



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO HUMANA

ELEMÁRCIA MARTINS DA SILVA PAIXÃO

**VARIAÇÃO DO PESO CORPORAL E FATORES ASSOCIADOS EM
PACIENTES COM CÂNCER SUBMETIDOS À RADIOTERAPIA**

BRASÍLIA
2010

ELEMÁRCIA MARTINS DA SILVA PAIXÃO

**VARIAÇÃO DO PESO CORPORAL E FATORES ASSOCIADOS EM
PACIENTES COM CÂNCER SUBMETIDOS À RADIOTERAPIA**

Dissertação de mestrado apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Nutrição Humana, Curso de Pós-Graduação em Nutrição Humana, Departamento de Nutrição, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília.

Linha de pesquisa: Nutrição e Doenças Crônicas não Transmissíveis

Orientadora: Prof^a Dra. Marina Kiyomi Ito

Co-orientadora: Prof^a Dra. Maria Cristina Gonzalez

BRASÍLIA
2010

BANCA EXAMINADORA

Presidente da Banca: Prof^a Dra. Marina Kiyomi Ito

Departamento de Nutrição

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade de Brasília

2º Membro: Prof^a Dra Maria. Cristina Gonzalez

Faculdade de Medicina

Universidade Católica de Pelotas

3º Membro: Prof^a Dra. Nathália Pizato Valério

Departamento de Nutrição

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade de Brasília

4º Membro: Prof^a Dra. Kênia Mara Baiocchi de Carvalho

Departamento de Nutrição

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade de Brasília

Dedico este trabalho

*À minha **mãe**, apoio em todas as horas.*

Pelo seu sacrifício, exemplo de coragem, amor incondicional a todos os filhos, responsável pela minha educação e por nunca ter me deixado desistir de meus sonhos.

*Ao meu **esposo**, por sua paciência, carinho e suporte durante o tempo dedicado à realização deste trabalho, tornando tudo mais fácil de ser conquistado.*

*Ao meu **filho**, motivação de todas minhas realizações.*

*Aos meus **irmãos**, por estarem sempre presentes em minha vida e me apoiarem em todos os momentos.*

*A todos **pacientes** que participaram deste trabalho, que me ensinaram a dar valor essencial à vida.*

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, por ter me proporcionado a oportunidade deste aprendizado profissional e humano e por me permitir ser alguém melhor.

À **Marina Kiyomi Ito**, orientadora, mestre e amiga, pela paciência e por acreditar no meu trabalho, tornando meu sonho realidade. O meu muito obrigada.

À **Maria Cristina Gonzalez**, co-orientadora, pelo incentivo e apoio na elaboração deste trabalho.

À Direção do Hospital Santa Lúcia, em especial ao **Dr. Ricardo Queiroz** e à **Dra. Mônica Machado**, por terem autorizado a realização deste trabalho.

À **Equipe do Setor de Radioterapia do Hospital Santa Lúcia**, em especial à Dra. Marília Rezende, ao Dr. Júlio Rodrigues, à enfermeira Cristiane Goulart, às colaboradoras Maura Sousa, Patrícia Santos, Neide Anselmo, Francisca Arinelda e Jéssica Oliveira, por sua total receptividade e colaboração.

À **Equipe do SAME**, ao meu amigo **Fabício Veloso** pelo incentivo, auxílio nas correções e momentos de descontração durante o trabalho.

À professora **Erlly Catarina Moura**, pelas suas sugestões e críticas construtivas que me ajudