutrition and contributes to clinical improvement. Some questions need to be answered as the impact of weight loss and malnutrition, the use of nutritional assessment methods to detect early malnutrition in CRC patients and its relation to earlier nutritional intervention and clinical improvement.

Acknowledgment

Declaration of interest statement

The authors declare no conflict of interest.

Grant support

The Phd's student Samara Bomfim Gomes Campos received an Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Alagoas (FAPEAL) studentship.

Home Institution/Laboratory

Study conducted in Laboratório de Eletroquímica e Estresse Oxidativo of Universidade Federal de Alagoas as a part of the thesis of PhD in the Postgraduate Program of Ciências da Saúde (PPGCS/UFAL). Tutors: Marília Oliveira Fonseca Goulart, Fabiana Andréa Moura.

References

1. WHO. WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all. Geneva: World Health Organization; 2020.
2. Liu PH, Wu K, Ng K, Zauber AG, Nguyen LH, Song M, et al. Association of Obesity with Risk of Early-Onset Colorectal Cancer among Women. *JAMA Oncol.* 2019;5(1):37–44.
3. Aaldriks AA, Van der Geest LGM, Giltay EJ, le Cessie S, Portielje JEA, Tanis BC, et al. Frailty and malnutrition predictive of mortality risk in older patients with advanced colorectal cancer receiving chemotherapy. *J Geriatr Oncol.* 2013;4(3):218–26. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgo.2013.04.001>.
4. Sinicrope FA, Foster NR, Sargent DJ, O'Connell MJ RC. Obesity is an independent prognostic variable in colon cancer survivors. *Clin Cancer Res.* 2010;16(6):1884–93.
5. Gigic B, Boeing H, Toth R, Böhm J, Habermann N, Scherer D, et al. Associations between dietary patterns and longitudinal quality of life changes in colorectal cancer patients: The colocare study. *Nutr Cancer.* 2018;70(1):51–60. <https://doi.org/10.1080/01635581.2018.1397707>.
6. Arends J, Baracos V, Bertz H, Bozzetti F, Calder PC, Deutz NEP, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr.* 2017;36(5):1187–96. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2017.06.017>.

7. Ebadi M, Mazurak VC. Evidence and mechanisms of fat depletion in cancer. *Nutrients*. 2014;6(11):5280–97. <https://doi.org/10.3390/nu6115280>.
8. Imai K, Takai K, Miwa T, Taguchi D, Hanai T, Suetsugu A, et al. Rapid depletion of subcutaneous adipose tissue during sorafenib treatment predicts poor survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2020;12(7):1–10. <https://doi.org/10.3390/cancers12071795>.
9. Dolan RD, Almasaudi AS, Dieu LB, Horgan PG, McSorley ST, McMillan DC. The relationship between computed tomography-derived body composition, systemic inflammatory response, and survival in patients undergoing surgery for colorectal cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10(1):111–22. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12357>.
10. Nishiyama VKG, Albertini SM, Moraes CMZG de, Godoy MF de, Netinho JG, et al. Malnutrition and clinical outcomes in surgical patients with colorectal disease. *Arq Gastroenterol*. 2018;55(4):397–402. <https://doi.org/10.1590/s0004-2803.201800000-85>.
11. Gonzalez MC, Borges LR, Silveira DH, Assunção MCF, Orlandi SP. Validação da versão em português da avaliação subjetiva global produzida pelo paciente. *Rev Bras Nutr Clin*. 2010;25(2):102–8.
12. Santos AF dos, Rabelo Junior AA, Campos FLB, Sousa RML, Veloso HJF, Chein MBdaC. Scored patient-generated Subjective Global Assessment: Length of hospital stay and mortality in cancer patients. *Rev. Nutr*. 2017;30(5): 545-553. <https://doi.org/10.1590/1678-98652017000500001>.
13. De Groot LM, Lee G, Ackerie A, van der Meij BS. Malnutrition screening and assessment in the cancer care ambulatory setting: Mortality predictability and validity of the patient-generated subjective global assessment short form (PG-SGA SF) and the GLIM criteria. *Nutrients*. 2020;12(8):1–13.
14. Ræder H, Henriksen C, Bøhn SK, O'de Fey Vilbo AR, Henriksen HB, Kværner AS, et al. Agreement between PG-SGA category and fat-free mass in colorectal cancer patients. *Clin Nutr ESPEN*. 2018;27:24–31. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2018.07.005>
15. Souza BU de, Souza NCS, Martucci RB, Rodrigues VD, Pinho NB de,

- Gonzalez MC, et al. Factors Associated with Sarcopenia in Patients with Colorectal Cancer. *Nutr Cancer*. 2018;70(2):176–83.
<https://doi.org/10.1080/01635581.2018.1412480>
16. Cunha C de M, Sampaio E de J, Varjão ML, Factum CS, Ramos LB, Barreto-Medeiros JM. Valoración nutricional en pacientes oncológicos quirúrgicos: Un análisis comparativo entre métodos. *Nutr Hosp*. 2015;31(2):916–21.
<http://dx.doi.org/10.3305/nh.2015.31.2.7715>.
 17. Steemburgo T, Averbuch NC, Belin CHS, Behling EB. Hand Grip Strength and nutritional status in hospitalized oncological patients. *Rev Nutr*. 2018;31(5):489–99. <https://doi.org/10.1590/1678-98652018000500006>.
 18. Chumlea WC, Guo S, Roche AF, Steinbaugh ML. Prediction of body weight for the nonambulatory elderly from anthropometry. *J Am Diet Assoc*. 1988;88(5):564—568. Available from:
<http://europepmc.org/abstract/MED/3367012>
 19. WHO. WHO Expert Committee on Physical Status : the Use and Interpretation of Anthropometry. WHO technical report series: 854. 1995. p. 1–463. Available from: http://www.who.int/childgrowth/publications/physical_status/en/
 20. Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care [Internet]*. 1994;21(1):55—67. Available from:
<http://europepmc.org/abstract/MED/8197257>
 21. Lohamn, TG; Roche, AF; Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Abridged; 1991. 90 p.
 22. Frisancho A. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr*. 1981;34:77–97.
<https://doi.org/10.1093/ajcn/34.11.2540>.
 23. Frisancho A. Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status. Michigan U de, editor. 1990. 189 p.
 24. Kuczarski MF, Kuczarisk RJ NM. Descriptive anthropometric reference data for older Americans. *J Am Diet Assoc*. 2000;100:59–66.
 25. Luna-Heredia E, Martín-Peña G, Ruiz-Galiana J. Handgrip dynamometry in healthy adults. *Clin Nutr*. 2005;24(2):250–8.

- <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2004.10.007>.
26. Weiser MR. AJCC 8th Edition: Colorectal Cancer. *Ann Surg Onco*. 2018;25(6):1454–5. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6462-1>
 27. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas*. 1960;XX(1):37–46. <https://doi.org/10.1177/001316446002000104>.
 28. Silva Da TL, Doumid A, Pretto B, Gonzalez MC, Pastore CA. Association between nutritional subjective global assessment and manual dynamometry in cancer patients of a chemotherapy service in Southern Brazil. *2015;21(40):66-70*.
 29. Jun Wang W, Ting Li T, Wang X, Li W, Wei Cui J. Combining the Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG- SGA) and Objective Nutrition Assessment Parameters Better Predicts Malnutrition in Elderly Patients with Colorectal Cancer. *J Nutr Oncol*. 2020;5(1):22–30. <https://doi.org/10.34175/jno202001003>.
 30. Gallois C, Artru P, Lièvre A, Auclin E, Lecomte T, Locher C, et al. Evaluation of two nutritional scores' association with systemic treatment toxicity and survival in metastatic colorectal cancer: an AGEO prospective multicentre study. *Eur J Cancer*. 2019;119:35–43. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.07.011>.
 31. Tran CG, Hill EE, Jensen B, Stark AC, Flannery M, Berg DJ, et al. Survival benefit of obesity in stage IV colorectal cancer: Better tolerability of chemotherapy? *J Clin Oncol*. 2018;36(15_suppl):e15629–e15629. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e15629.
 32. Lennon H, Sperrin M, Badrick E, Renehan AG. The Obesity Paradox in Cancer: a Review. *Curr Oncol Rep [Internet]*. 2016;18(9):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11912-016-0539-4>.
 33. Haydon AMM, MacInnis RJ, English DR, Giles GG. Effect of physical activity and body size on survival after diagnosis with colorectal cancer. *Gut*. 2006;55(1):62–7.
 34. Doria-Rose VP, Newcomb PA, Morimoto LM, Hampton JM, Trentham-Dietz A. Body mass index and the risk of death following the diagnosis of colorectal cancer in postmenopausal women (United States). *Cancer Causes Control*.

- 2006 Feb;17(1):63-70. doi: 10.1007/s10552-005-0360-0.
35. Hu C, Zhang Q, Jin X, Zhang L, Zhang Y, Zhu Q, et al. A paradox between preoperative overweight/obesity and change in weight during postoperative chemotherapy and its relationship to survival in stage II and III colorectal cancer patients. *Clin Nutr.* 2020; S0261-5614(20)30582-3 <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.10.039>.
 36. Cruz-Jentoft, AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and ageing.* 2019; 48(1), 16–31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>.
 37. Moon JH, Kim YJ, Oh YH, Kong MH, Kim HJ. Association between colorectal adenoma and hand grip strength in the elderly. *J Bone Metab.* 2019;26(3):161–7. <https://doi.org/10.11005/jbm.2019.26.3.161>.
 38. Moreau J, Ordan MA, Barbe C, Mazza C, Perrier M, Botsen D, et al. Correlation between muscle mass and handgrip strength in digestive cancer patients undergoing chemotherapy. *Cancer Med.* 2019;8(8):3677–84. <https://doi.org/10.1002/cam4.2238>.
 39. Zhuang C Le, Zhang FM, Li W, Wang KH, Xu HX, Song CH, et al. Associations of low handgrip strength with cancer mortality: a multicentre observational study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2020;11(6):1476–86. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12614>.
 40. van Heinsbergen M, Konsten JL, Bours MJL, Bouvy ND, Weijenberg MP, Janssen-Heijnen ML. Preoperative handgrip strength is not associated with complications and health-related quality of life after surgery for colorectal cancer. *Sci Rep.* 2020;10(1):1–8. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69806-1>
 41. Agustsson T, Wikrantz P, Rydén M, Brismar T, Isaksson B. Adipose tissue volume is decreased in recently diagnosed cancer patients with cachexia. *Nutrition.* 2012;28(9):851–5. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2011.11.026>.

Table 1. Characterization of newly-diagnosed colorectal cancer patients of Hospital Universitário Professor Alberto Antunes in July 2017 to January 2019.

	N=31	%
Age (Mean, SD)	58.97±14.96	
Adults	16	51.6
Elderly	15	48.4
Sex		
Female	16	51.6
Male	15	48.3
School education		
Never studied/Incomplete elementary school	10	32.3
Complete elementary school	8	25.8
Incomplete high school	1	3.2
Complete high school	10	32.3
University education	2	6.5
Marital status		
Single	5	16.1
Married/Stable union	19	61.3
Widower	5	16.1
Divorced	2	6.5
Family income		
< 1 MW	7	22.6
≥1-2 MW	18	58.1
>2 MW	6	19.4
Drinker/Ex drinker		
Yes	18	58.1

	No	13	41.9
Smoking/Ex-smoking			
	Yes	15	48.3
	No	16	51.6
Physical Activity			
	Yes	4	12.9
	No	27	87.1
Cancer stage			
	0	2	7.1
	I	4	14.3
	II	9	32.1
	III	5	17.9
	IV	8	28.6
	Total	28	

SD: standard deviation; MW: minimum wage. Were presented average \pm SD to continuous variables e frequency [n (%)] to categorical.

Table 2. Nutritional status according to patient generated subjective global assessment of newly-diagnosed colorectal cancer patients of Hospital Universitário Professor Alberto Antunes in July 2017 to January 2019.

		PG-SGA		
		Well nourished	Malnourished	Total
		n (%)	n (%)	
TOTAL		6 (20.0)	24 (80.0)	
BMI[#]				
	Normal weight	1 (16.7)	11 (45.8)	12 (40.0)
	Malnutrition	1 (16.7)	8 (33.3)	9 (30.0)
	Excess weight	4 (66.7)	5 (20.8)	9 (30.0)
Usual BMI[#]				
	Normal weight	0 (0.0)	6 (37.5)	6 (31.6)
	Malnutrition	0 (0.0)	2 (12.5)	2 (10.5)
	Excess weight	3 (100.0)	8 (50.0)	11 (57.9)
HGS				
	Adequate	6 (100.0)	10 (58.8)	16 (69.6)
	Inadequate	0 (0.0)	7 (41.2)	7 (31.4)
AC Adequacy[#]				
	Adequate	1 (16.7)	9 (39.1)	10 (34.5)
	Malnutrition	3 (50.0)	12 (52.2)	15 (51.7)
	Excess weight	2 (33.3)	2 (8.7)	4 (13.8)
TSF Adequacy[#]				
	Adequate	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (7.7)
	Malnutrition	4 (66.7)	17 (85.0)	21 (80.8)
	Excess weight	2 (33.3)	1 (5.0)	3 (11.5)
AMC Adequacy				

Adequate	5 (83.3)	12 (60.0)	17 (65.4)
Malnutrition	1 (16.6)	8 (40.0)	9 (34.6)

#Fisher's Exact Test adjusted by Bonferroni method. AC: arm circumference; AMC: arm muscle circumference; BMI: body mass index; HGS: hand grip strength; TSF: triceps skinfold; PG-SGA: patient generated subjective global assessment.

Table 3. Concordance between patient generated subjective global assessment, anthropometric and functional variables of newly-diagnosed colorectal cancer patients of Hospital Universitário Professor Alberto Antunes in July 2017 to January 2019.

	PG-SGA			Kappa	p-value
	Well nourished n (%)	Malnourished n (%)	Total		
BMI (n=30)				0.086	0.426
Non-malnourished	5 (83.3)	16 (66.7)	21 (70.0)		
Malnourished	1 (16.6)	8 (33.3)	9 (30.0)		
HGS (n=23)				0.268	0.12
Adequate	6 (100.0)	10 (58.8)	16 (69.6)		
Inadequate	0 (0.0)	7 (41.2)	7 (30.4)		
AC (% Adequacy) (n=29)				0.015	0.99
Non-malnourished	3 (50.0)	11 (47.8)	14 (48.3)		
Malnourished	3 (50.0)	12 (52.2)	15 (51.7)		
TSF (% Adequacy) (n=26)				0.195	0.55
Non-malnourished	2 (33.3)	3 (15.0)	5 (19.2)		
Malnourished	4 (66.7)	17 (85.0)	21 (80.8)		
AMC (% Adequacy) (n=26)				0.142	0.38
Well nourished	5 (83.3)	12 (60.0)	17 (65.4)		
Malnourished	1 (16.7)	8 (40.0)	9 (34.6)		

Concordance kappa's test. AC: arm circumference; AMC: arm muscle circumference; BMI: body mass index; HGS: handgrip strength; PG-SGA: patient generated subjective global assessment; TSF: triceps skinfold.

5.2 ARTIGO 2

Interleukin-6 and triceps skinfold are associated with severity cancer stage in newly-diagnosed colorectal cancer patients

Samara Bomfim Gomes Campos¹, Amylly Sanuely da Paz Martins², Anne Karolyne dos Santos³, Marília Oliveira Fonseca Goulart^{1,2,3}, Fabiana Andréa Moura^{4,5}

1Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS), Universidade Federal de Alagoas (UFAL), 57072-970 Maceió, AL, Brazil

2Pós Graduação da Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO), Universidade Federal de Alagoas (UFAL), 57072-970 Maceió, AL, Brazil

3Instituto de Química e Biotecnologia (IQB/UFAL), Maceió, AL, Brazil

4Faculdade de Nutrição (FANUT), Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Campus A. C. Simões, Tabuleiro dos Martins, 57072-970 Maceió, AL, Brazil

5Pós Graduação em Nutrição (PPGNUT/UFAL), Pós Graduação em Ciências Médicas (PPGCM/UFAL), Universidade Federal de Alagoas (UFAL), 57072-970 Maceió, AL, Brazil

Corresponding author: Fabiana Andréa Moura: Campus A. C. Simões, Avenida Lourival Melo Mota, s/n, Tabuleiro dos Martins, 57072-970 Maceió, AL, Brazil; +55 (82) 8887-1468.

Interleukin-6 and triceps skinfold are associated with severity cancer stage in newly-diagnosed colorectal cancer patients

Abstract

Colorectal cancer (CRC) has an important impact on morbidity and mortality globally, and nitroxidative stress, inflammation, and nutritional status are linked with its appearance and progression. Thus, this study aimed to analyze the association between inflammatory, anthropometric, functional, and oxidative markers with tumor stage of newly-diagnosed CRC patients in a public reference center, in Maceió-Alagoas, Brazil. Patient-generated subjective global assessment was applied and weight, height, arm circumference, triceps skinfold (TSF), arm muscle circumference, and handgrip strength were obtained. The fasting blood sample was collected, centrifuged, and the serum was stored at -80 °C, until the analysis moment. Malonaldehyde levels were quantified by HPLC (high-performance liquid chromatography) and the cytokines, represented by tumor necrosis factor-alpha, interleukin – IL-6, IL-8, IL-17 were analyzed by ELISA. Patients were grouped according to cancer stage in group 1 (stage 0-III) and group 2 (stage IV). A binary logistic regression was performed, adjusted to sex and age, to assess the relationships among the variables studied and cancer stage. Significance was considered when $p < 0.05$. Twenty-eight CRC patients participated in the study of which twenty (71.4%) were from group 1 and eight (28.6%) were from group 2. The binary logistic regression revealed that lower TSF adequacy (OR=0.929; CI 95%=0.870-0.993; $p=0.029$) and higher IL-6 levels (OR=1.001; CI 95%=1.000-1.002; $p=0.012$) increased the chance of patients being in tumor stage IV. These data support that IL-6 and TSF may help in the cancer stage assessment in clinical practice. Modulation of inflammation by IL-6 levels may be a target in CRC treatment.

Keywords: Intestinal Neoplasms, Nutrition Assessment, Oxidative stress, Lipid peroxidation, Diagnosis.

Introduction

Colorectal cancer (CRC) is the third most diagnosed type of cancer and the second cause of death from cancer globally (1). Nitroxidative stress (2), inflammation (3) and nutritional status (4) are suggested to be involved in its pathogenesis and progression.

Nitroxidative stress is characterized by the imbalance between antioxidant enzymatic (superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase) and non-enzymatic (glutathione, carotenoids, tocopherols, vitamin C, flavonoids, among others) defense system and the generation of reactive oxygen and nitrogen species (RONS) (5,6). RONS can even be classified in subforms by the intensity from physiological oxidative stress (eustress) to excessive/toxic oxidative burden (distress) and as acute, chronic, and repetitive oxidative stress (7). This redox imbalance can mediate the oxidation of biomolecules such as lipids, carbohydrates, proteins, DNA (deoxyribonucleic acid) (6), for instance, the generation of products, like malondialdehyde (MDA) (2). Clinical studies unraveled that CRC patients have high levels of MDA and these are related to the cancer stage (8) .

It is known that inflammation is related to nitroxidative stress (9) and CRC development/severity (3). Several studies have shown that the increased levels of some proinflammatory chemokines, secreted by the tumor, such as interleukin (IL)-1, IL-6 and IL-8, are associated to carcinogenesis and can promote growth and migration of cancer cells (10,11). These cytokines are related to the presence of the tumor, its severity/cancer stage and higher mortality (12). IL-6 (3), IL-8 (13), IL-17 (14) and TNF- α (tumor necrosis factor alpha) (15) are among these inflammatory mediators, and there are some shreds of evidence of their relationship with tumor stage and cancer prognosis.

Another relevant aspect in CRC progression is the nutritional status and its crosslink with functional capacity (16). Tumor microenvironment and the activation of the immune cells system and the systemic inflammation lead to a catabolic signaling that reduces appetite through the central nervous system, stimulates lipolysis and proteolysis that accelerates the loss of adipose and muscular tissue and, consequently impairs weight control and strength (11). Additionally, malnutrition is a predictor for severe complications and deaths in CRC surgical patients (4) and positively correlates with tumor stage (17).

As such, this study aims to evaluate the association among nutritional parameters, oxidative and inflammatory biomarkers and the tumor progression in newly-diagnosed CRC patients, treated in a public reference centre in Maceió-Alagoas, Brazil.

Methods

Study design

A cross-sectional study was conducted from July 2017 to January 2019 at the Professor Alberto Antunes University Hospital (HUPAA), located in Maceió-Alagoas, Brazil, a public reference center for cancer patients' treatment. The Ethics Research Committee of the Federal University of Alagoas approved the project under the number 1.796.339.

Study group

In this study, patients were included, as: (1) newly diagnosed with CRC by a histopathological exam; (2) age \geq 18 years, both sexes; (3) undergoing clinical follow-up at HUPAA. Non-inclusion criteria were: (1) previous surgery, chemotherapy and/or radiotherapy; (2) severe general conditions; (3) renal or hepatic dysfunction; (4) pregnant and lactating women.

Equipment

Biofreezer VIP Serie Sanyo; High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) coupled to a UV detector (Shimadzu[®] serial no. L201550); Spectrofluorometer by Thermo Scientific[®] (Multiskan); Filizola[®] Welmy digital balance with a coupled stadiometer; Scientific adipometer and inextensible measuring band Lange[®]; hydraulic dynamometer Jamar[®] were used.

Blood samples

The collected blood was stored in a tube containing EDTA and was centrifuged at 4,000 rpm, for 10 minutes, at 4 °C. The supernatant was removed and stored at -80°C, for later biochemical analyzes.

Oxidative stress biomarkers

MDA peak was measured by HPLC (High-performance liquid chromatography), according to Vickie et al. (1990) (16). The reading time was 6 min, where MDA retention time is around 2'51" and the UV detector was set at 270 nm. MDA was expressed by ng/uL.

Inflammation biomarkers

IL-6, IL-8, IL-17 and TNF- α were analyzed in duplicate by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) with the manufacturer's instructions (PeptoTech[®] kit, PeptoTech Brasil FUNPEC, Ribeirão Preto, SP, BR) and results were expressed by pg/mL.

Nutritional assessment

The weight and height of adults and estimated height according to the knee for elderly (17) were measured: then BMI (body mass index) was calculated, expressed in kg/m² and used the appropriate cut of (WHO, 1995; LIPSCHITZ, 1994). Usual weight was reported by the patients and considered by the weight of 6 months before diagnosis.

The arm circumference (AC) and triceps skinfold (TSF) were obtained according to Lohamn et al. (1991) (20) and arm muscle circumference (AMC) was calculated. AC, TSF and AMC were expressed in adequacy (%) of percentile to comparisons (FRISANCHO, 1981, 1990; KUCZMARSKI, KUCZARISK, 2000).

Functional assessment

Handgrip strength (HGS) was performed according to Luna-Heredia et al. (2005) (24), with three consecutive measurements in dominant and non-dominant hands. Data of force from the dominant hand was considered for comparisons and expressed in kg/force.

The anthropometric/functional measurements were not measured in the following cases: patients with bore venous access in place of the measure; had some limb amputation/immobilization; they had edema on the day of the consultation; or even those unable to perform the HGS.

Cancer stage evaluation

Patients were classified in stages, according to the American Joint Committee on Cancer criteria (25), in 0, I, II, III or IV stages, depending on the tumor node metastasis staging (TNM) and were grouped as group 1 (0 - III stages) and group 2 (IV stage).

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS[®] version 20. Continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation (SD) or median and interquartile interval (IQR); and categoric variables as frequency [n (%)]. Mann-Whitney test was used to comparison among median. Next, a binary logistic regression was performed between nutritional and biochemical biomarkers one by one, and the cancer stage, adjusted for sex and age. Data was expressed as a 95% confidence interval (CI) and the odds ratio (OR). Significance was considered when the p-value was <0.05 .

Results

Twenty-eight newly-diagnosed CRC patients were included in this study, in which fourteen (50.0%) were male and fourteen (50.0%) female, with a mean age of 59.0 ± 15.6 years. Twenty patients in group 1, of which, two (7.1%), four (14.3%), nine (32.1%), and five (17.9%), were in stages 0, 1, 2 and 3, respectively and eight patients (28.6%) were in group 2 of TNM (stage IV). Other general data is listed in Table 1.

According to Table 1, 2 patients in group 2 of TNM had significant lower TSF adequacy [55.11 (21.23) vs 87.1 (38.55); $p = 0.009$] and highest IL-6 serum levels [5967.96 (1763.41) vs 2519.93 (1535.73); $p = 0.002$] when compared to group 1. No other nutritional measure or biochemical biomarker had a statistic association with tumor stage.

After logistic regression adjusted by sex and age, TSF adequacy and IL-6 serum levels remained associated with the worst stage of the tumor in CRC newly-diagnosed patients. According to Table 3, while a reduction of 1% of TSF adequacy, enhanced in 0.09% the chance of the patient being in stage IV (OR = 0.929; IC 95%; 0.870 - 0.993; $p = 0.029$); the increase of 1 $\mu\text{g/mL}$ of IL-6 serum levels, enhanced in 0.1% the chance of these patients being in stage IV (OR=1.001; IC 95% = 1.000 - 1.002; $p = 0.012$).

DISCUSSION

In this study, CRC-newly-diagnosed patients in stage IV had the highest IL-6 serum levels and lower TSF adequacy, compared to earlier stages (0 – III). These results show that the depletion of adipose tissue proved to be more impacting than muscle catabolism or reduced strength, for greater severity of tumor stage. Besides, IL-6 was the only cytokine that was associated with the worst prognosis in these patients, being more important than TNF- α , IL-8 and IL-17. Similarly, lipid peroxidation did not change with the stage tumor progress.

Literature shows delayed diagnosis in CRC patients, since it is a silent type of cancer, and most patients frequently underestimate earlier symptoms, such as changes in bowel rhythm, due to prolonged diagnosis (23). The late diagnosis consequently implies in cancer progression, disease activity and hormonal alteration that implicates in fat mass depletion (24).

According to tumor staging, the relation between lower adipose reserve – observed in this study by TSF adequacy – was observed by Agustsson et al. (2012). These authors compared changes in the body composition of newly diagnosed oncology patients with intestinal obstruction or cachexia. They observed a significant reduction in adipose tissue in both groups, but they did not find a significant change in muscle tissue (25). These findings reinforce the idea that adipose tissue depletion precedes the loss of muscle tissue and strength (24,26).

In this study, IL-6 serum levels had been associated with the worst tumor stage. Similar data was obtained by Zeng et al. (2017). According to them, the IL-6 expression has a positive correlation with tumor stage, and this highlighted the importance of this cytokine levels and cancer prognosis (3).

IL-6 is a cytokine produced by monocytes and macrophages (27) and is associated with inflammatory diseases, such as cancer (3). Transcription factors mediate its inflammatory effects as NF- κ B (nuclear factor kappa B) and STAT3 (signals through transducers and transcription 3) activators. Inflammation mediated by IL-6 / NF- κ B / STAT3 plays necessary signaling in tumor induction. Animal models suggest that IL-6 expression was increased in both serum and tumoral tissue, and this expression occurred concomitantly with STAT3 activation (28). This tumoral induction promoted by IL-6/STAT3 was also confirmed in studies *in vitro*. Wang et al. (2019) analyzed human CRC cells and observed that IL-6/STAT3 signaling facilitated

CRC cell proliferation (29). This fact may be explained by the ability of this cytokine to promote migration, angiogenesis and increase the occurrence of metastasis (10). In this way, in Zeng et al. (2017) study that analyzed 50 CRC sample tissues, compared to the adjacent mucosa, they found that IL-6 expression was associated with invasion depth and lymph node commitment, demonstrating the influence of IL-6 levels and CRC metastasis(3).

Furthermore, IL-6 serum levels had been associated with worst tumor stage and that can be related to lower survival, as observed by Hara et al. (2017) that evaluated the levels of IL-6 of 113 patients with metastatic CRC before chemotherapy. These authors observed a significant reduction of overall survival and progression-free survival in patients with high IL-6 serum levels (30). A similar result was established by Xu et al. (2016) that reported a lower survival in those patients with higher levels of IL-6 (16.6 vs 26.0 months)(12).

Differently from those finds, in the results reported by Yamaguchi et al. (2019), who analyzed 27 different plasma cytokines, among the cytokines that were altered in CRC, compared to controls, IL-8, IL-17A and TNF- α were significantly enhanced in the plasma levels of CRC patients, but not IL-6 (31).

Besides, literature has shown that MDA could be higher in patients with advanced cancer, being a predictor of cancer (32). We did not find an association between the oxidative damage measured by this biomarker and cancer stage, which fact may be explained by the recent diagnosis of the patients. Similarly, Janion et al. (2020) did not show a difference between MDA levels and cancer stage in CRC patients (33). In turn, it is important to highlight that the intensity of lipid peroxidation can be influenced by lifestyle (34), pre-existing chronic diseases, age and tumor location (33).

Considering the complexity of CRC (different populations studied, different stages of disease) associated with the various inflammatory mechanisms involved in the onset and progression of the disease, the comparison between the results of the various studies become a challenge.

CONCLUSION

The increase of IL-6 levels and reduction in TSF adequacy enhanced the chance to newly-diagnosed CRC patients be in advanced cancer stage, showing that

inflammatory biomarkers and adipose tissue measurements can be useful in CRC prognosis, contributing to the screening and diagnosis. Oxidative damage biomarker (MDA), muscle mass (AMC), current weight (BMI) and functional assessment (HGS) were not showed to correlate with cancer stage gravity.

Despite the small sample size, the present study suggests the power of IL-6 and TSF and supports that inflammatory biomarkers and adipose tissue measurements can help healthcare professionals identify advanced stages of cancer in clinical practice, detecting deficits early and also contributing to nutritional cancer care.

Additionally, IL-6 could be a therapeutic target for cancer treatment. Further studies need to be conducted in patients newly diagnosed with CRC and with advanced stage to delimit a cut-off point in different populations, as well as the impact of inflammation modulation in cancer on disease progression and body composition.

Acknowledgment

Declaration of interest statement

The authors declare no conflict of interest.

Grant support

The Phd's student Samara Bomfim Gomes Campos received an Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Alagoas (FAPEAL) studentship.

Home Institution/Laboratory

Study conducted in Laboratório de Eletroquímica e Estresse Oxidativo of Universidade Federal de Alagoas as a part of the thesis of PhD in the Postgraduate Program of Ciências da Saúde (PPGCS/UFAL). Tutors: Marília Oliveira Fonseca Goulart, Fabiana Andréa Moura.

References

1. WHO. WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all. Geneva: World Health Organization; 2020.
2. Liu H, Liu X, Zhang C, Zhu H, Xu Q, Bu Y, et al. Redox imbalance in the

- development of colorectal cancer. *J Cancer*. 2017;8(9):1586–97. <https://doi.org/10.7150/jca.18735>.
3. Zeng J, Tang ZH, Liu S, Guo SS. Clinicopathological significance of overexpression of interleukin-6 in colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2017;23(10):1780–6. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i10.1780>.
 4. Nishiyama VKG, Albertini SM, Moraes CMZG de, Godoy MF de, Netinho JG. Malnutrition and clinical outcomes in surgical patients with colorectal disease. *Arq Gastroenterol*. 2018;55(4):397–402. <https://doi.org/10.1590/s0004-2803.201800000-85>.
 5. Perše M. Oxidative stress in the pathogenesis of colorectal cancer: Cause or consequence? *Biomed Res Int*. 2013;2013. <https://doi.org/10.1155/2013/725710>.
 6. Vasconcelos SML, Goulart MOF, Moura JB de F, Manfredini V, Benfato M da S, Kubota LT. Espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, antioxidantes e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: principais métodos analíticos para sua determinação. *Quim Nova*. 2007;30(5):1323–38. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422007000500046>.
 7. Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative Stress. *Annu Rev Biochem*. 2017 Jun;86:715–48. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061516-045037>.
 8. Mendonça PDS, Carioca AAF, Maia FMM. Interações entre estresse oxidativo , terapia utilizada e estadiamento em pacientes com câncer colorretal. *Rev Bras Cancerol*. 2014;60(2):129–34.
 9. Chatterjee S. Chapter Two - Oxidative Stress, Inflammation, and Disease. In: Dziubla T, Butterfield DA, editors. *Oxidative Stress and Biomaterials*. Academic Press; 2016. p. 35–58.
 10. Li J, Huang L, Zhao H, Yan Y, Lu J. The role of interleukins in colorectal cancer. *Int J Biol Sci*. 2020;16(13):2323–39. <https://doi.org/10.7150/ijbs.46651>.
 11. Arends J, Baracos V, Bertz H, Bozzetti F, Calder PC, Deutz NEP, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr*. 2017;36(5):1187–96. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2017.06.017>.
 12. Xu J, Ye Y, Zhang H, Szmítkowski M, Mäkinen MJ, Li P, et al. Diagnostic and

- prognostic value of serum interleukin-6 in colorectal cancer. *Med (United States)*. 2016;95(2):1–10. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000002502>.
13. Xiao YC, Yang Z Bin, Cheng XS, Fang XB, Shen T, Xia CF, et al. CXCL8, overexpressed in colorectal cancer, enhances the resistance of colorectal cancer cells to anoikis. *Cancer Lett* 2015;361(1):22–32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2015.02.021>.
 14. Razi S, Baradaran Noveiry B, Keshavarz-Fathi M, Rezaei N. IL-17 and colorectal cancer: From carcinogenesis to treatment. *Cytokine*. 2019;116:7–12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2018.12.021>.
 15. Grimm M, Lazariotou M, Kircher S, Höfelmayr A, Germer CT, von Rahden BHA, et al. Tumor necrosis factor- α is associated with positive lymph node status in patients with recurrence of colorectal cancer--indications for anti-TNF- α agents in cancer treatment. *Anal Cell Pathol (Amst)*. 2010;33(3):151–63. <http://dx.doi.org/10.3233/ACP-CLO-2010-0539>.
 16. Steemburgo T, Averbuch NC, Belin CHS, Behling EB. Hand Grip Strength and nutritional status in hospitalized oncological patients. *Rev Nutr*. 2018;31(5):489–99. <http://dx.doi.org/10.1590/1678-986520180005000>.
 17. Muscaritoli M, Lucia S, Farcomeni A, Lorusso V, Saracino V, Barone C, et al. Prevalence of malnutrition in patients at first medical oncology visit: The PreMiO study. *Oncotarget*. 2017;8(45):79884–96.
 18. WHO. WHO Expert Committee on Physical Status : the Use and Interpretation of Anthropometry. WHO technical report series: 854. 1995. p. 1–463. Available from: http://www.who.int/childgrowth/publications/physical_status/en/
 19. Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care [Internet]*. 1994;21(1):55–67. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/8197257>
 20. Kuczmarski MF, Kuczarisk RJ NM. Descriptive anthropometric reference data for older Americans. *J Am Diet Assoc*. 2000;100:59–66.
 21. Frisancho A. Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status. Michigan U de, editor. 1990. 189 p.
 22. Frisancho A. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of

- nutritional status. *Am J Clin Nutr.* 1981;34:77–97.
<https://doi.org/10.1093/ajcn/34.11.2540>.
23. Zarcos-Pedrinaci I, Téllez T, Rivas-Ruiz F, Del Carmen Padilla-Ruiz M, Alcaide J, Rueda A, et al. Factors associated with prolonged patient-attributable delay in the diagnosis of colorectal cancer. *Cancer Res Treat.* 2018;50(4):1270–80.
<https://doi.org/10.4143/crt.2017.371>.
 24. Ebadi M, Mazurak VC. Evidence and mechanisms of fat depletion in cancer. *Nutrients.* 2014;6(11):5280–97. <https://doi.org/10.3390/nu6115280>.
 25. Agustsson T, Wikrantz P, Rydén M, Brismar T, Isaksson B. Adipose tissue volume is decreased in recently diagnosed cancer patients with cachexia. *Nutrition.* 2012;28(9):851–5. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2011.11.026>.
 26. Moreau J, Ordan MA, Barbe C, Mazza C, Perrier M, Botsen D, et al. Correlation between muscle mass and handgrip strength in digestive cancer patients undergoing chemotherapy. *Cancer Med.* 2019;8(8):3677–84.
<https://doi.org/10.1002/cam4.2238>.
 27. Naugler WE, Karin M. The wolf in sheep's clothing: the role of interleukin-6 in immunity, inflammation and cancer. *Trends Mol Med.* 2008;14(3):109–19.
<https://doi.org/10.1016/j.molmed.2007.12.007>.
 28. Jiang F, Liu M, Wang H, Shi G, Chen B, Chen T, et al. Wu Mei Wan attenuates CAC by regulating gut microbiota and the NF- κ B/IL6-STAT3 signaling pathway. *Biomed Pharmacother.* 2020;125:109982.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.109982>
 29. Wang G, Wang Q, Huang Q, Chen Y, Sun X, He L, et al. Upregulation of mtSSB by interleukin-6 promotes cell growth through mitochondrial biogenesis-mediated telomerase activation in colorectal cancer. *Int J Cancer.* 2019;144(10):2516–28. <https://doi.org/10.1002/ijc.31978>.
 30. Hara M, Nagasaki T, Shiga K, Takahashi H, Takeyama H. High serum levels of interleukin-6 in patients with advanced or metastatic colorectal cancer: the effect on the outcome and the response to chemotherapy plus bevacizumab. *Surg Today.* 2017;47(4):483–9. <https://doi.org/10.1007/s00595-016-1404-7>.
 31. Yamaguchi M, Okamura S, Yamaji T, Iwasaki M, Tsugane S, Shetty V, et al.

- Plasma cytokine levels and the presence of colorectal cancer. *PLoS One*. 2019;14(3):1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213602>.
32. Rašić I, Rašić A, Akšamija G, Radović S. The relationship between serum level of malondialdehyde and progression of colorectal cancer. *Acta Clin Croat*. 2018;57(3):411–6. <https://doi.org/10.20471/acc.2018.57.03.02>.
33. Janion K, Szczepańska E, Nowakowska-zajdel E, Strzelczyk J, Copija A. Selected oxidative stress markers in colorectal cancer patients in relation to primary tumor location—a preliminary research. *Med*. 2020;56(2):1–12. <https://doi.org/10.3390/medicina56020047>.
34. Bloomer RJ, Fisher-Wellman KH. Blood oxidative stress biomarkers: influence of sex, exercise training status, and dietary intake. *Gend Med*. 2008 Sep;5(3):218–28. <https://doi.org/10.1016/j.genm.2008.07.002>.

Table 1. General data of newly-diagnosed colorectal cancer patients in a University Hospital in Maceió-AL, Brazil, collected from July 2017 to January 2019.

	N	%
Age (Mean, SD)	59.00±15.56	
Sex		
Female	14	50.0
Male	14	50.0
School education		
Never studied/Incomplete elementary school	10	35.7
Complete elementary school	7	25.0
Incomplete high school	1	3.6
Complete high school	8	28.6
University education	2	7.1
Marital status		
Single	5	17.9
Married/Stable union	17	60.7
Widower	4	14.3
Divorced	2	7.1
Family income		
< 1 MW	6	21.4
≥1-2 MW	16	57.1
>2 MW	6	21.4
Drinker / Ex-drinker		
Yes	17	60.7
No	11	39.3
Smoking / Ex-smoking		
Yes	14	50.0
No	14	50.0
Physical Activity		
Yes	3	10.7
No	25	89.3
Cancer stage		
Group 1 (0 - III)	20	71.4
Group 2 (IV)	8	28.6

SD: standard deviation. Average ± SD was used to continuous variables and frequency [n (%)] to categorical. MW: minimum wage.

Table 2. Nutritional assessment and biochemical serum biomarkers, according to tumor stage, of newly-diagnosed colorectal cancer patients, treated in a University Hospital in Maceió-AL, Brazil, collected during July 2017 to January 2019.

	Tumor stage		p-value
	Group 1 Median (IQR)	Group 2 Median (IQR)	
HGS (kg/f)	30.00 (10.00)	24.00 (13.30)	0.198
BMI (kg/m ²)	24.27 (6.14)	21.95 (5.72)	0.286
Usual BMI (kg/m ²)	26.50 (7.74)	24.97 (6.21)	0.506
AC Adequacy	91.29 (18.40)	79.75 (20.83)	0.077
TSF Adequacy	87.13 (38,55)	55.11 (21.32)	0.009
AMC Adequacy	95.89 (24.28)	86.93 (21.23)	0.153
IL-6 (pg/mL)	2519.93 (1535.725)	5967.96 (1763.407)	0.002
IL-8 (pg/mL)	55.00 (72.95)	73.33 (128.65)	0.156
IL-17 (pg/mL)	2035.00 (2562.500)	1785.00 (1625.00)	0.325
MDA (ng/uL)	4.55 (2.79)	4.08 (2.13)	0.357
TNF- α (pg/mL)	231.25 (196.75)	187.50 (220.63)	0.338

Mann-Whitney nonparametric test: data expressed in median and interquartile range (IQR). Group 1 (Tumor stage 0 – III) and Group 2 (Tumor stage IV); AC: arm circumference; AMC: arm muscle circumference; BMI: body mass index; HGS: handgrip strength; IL: interleukin; MDA: malondialdehyde; TNF- α tumor necrosis factor; TSF: triceps skinfold.

Table 3. Association among anthropometric, functional, inflammatory and oxidative variables with cancer stage of newly diagnosed colorectal cancer patients in a university hospital in Maceió-AL, Brazil, in July 2017 to January 2019.

	OR	CI (95%)	p-value
BMI (kg/m ²)	0.860	0.649 - 1.140	0.294
AC Adequacy	0.921	0.832 - 1.020	0.115
TSF Adequacy	0.929	0.870 - 0.993	0.029
AMC Adequacy	0.962	0.880 - 1.052	0.399
HGS (kg/f)	0.878	0.728 - 1.060	0.175
IL-6 (pg/mL)	1.001	1.000 - 1.002	0.012
IL-8 (pg/mL)	1.011	0.993 - 1.029	0.245
IL-17(pg/mL)	1.000	0.999 - 1.000	0.361
TNF- α (pg/mL)	0.993	0.979 - 1.006	0.284
MDA (ng/uL)	0.620	0.294 - 1.307	0.209

Binary logistic regression, adjusted to sex and age. AC: arm circumference; AMC: arm muscle circumference; BMI: body mass index; CI: confidence interval; HGS: handgrip strength IL: interleukin; MDA: malondialdehyde; OR: odds ratio; TNF- α tumor necrosis factor; TSF: triceps skinfold.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ASG-PPP e a PCT foram os métodos de avaliação nutricional que identificaram o maior número de pacientes desnutridos. No entanto, considerando que a ASG-PPP inclui dados subjetivos como mudanças no apetite, sintomatologia e capacidade funcional, mas não consegue identificar pacientes com peso adequado ou em excesso, orienta a necessidade de utilizar métodos objetivos e subjetivos para contribuir na identificação do estado nutricional e assim a conduta mais adequada, especialmente os métodos objetivos e subjetivos que apresentam baixa concordância entre si.

Quanto aos marcadores inflamatórios estudados, os níveis de IL-6, estiveram associados com uma maior chance de o paciente estar em estágios mais avançados do CCR, apontando que a modulação dos seus níveis possa se tornar alvo terapêutico no CCR.

Como perspectivas futuras, aponta-se a necessidade de investigar em pacientes recém-diagnosticados e em diferentes tipos de câncer, a validação de métodos objetivos e subjetivos para identificar o estado nutricional de forma precoce, assim como avaliar o seu impacto na evolução nutricional e prognóstico clínico. Estudos clínicos são necessários para identificar a efetividade da modulação da atividade inflamatória por meio da IL-6 no CCR. Sugere-se o delineamento de estudos populacionais para o estabelecimento de valores de referência entre os pacientes com CCR e assim contribuir na identificação de pacientes com estágios avançados da doença.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- AALDRIKS, Ab A. et al. Frailty and malnutrition predictive of mortality risk in older patients with advanced colorectal cancer receiving chemotherapy. **Journal of Geriatric Oncology**, [S. l.], v. 4, n. 3, p. 218–226, 2013.
- ABD EL-FATTAH, A.A. et al. Single nucleotide polymorphism in SMAd7 and CHI3L1 and colorectal cancer risk. **Mediators of Inflammation**, [S. l.], 2018 9853192. 25 Oct. 2018.
- ADAMS, S. C. et al. Impact of resistance and aerobic exercise on sarcopenia and dynapenia in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. **Breast Cancer Research and Treatment**, [S. l.], v. 158, n. 3, p. 497–507, 2016.
- AKIRA, S.; TAGA, T.; KISHIMOTO, T. Interleukin-6 in biology and medicine. **Adv Immunol**, [S. l.], v. 54, p. 1–78, 1993.
- ARENDS, J. et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. **Clinical Nutrition**, [S. l.], v. 36, n. 5, p. 1187–1196, 2017.
- ARNOLD, M. et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. **Gut**, [S. l.], v. 66, n. 4, p. 683–691, 2017.
- ARSENIS, N. C. et al. Physical activity and telomere length: Impact of aging and potential mechanisms of action. **Oncotarget**, [S. l.], v. 8, n. 27, p. 45008–45019, 2017.
- AVIELLO, G.; KNAUS, U. G. ROS in gastrointestinal inflammation: Rescue Or Sabotage? **British Journal of Pharmacology**, [S. l.], v. 174, n. 12, p. 1704–1718, 2017.
- AVIELLO, G.; KNAUS, U. G. NADPH oxidases and ROS signaling in the gastrointestinal tract. **Mucosal Immunology**, [S. l.], v. 11, n. 4, p. 1011–1023, 2018.

BARBOSA, I. R.; DE SOUZA, D. L. B.; BERNAL, M. M.; DO C.C. COSTA, Í. Cancer mortality in Brazil: Temporal trends and predictions for the year 2030. **Medicine (United States)**, [S. l.], v. 94, n. 16, p. 1–6, 2015.

BESSE-PATIN, A. et al. PGC1A regulates the IRS1:IRS2 ratio during fasting to influence hepatic metabolism downstream of insulin. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [S. l.], v. 116, n. 10, p. 4285–4290, 2019.

BISHEHSARI, F. et al. Dietary fiber treatment corrects the composition of gut microbiota, promotes SCFA production, and suppresses colon carcinogenesis. **Genes**, [S. l.], v. 9, n. 2, 2018. DOI: 10.3390/genes9020102.

BLAUWHOFF-BUSKERMOLEN, S. et al. Loss of muscle mass during chemotherapy is predictive for poor survival of patients with metastatic colorectal cancer. **Journal of Clinical Oncology**, [S. l.], v. 34, n. 12, p. 1339–1344, 2016.

BOHORQUEZ, M. et al. Clinical manifestations of colorectal cancer patients from a large multicenter study in Colombia. **Medicine (United States)**, [S. l.], v. 95, n. 40, 2016.

BOYLE, T. et al. Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers: A systematic review and meta-analysis. **Journal of the National Cancer Institute**, [S. l.], v. 104, n. 20, p. 1548–1561, 2012.

BREITZIG, M. et al. 4-Hydroxy-2-nonenal: A critical target in oxidative stress? **American Journal of Physiology - Cell Physiology**, [S. l.], v. 311, n. 4, p. C537–C543, 2016.

BREW, R. et al. Interleukin-8 as an autocrine growth factor for human colon carcinoma cells in vitro. **Cytokine**, [S. l.], v. 12, n. 1, p. 78–85, 2000.

CASCELLA, M. et al. Dissecting the mechanisms and molecules underlying the

potential carcinogenicity of red and processed meat in colorectal cancer (CRC): An overview on the current state of knowledge. **Infectious Agents and Cancer**, [S. l.], v. 13, n. 1, p. 1–8, 2018.

CHIAVARINI, M. et al. Dietary intake of meat cooking-related mutagens (HCAs) and risk of colorectal adenoma and cancer: A systematic review and meta-analysis. **Nutrients**, [S. l.], v. 9, n. 5, 2017.

CHUMLEA, W. C.; GUO, S.; ROCHE, A. F.; STEINBAUGH, M. L. Prediction of body weight for the nonambulatory elderly from anthropometry. **Journal of the American Dietetic Association**, [S. l.], v. 88, n. 5, p. 564–568, 1988.

CHYLIKOVA, J.; DVORACKOVA, J.; TAUBER, Z.; KAMARAD, V. M1/M2 macrophage polarization in human obese adipose tissue. **Biomedical Papers**, [S. l.], v. 162, n. 2, p. 79–82, 2018.

CONLIN, A. et al. The prognostic significance of K-ras, p53, and APC mutations in colorectal carcinoma. **Gut**, [S. l.], v. 54, n. 9, p. 1283–1286, 2005.

COŞKUN, Ö.; ÖZTOPUZ, Ö.; ÖZKAN, Ö.F. Determination of IL-6, TNF- α and VEGF levels in the serums of patients with colorectal cancer. **Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)**, [S. l.], v. 63, n. 5, p. 97–101, 2017.

DE-AGUILAR-NASCIMENTO, J.E. et al. Diretriz ACERTO de intervenções nutricionais no perioperatório em cirurgiageral eletiva. **Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes**, [S. l.], v. 44, n. 6, p. 633–648, 2017.

DE LA CHAPELLE, A. Genetic predisposition to colorectal cancer. **Nature Reviews Cancer**, [S. l.], v. 4, n. 10, p. 769–780, 2004. DOI: 10.1038/nrc1453.

DOLAN, R. D. et al. The relationship between computed tomography-derived body composition, systemic inflammatory response, and survival in patients undergoing surgery for colorectal cancer. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, [S. l.], v. 10, n. 1, p. 111–122, 2019.

DONG, Yunlong et al. Abdominal obesity and colorectal cancer risk: Systematic review and meta-analysis of prospective studies. **Bioscience Reports**, [S. l.], v. 37, n. 6, p. 1–12, 2017.

DYERBERG, J.; BANG, H. O. Lipid metabolism, atherogenesis, and haemostasis in eskimos: the role of the prostaglandin-3 family. **Haemostasis**, [S. l.], v. 8, n. 3–5, p. 227–233, 1979.

ESTELLER, Manel et al. Inactivation of the DNA repair gene O6-Methylguanine-DNA methyltransferase by promoter hypermethylation is associated with G to A mutations in K-ras in colorectal tumorigenesis. **Cancer Research**, [S. l.], v. 60, n. 9, p. 2368–2371, 2000.

FRISANCHO, AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. **Am. J. Clin. Nutr.**, [S. l.], v. 34, p. 77–97, 1981.

FRISANCHO, AR. Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status. [s.l: s.n.] 1990. 189 pp.,

GALFFY, G. et al. Interleukin 8: An autocrine growth factor for malignant mesothelioma. **Cancer Research**, [S. l.], v. 59, n. 2, p. 367–371, 1999.

GAO, N. et al. The prognostic value of C-reactive protein/albumin ratio in nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis. **Bioscience Reports**, [S. l.], v. 38, n. 6, 2018.

GONZALEZ, M. C. et al. Validação da versão em português da avaliação subjetiva global produzida pelo paciente Validation of a Portuguese version of patient-generated subjective global assessment. **Rev Bras Nutr Clin**, [S. l.], v. 25, n. 2, p. 102–8, 2010.

GRIVENNIKOV, S. I. et al. Adenoma-linked barrier defects and microbial products drive IL-23/IL-17-mediated tumour growth. **Nature**, [S. l.], v. 491, p. 254, 2012.

GUSTAFSSON, U. O. et al. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations: 2018. **World Journal of Surgery**, [S. l.], v. 43, n. 3, p. 659–695, 2019.

HARMAN, D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. **Journal of gerontology**, [S. l.], v. 11, n. 3, p. 298–300, 1956.

HAYDON, A. M. M. et al. Physical activity, insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor binding protein 3, and survival from colorectal cancer. **Gut**, [S. l.], v. 55, n. 5, p. 689–694, 2006.

HIRANO, T. et al.. Biological and clinical aspect of interleukin-6. **Immunol Today**, [S. l.], v. 11, p. 443–449, 1990.

HUTTER, C. M. et al. Characterization of gene-environment interactions for colorectal cancer susceptibility loci. **Cancer Research**, [S. l.], v. 72, n. 8, p. 2036–2044, 2012.

Santos M de O. Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. **Rev. Bras. Cancerol.** 30 de março de 2018;64(1):119-20. Disponível em:
<https://rbc.inca.gov.br/revista/index.php/revista/article/view/115>

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA.
Estimativa 2020 : incidência de câncer no Brasil. [s.l: s.n.]. Rio de Janeiro, 2019. 117p. Disponível em:
<http://publications.lib.chalmers.se/records/fulltext/245180/245180.pdf%0Ahttps://hdl.handle.net/20.500.12380/245180%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.jsames.2011.03.003%0A>

JANEIRO, M. H. et al. Implication of trimethylamine n-oxide (TMAO) in disease: Potential biomarker or new therapeutic target. **Nutrients**, [S. l.], v. 10, n. 10, 2018.

JOHNSON, C. M. et al. Meta-Analyses of colorectal cancer risk factors. **Cancer Causes and Control**, [S. l.], v. 24, n. 6, p. 1207–1222, 2013.

JONES, J. I. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. **Endocrine Reviews**, [S. l.], v. 16, n. 1, p. 3–34, 2004. DOI: 10.1210/er.16.1.3.

KANG, Y.; PAN, W.; CAI, Y.; DISTRICT, C. Gut microbiota and colorectal cancer : insights into pathogenesis for novel therapeutic strategies Darmflora und Darmkrebs : Einblicke in die Pathogenese für neue Therapiestrategien. **Zeitschrift Fur Gastroenterologie**, [S. l.], v. 55, n. 9, p. 872–880, 2017.

KERR, J.; ANDERSON, C.; LIPPMAN, S. M. Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer: an update and emerging new evidence. **The Lancet Oncology**, [S. l.], v. 18, n. 8, p. e457–e471, 2017.

KUCZMARSKI, M.F.; KUCZARISK, R.J.; NAJJAR, M. Descriptive anthropometric reference data for older Americans. **J Am Diet Assoc**, [S. l.], v. 100, p. 59–66, 2000.

KUO, Y.H. et al. Prognostic significance of unintentional body weight loss in colon cancer patients. **Molecular and Clinical Oncology**, [S. l.], p. 533–538, 2018.

LI, X. L. et al. P53 mutations in colorectal cancer- Molecular pathogenesis and pharmacological reactivation. **World Journal of Gastroenterology**, [S. l.], v. 21, n. 1, p. 84–93, 2015.

LIPSCHITZ, D. A. Screening for nutritional status in the elderly. **Primary care**, [S. l.], v. 21, n. 1, p. 55–67, 1994. Disponível em: <http://europepmc.org/abstract/MED/8197257>.

LIU, Hao et al., Redox imbalance in the development of colorectal cancer. **Journal of Cancer**, [S. l.], v. 8, n. 9, p. 1586–1597, 2017. a.

LIU, J. et al. IL-17 is associated with poor prognosis and promotes angiogenesis via stimulating VEGF production of cancer cells in colorectal carcinoma. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, [S. l.], v. 407, n. 2, p. 348–354, 2011.

LIU, Po Hong et al. Association of Obesity with Risk of Early-Onset Colorectal

Cancer among Women. **JAMA Oncology**, [S. l.], v. 5, n. 1, p. 37–44, 2019.

LIU, X. et al., Preoperative serum TMAO level is a new prognostic marker for colorectal cancer. **Biomarkers in Medicine**, [S. l.], v. 11, n. 5, p. 443–447, 2017. b. LÓPEZ-OTÍN, Carlos; BLASCO, Maria A.; PARTRIDGE, Linda; SERRANO, Manuel; KROEMER, Guido. The Hallmarks of Aging Carlos. **Cell**, [S. l.], v. 153, n. 6, p. 1194–1217, 2013. DOI: 10.1016/j.cell.2013.05.039.The.

LUO, C.; ZHANG, H. The Role of Proinflammatory Pathways in the Pathogenesis of Colitis-Associated Colorectal Cancer. **Mediators of Inflammation**, [S. l.], v. 2017, 2017.

MEDZHITOV, R. Inflammation 2010: New Adventures of an Old Flame. **Cell**, [S. l.], v. 140, n. 6, p. 771–776, 2010.

MOORE, S. C. et al. Association of leisure-time physical activity with risk of 26 types of cancer in 1.44 million adults. **JAMA Internal Medicine**, [S. l.], v. 176, n. 6, p. 816–825, 2016.

MUSCARITOLI, M. et al. Prevalence of malnutrition in patients at first medical oncology visit: The PreMiO study. **Oncotarget**, [S. l.], v. 8, n. 45, p. 79884–79896, 2017.

NICLIS, C. et al. Proinflammatory dietary intake is associated with increased risk of colorectal cancer: Results of a case-control study in Argentina using a multilevel modeling approach. **Nutrition and Cancer**, [S. l.], v. 70, n. 1, p. 61–68, 2018.

NOJADEH, J.N.; BEHROUZ, S.; SAKHINIA E. Microsatellite instability in colorectal cancer. **EXCLI Journal**, [S. l.], v. 17, p. 159–168, 2018.

PALMQVIST, R. et al. Plasma insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor binding protein 3, and risk of colorectal cancer: A prospective study in northern Sweden. **Gut**, [S. l.], v. 50, n. 5, p. 642–646, 2002.

PEREIRA, M. D. L.P. et al. Espessura do Músculo Adutor do Polegar para avaliação nutricional: uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Enfermagem**, [S. l.], v. 71, n. 6, p. 3270–80, 2018.

PERŠE, M. Oxidative stress in the pathogenesis of colorectal cancer: Cause or consequence? **BioMed Research International**, [S. l.], v. 2013, 2013.

POZIOMYCK, A. K. et al. Nutritional assessment methods as predictors of postoperative mortality in gastric cancer patients submitted to gastrectomy. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, [S. l.], v. 44, n. 5, p. 482–490, 2017.

PRADO, S.B. R. Do. et al. Ingestion of non-digestible carbohydrates from plant-source foods and decreased risk of colorectal cancer: A review on the biological effects and the mechanisms of action. **Frontiers in Nutrition**, [S. l.], v. 6, n. May, p. 1–17, 2019.

RAZI, S. et al. IL-17 and colorectal cancer: From carcinogenesis to treatment. **Cytokine**, [S. l.], v. 116, n. December 2018, p. 7–12, 2019.

REUTER, S.; GUPTA, S.C.; CHATURVEDI, M.M.; AGGARWAL B.B. Oxidative stress, inflammation, and cancer. [S. l.], v. 49, n. 11, p. 1603–1616, 2011.

RUBIE, C. et al. Correlation of IL-8 with induction, progression and metastatic potential of colorectal cancer. **World Journal of Gastroenterology**, [S. l.], v. 13, n. 37, p. 4996–5002, 2007.

SAKAI, C. et al. Fish oil omega-3 polyunsaturated fatty acids attenuate oxidative stress-induced DNA damage in vascular endothelial cells. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 12, n. 11, p. 1–13, 2017. a.

SAKAI, J. et al. Lipopolysaccharide-induced NF- κ B nuclear translocation is primarily dependent on MyD88, but TNF α expression requires TRIF and MyD88. **Scientific Reports**, [S. l.], v. 7, n. 1, p. 1–9, 2017. b.

SAMADDER, N. J. et al. Family History Associates With Increased Risk of Colorectal

Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, [S. l.], v. 17, n. 9, p. 1807- 1813.e1, 2019.

SAMEER, A. S. Colorectal cancer: Molecular mutations and polymorphisms. **Frontiers in Oncology**, [S. l.], v. 3 MAY, n. May, p. 1–8, 2013.

SANTOS, M. D. O. Estimativa 2018: Incidência de câncer no Brasil. **Revista Brasileira Cancerologia**. 2018; v. 64, n. 1, p. 119–120, 2018.

SHAHJEHAN, F. et al. Body mass index and long-term outcomes in patients with colorectal cancer. **Frontiers in Oncology**, [S. l.], v. 8, n. DEC, p. 1–10, 2018.

SIES, H.; BERNDT, C.; JONES, D.P. Oxidative Stress. **Annual review of biochemistry**, United States, v. 86, p. 715–748, 2017.

SOUZA, B. U. D. et al. Factors Associated with Sarcopenia in Patients with Colorectal Cancer. **Nutrition and Cancer**, [S. l.], v. 70, n. 2, p. 176–183, 2018.

SOUZA, D. L. B. et al. Colorectal cancer mortality in Brazil: Predictions until the year 2025 and cancer control implications. **Diseases of the Colon and Rectum**, [S. l.], v. 57, n. 9, p. 1082–1089, 2014.

STEEMBURGO, T. et al. Hand Grip Strength and nutritional status in hospitalized oncological patients. **Revista de Nutricao**, [S. l.], v. 31, n. 5, p. 489–499, 2018.

SUZUKI, T.; KAMIYA, H. Mutations induced by 8-hydroxyguanine (8-oxo-7,8-dihydroguanine), a representative oxidized base, in mammalian cells. **Genes and Environment**, [S. l.], v. 39, n. 1, p. 4–9, 2017.

TANIGUCHI, K.; KARIN, M. NF-B, inflammation, immunity and cancer: Coming of age. **Nature Reviews Immunology**, [S. l.], v. 18, n. 5, p. 309–324, 2018.

TATUM, V. L.; CHANGCHIT, C. K.; CHOW, C. K. Measurement of Malondialdehyde by High Performance Liquid Chromatography with Fluorescence Detection. **Lipids**,

[S. I.], v. 25, n. 4, p. 226–229, 1990.

HU, H. et al. Direct redox modulation of p53 protein : potential sources of redox control and potential outcomes Review Article. **Gene Therapy And Molecular Biology**, [S. I.], v. 4, n. December, p. 119–132, 1999.

VASCONCELOS, S. M. L. et al. Espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, antioxidantes e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: principais métodos analíticos para sua determinação. **Química Nova**, [S. I.], v. 30, n. 5, p. 1323–1338, 2007.

VEGA, M. C. M. D.; LAVIANO, A.; PIMENTEL, G. .D. Sarcopenia and chemotherapy-mediated toxicity. **Einstein (Sao Paulo, Brazil)**, [S. I.], v. 14, n. 4, p. 580–584, 2016.

VISSERS, P. A. J. et al. The Impact of Body Mass Index and Waist Circumference on Health-related Quality of Life Among Colorectal Cancer Survivors: Results from the PROFILES Registry. **Nutrition and Cancer**, [S. I.], v. 69, n. 8, p. 1177–1184, 2017.

WEISER, Martin R. AJCC 8th Edition: Colorectal Cancer. **Annals of Surgical Oncology**, [S. I.], v. 25, n. 6, p. 1454–1455, 2018.

WHO. WHO Expert Committee on Physical Status : **the Use and Interpretation of Anthropometry**. WHO technical report series: 854. 1995. p. 1–463. Available from: http://www.who.int/childgrowth/publications/physical_status/en/

WHO. **WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all**. Geneva: World Health Organization; 2020.

WINAWER, S. J. The History of Colorectal Cancer Screening: A Personal Perspective. **Digestive Diseases and Sciences**, [S. I.], v. 60, n. 3, p. 596–608, 2015.

WOLF, A.M. D. et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018

guideline update from the American Cancer Society. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, [S. l.], v. 68, n. 4, p. 250–281, 2018.

WOLIN, K. Y. et al. Physical activity and colon cancer prevention: A meta-analysis. **British Journal of Cancer**, [S. l.], v. 100, n. 4, p. 611–616, 2009.

XIA, W. et al. Prognostic value, clinicopathologic features and diagnostic accuracy of interleukin-8 in colorectal cancer: A meta-analysis. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 10, n. 4, p. 1–14, 2015.

ZARCOS-PEDRINACI, I. et al. Factors associated with prolonged patient-attributable delay in the diagnosis of colorectal cancer. **Cancer Research and Treatment**, [S. l.], v. 50, n. 4, p. 1270–1280, 2018.

ZARRINI, A. S. et al. The status of antioxidants, malondialdehyde and some trace elements in serum of patients with breast cancer. **Caspian Journal of Internal Medicine**, [S. l.], v. 7, n. 1, p. 31–36, 2016.

ZENG, J. et al. Clinicopathological significance of overexpression of interleukin-6 in colorectal cancer. **World Journal of Gastroenterology**, [S. l.], v. 23, n. 10, p. 1780–1786, 2017.

ZHAO, S. et al. Serum IL-10 predicts worse outcome in cancer patients: A meta-analysis. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 10, n. 10, p. 1–15, 2015.

ZUO, T.; NG, S. C. The Gut Microbiota in the Pathogenesis and Therapeutics of Inflammatory bowel disease. **Frontiers in Microbiology**, [S. l.], v. 9, n. SEP, p. 1–13, 2018.

APÊNDICES

APÊNDICE A. QUESTIONÁRIO PARA COLETA DE DADOS

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. ALBERTO ANTUNES
FACULDADE DE NUTRIÇÃO**

QUESTIONÁRIO PARA COLETA DE DADOS DA PESQUISA: Padrão inflamatório e oxidativo tumoral e prognóstico clínico/nutricional de pacientes com câncer colorretal atendidos em um hospital escola de Maceió-AL

Data Coleta: ___/___/___

Nº DE FORMULÁRIO: _____

Dados de Identificação:

Paciente: _____

Sexo () M () F

Data Nascimento: ___/___/___ Idade: _____

Queixa Principal: _____

Doenças Associadas: _____

Dados Socioeconômicos

Escolaridade: () Analfabeto(a)/Primário Incompleto/até 3ª série fundamental
 () Primário completo/Ginásial incompleto/até 4ª série de fundamental
 () Ginásial completo/Colegial incompleto/Fundamental completo
 () Colegial completo / Superior incompleto /Médio completo
 () Superior completo

Profissão: _____

Situação antes da internação: ()trabalhando ()benefício ()aposentado

Estado Civil: ()solteiro(a) ()união estável ()viúvo(a) ()separado(a)/divorciado(a)

Renda individual: R\$: _____ Renda Familiar: R\$ _____

História Clínica Progressiva

DII: () DC () CUI () Não especificado

Tempo _____

Internação: () Sim () Não

Caso afirmativo, quantas? _____; Motivo: _____; Ano da 1ª internação: _____

Sangramento Digestivo Alto: () Sim () Não

Sangramento Digestivo Baixo: () Sim () Não

Outro: _____

Estilo de Vida

Etilismo: () Sim () Não () Ex-etilista, parou

há: _____

Se sim, idade que começou a beber: _____; Tipo de bebida: _____;
 Quantidade: _____
 Tabagismo: () Sim () Não () Ex-tabagista, parou
 há: _____;
 Se sim, idade que começou a fumar: _____; Tipo de fumo: _____;
 Quantidade _____

História da Doença Atual

Queixas

Dor abdominal: () Sim () Não Náuseas/vômito: () Sim () Não
 Diarreia: () Sim () Não Esteatorreia: () Sim () Não
 Perda de peso não intencional: () Sim () Não Perda de apetite: ()
 Sim () Não
 Outros: _____

Medicamentos/dose/horário:

Avaliação Antropométrica e da Força da Preensão Palmar (FPP)

Medidas

Peso Hab: Kg	Peso Atual: Kg	Alt Real: m	AJ: cm	CC: cm
CB: cm	Panturrilha: cm	Tempo de Perda de Peso: _____		
PCT: mm	FPPMD1:	FPPMND1:		

Índices

Alt Est AJ: m		Peso Est: Kg
% Perda de Peso:	Tempo de perda de peso: meses	
IMC Hab: Kg/m ²	IMC Atual: Kg/m ²	

CMB: cm	% Adeq CMB:	% Adeq PCT
------------	-------------	------------

Avaliação Bioquímica

Exame	Referência
Glicemia	
Albumina	
HGB	
HCT	
VCM	
Uréia	
Creatinina	
ALT/TGP	
AST/TGO	
GamaGT	
FosfataseAlacalina	
Bilirrubina Total	
Bilirrubina Direta	
Bilirrubina Indireta	
Proteína total	
Albumina	
Globulina	
Pré-Albumina	
Volume Urinário 24hs	
Creatinina Urinária	
Sódio	
Potássio	
Vit A	
Vit D	
Cálcio	
Zinco	

Avaliação Dietética

Mudança de Apetite: () Diminuição () Sem alteração () Aumento
Mudança na Consistência da dieta: () Sim _____ () Não
Plenitude: () Sim () Não Restrição Prévia de Sal: () Sim () Não
Restrição Prévia de Alimentos Processados a: () Sim () Não
Uso de Suplemento em Caso: ()
Sim, _____ () Não
Uso de Suplemento no Hospital: ()
Sim, _____ () Não

TABELA 1. Frequência de consumo de substâncias antioxidantes na alimentação.

FREQÜÊNCIA ALIMENTOS ANTIOXIDANTES	NUNC A	RARAM ENTE	REGULAR MENTE	QUASE SEMPRE	SEM PRE	QUAL(IS)?
VITAMINA C: Acerola, aspargos, brócolis, couve, limão, laranja, kiwi, goiaba, pimentão.						
VITAMINA A: Leite, ovos, fígado, queijo, óleo de peixe, cenoura e manteiga.						
VITAMINA E: Germe de trigo, amêndoa, avelã, maionese, óleo de milho e girassol, gema de ovo e manteiga.						
BETACAROTENO: Vegetais e frutas verde- escuros e alaranjados, cenoura, batata doce, tomate, espinafre, noz moscada, manga, papaia, damasco, brócolis.						
SELENIO: Frutos do mar, peixe, queijo, frango, ovos, fígado, grãos e sementes cultivados em solo rico em selênio: castanha, semente de girassol.						
FLAVONOIDES: Leite de soja, farinha de soja, tofu, shoyo, uva, vinho, cebola, repolho,						
COENZIMA-Q10: Peixes, nozes, carnes magras (frango) gorduras poli-insaturadas (óleos vegetais, sardinha).						

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. ALBERTO ANTUNES
FACULDADE DE NUTRIÇÃO

RECORDATÓRIO 24 HS

PACIENTE: _____

Nº DO FORMULÁRIO _____

DATA DA COLETA: _____

REFEIÇÃO	ALIMENTO/PREPARAÇÃO	QUANTIDADE
CAFÉ DA MANHÃ		
LANCHE		
ALMOÇO		
LANCHE		
JANTAR		
CEIA		
EXTRA		

APÊNDICE B. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (T.C.L.E.)
(Em 2 vias, firmado por cada participante voluntário (a) da pesquisa e pelo responsável)

“O respeito devido à dignidade humana exige que toda pesquisa se processe após o consentimento livre e esclarecido dos sujeitos, indivíduos ou grupos que por si e/ou por seus representantes legais manifestem a sua anuência à participação na pesquisa”

Eu,....., tendo sido convidada a participar como voluntária do estudo **Padrão inflamatório e oxidativo tumoral e prognóstico clínico/nutricional de pacientes com câncer colorretal atendidos em um hospital escola de Maceió-AL** que será realizado no: Hospital Universitário Professor Alberto Antunes (HUPAA) da cidade de Maceió-Alagoas, recebi da Profª Drª Fabiana Andréa Moura, responsável por sua execução, as seguintes informações que me fizeram entender sem dificuldades e sem dúvidas os seguintes aspectos:

- 1) Que o estudo se destina a saber como o estresse oxidativo (dano aos tecidos causados por substâncias produzidas pelo corpo), a inflamação se relacionam com o estado nutricional (peso e força do aperto de mão) em pacientes com câncer no cólon e reto atendidos no HUPAA na cidade de Maceió-Alagoas.
- 2) Que a importância deste estudo é a de fornecer informações científicas sobre o efeito do estado nutricional, estresse oxidativo e inflamação em pacientes com câncer no cólon e reto atendidos no HUPAA na cidade de Maceió-Alagoas.
- 3) Que os resultados que se desejam alcançar são os seguintes: conhecer se nos pacientes câncer no cólon e reto do estado de Alagoas, o estresse oxidativo e a inflamação estão relacionados com o estado nutricional e a situação de saúde de pacientes com câncer no cólon e reto atendidos no HUPAA na cidade de Maceió-Alagoas..
- 4) Que este estudo começará em outubro de 2016 e terminará em outubro de 2018.
- 5) Que o estudo será realizado no ambulatório de Nutrição e Câncer do HUPAA, e feito da seguinte maneira: (1) aplicação de questionário (2) coleta das medidas antropométricas (peso, altura e força do aperto de mão), sociais, clínicas e de alimentação, (3) coleta de sangue câncer como já é hábito no Hospital, (4) retorno para recebimento de dieta e orientações sobre alimentação e saúde e (5) retorno mensal para acompanhamento da minha Nutrição
- 6) Que eu participarei de todas as etapas listadas no item 5.
- 7) Que os incômodos que poderei sentir com a minha participação são os seguintes: entrevistada, pesada, medida e furada para a coleta de sangue.
- 8) Poderei me sentir constrangido(a) ao ser entrevistado (a), porém eu somente responderei àquilo que quiser e que tudo que for respondido ficará no mais absoluto sigilo; poderei sentir desconforto nos aparelhos utilizados nas medidas do meu corpo, porém as coletas não serão demoradas, e serão eficientes e que eu não sentirei dor e poderei sentir um pouco de dor na coleta de sangue, mas será feita por profissional capacitado e qualificado, funcionários do laboratório do HUPAA. E ainda com risco que poderei me sentir inibida diante do observador ou constrangido (a) pelo fato de estar sendo observado (a).
- 9) Que poderei contar com a seguinte assistência: de nutrição, sendo responsável (is) por ela: a professora e nutricionista Fabiana Andréa Moura

10) Que os benefícios que deverei esperar com a minha participação são: conhecer os fatores de risco que podem piorar o meu estado de saúde, que me tirem da fase sem sintomas ou que me levam pro período com mais queixas e poder receber orientações para modificá-los, contribuindo para uma melhor qualidade de vida.

11) Que a minha participação será acompanhada do seguinte modo: através de atendimento ambulatorial mensal no Hospital Universitário de Maceió-Alagoas.

12) Que eu serei informado(a) sobre o resultado final desta pesquisa, e sempre que eu desejar será fornecido esclarecimentos sobre qualquer etapa da mesma e que EU FICAREI COM UMA CÓPIA DESSE DOCUMENTO PARA MELHOR ENTENDÊ-LO.

13) Que, a qualquer momento, eu poderei recusar a continuar participando do estudo e, também, que eu poderei retirar este meu consentimento, sem que isso me traga qualquer penalidade ou prejuízo.

14) Que as informações conseguidas através de minha participação não permitirão a identificação da minha pessoa, exceto aos responsáveis pelo estudo, e que a divulgação das mencionadas informações só será feita entre os profissionais estudiosos do assunto.

15) Que eu serei ressarcido(a) por qualquer despesa e indenizada por qualquer dano que venha a sofrer com a minha participação, sendo a mesma em dinheiro (danos morais) e/ou em forma de tratamento (transtorno mental).

Finalmente, tendo eu compreendido perfeitamente tudo o que me foi informado sobre a minha participação no mencionado estudo e, estando consciente dos meus direitos, das minhas responsabilidades, dos riscos e dos benefícios que a minha participação implicam, concordo em dela participar e, para tanto eu DOU O MEU CONSENTIMENTO SEM QUE PARA ISSO EU TENHA SIDO FORÇADO OU OBRIGADO.

Endereço do (a) participante voluntário (a):

Domicílio: (rua, conjunto)Bloco:

Nº:.....complemento:.....

Bairro: Cidade: CEP.:..... Telefone:..... Ponto de referência:

Contato de urgência (participante):

Sr (a):

Domicílio: (rua, conjunto)Bloco:

Nº:.....complemento:.....

Bairro: Cidade: CEP.:..... Telefone:..... Ponto de referência:

Nome e Endereço do Pesquisador Responsável: (Obrigatório)

Nome: Fabiana Andréa Moura Telefone p/ contato: (82) 98887-1468

Instituição: Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Alagoas

Endereço: Campus A.C. Simões. Av. Lourival Melo Mota, s/ n Bairro: Tabuleiro dos Martins

Cidade: Maceió CEP. 57072-970 Telefones p/ contato: (82) 3214-1160

ATENÇÃO: Para informar ocorrências irregulares ou danosas, dirija-se ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas: Campus A.C. Simões. Av. Lourival Melo Mota, s/ n, Tabuleiro dos Martins, Maceió-AL, CEP. 57072-970. Tel: 3214-1041

**Assinatura ou impressão
datiloscópica do(a) voluntário(a)
ou responsável legal**
(rubricar as demais folhas)

**Assinatura do responsável
pelo Estudo**
(rubricar as demais folhas)

ANEXOS

ANEXO A. APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Padrão inflamatório tumoral e prognóstico clínico/nutricional de pacientes com câncer colorretal atendidos em um hospital escola de Maceió-AL.

Pesquisador: Fabiana Andréa Moura

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 58154316.8.0000.5013

Instituição Proponente: Faculdade de Nutrição - UFAL

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.796.339

Apresentação do Projeto:

Resumo:

Introdução: O câncer colorretal (CCR) é o quarto tipo de câncer mais frequente em todo o mundo. No Brasil, o instituto nacional do câncer estima um

aumento na mortalidade por esse tipo de neoplasia até 2025, especialmente pelo envelhecimento da população. Além disso, regiões como Norte, Nordeste e Centro-oeste do país, consideradas as menos desenvolvidas economicamente, apresentam uma tendência na elevação da incidência do CCR. Dentre os fatores intrinsecamente relacionados a progressão do CCR destacam-se o estresse oxidativo e a atividade inflamatória, com

elevação de diversas citocinas pró-inflamatórias. Ambas condições refletem diretamente na evolução clínica e nutricional do paciente com CCR e eleva significativamente a prevalência de desnutrição entre esses indivíduos, chegando a atingir 60% dos mesmos. Adicionalmente, sabe-se que o estado nutricional comprometido está presente em mais de 90% dos pacientes oncológicos no momento do óbito, ou seja, a piora do estado nutricional configura um agravamento da condição clínica. Sendo assim, é imprescindível a identificação precoce e, conseqüentemente, o tratamento imediato de agravos nutricionais nesses indivíduos. **Objetivo:** Identificar a relação entre o perfil inflamatório-oxidativo e o estado clínico/nutricional de

Endereço: Av. Lourival Melo Mota, s/n - Campus A . C. Simões,

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 57.072-900

UF: AL

Município: MACEIO

Telefone: (82)3214-1041

E-mail: comitedeeticaufal@gmail.com

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS



Continuação do Parecer: 1.796.339

pacientes com CCR atendidos em um hospital escola de Maceió-AL. Métodos: Estudo transversal com pacientes acometidos com CCR diagnosticados no período de outubro de 2016 a maio de 2018. Os pacientes serão avaliados em seu perfil socioeconômico, clínico (história da doença atual e pregressa, sinais/sintomas, internações anteriores) e nutricional (avaliação antropométrica, funcional, bioquímica e dietética). Além disso, as biópsias das neoplasias serão analisadas para traçar um perfil inflamatório (fator de necrose tumoral alfa, interleucina (IL) 1, IL-6, IL-17 e TGF- - todos por ELISA) e oxidativo (peróxido de hidrogênio, peroxidação lipídica e razão glutatona oxidada/reduzida), fazendo dessa forma uma correlação com o perfil clínico/nutricional. Os dados serão analisados estatisticamente no programa Prisma® e após verificação da distribuição dos dados, serão aplicados os testes estatísticos adequados. O projeto foi submetido Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas. Resultados esperados: Espera-se com esse estudo ter-se um melhor conhecimento sobre o estado clínico/nutricional dos pacientes com CCR atendidos pelo SUS em Maceió, bem como contribuir com a investigação biológica, correlacionando a presença do estresse oxidativo e inflamação com esse perfil clínico/nutricional. Os problemas científicos envolvidos são de alta relevância e dados obtidos permitirão o avanço do conhecimento na área. Adicionalmente, a interação multidisciplinar será estimulada e continuada nesse projeto o que fortalece o tratamento clínico do paciente que será acompanhado por uma equipe composta por médicos, nutricionistas, estudantes de medicina e nutrição.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Identificar a relação entre o perfil inflamatório-oxidativo e o estado clínico/nutricional de pacientes com CCR atendidos no Hospital Universitário Alberto Antunes (HUPAA), Maceió-AL.

Objetivo Secundário:

- Traçar o perfil clínico-nutricional dos pacientes com CCR atendidos no HUPAA;• Correlacionar os métodos objetivos e subjetivos da avaliação nutricional com biomarcadores de prognóstico clínico entre os pacientes com CCR atendidos no HUPAA;
- Determinar o padrão inflamatório e oxidativo em biópsias de pacientes com CCR atendidos no HUPAA;
- Relacionar o estado clínico-nutricional com a atividade inflamatória e perfil oxidativo encontrado em biópsias de pacientes com CCR atendidos no HUPAA;

Endereço: Av. Lourival Melo Mota, s/n - Campus A . C. Simões,

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 57.072-900

UF: AL

Município: MACEIO

Telefone: (82)3214-1041

E-mail: comitedeeticaufal@gmail.com

Continuação do Parecer: 1.796.339

- Identificar e tratar precocemente agravos nutricionais encontrados nos pacientes com CCR atendidos no HUPAA;
- Contribuir para a melhora do prognóstico clínico dos pacientes com CCR atendidos no HUPAA.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Apesar de diversos benefícios, algumas dificuldades podem estar presentes no desenvolvimento da pesquisa:

- 1) Possibilidade da quebra de sigilo e confidencialidade. No entanto, todo material da entrevista será guardado em local seguro e apenas os profissionais e estudantes terão acesso;
- 2) Desconforto pelo exame antropométrico e funcional. Contudo, sempre que o paciente se sentir desconfortável e falar sobre, o exame será suspenso imediatamente;
- 3) Desconforto pela coleta de sangue. No entanto se o paciente se sentir mal, o responsável pela coleta, suspenderá imediatamente o exame.

Benefícios:

- 1) Avaliação e educação nutricional e clínica;
- 2) Identificação e controle de déficits nutricionais;
- 3) Encaminhamento a profissionais relacionados ao atendimento multiprofissional.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Proposta de pesquisa interessante.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Cronograma CRONOGRAMA_PLATAFORMA.docx

Orçamento AnexoII_TABELA_DE_ORCAMENTO.xlsx

Folha de Rosto Folha_de_rosto_assinada.pdf

Declaração de Instituição e Infraestrutura Carta_de_aceite_HU.pdf

Declaração de Instituição e Infraestrutura Declaracao_Reitora.pdf

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência TCLE.docx

Brochura Pesquisa Proposta.docx

Projeto Detalhado / Brochura Investigador FORMULARIO_PROPOSTA_FABIANA_MOURA.pdf

Recomendações:

- Readequar o cronograma

Endereço: Av. Lourival Melo Mota, s/n - Campus A . C. Simões,

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 57.072-900

UF: AL

Município: MACEIO

Telefone: (82)3214-1041

E-mail: comitedeeticaufal@gmail.com

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS



Continuação do Parecer: 1.796.339

- Inserir o termo de publicização dos dados;

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Protocolo atende às exigências da Resolução 466/12.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_763757.pdf	28/07/2016 10:14:12		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	FORMULARIO_PROPOSTA_FABIANA_MOURA.pdf	28/07/2016 10:13:34	Fabiana Andréa Moura	Aceito
Brochura Pesquisa	Proposta.docx	28/07/2016 10:12:34	Fabiana Andréa Moura	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	28/07/2016 09:39:22	Fabiana Andréa Moura	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_Reitora.pdf	27/07/2016 21:59:20	Fabiana Andréa Moura	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_de_aceite_HU.pdf	27/07/2016 12:35:12	Fabiana Andréa Moura	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_assinada.pdf	26/07/2016 21:59:34	Fabiana Andréa Moura	Aceito
Orçamento	AnexoII_TABELA_DE_ORCAMENTO.xlsx	22/07/2016 22:22:36	Fabiana Andréa Moura	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_PLATAFORMA.docx	22/07/2016 22:18:06	Fabiana Andréa Moura	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Lourival Melo Mota, s/n - Campus A . C. Simões,

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 57.072-900

UF: AL

Município: MACEIO

Telefone: (82)3214-1041

E-mail: comitedeeticaufal@gmail.com

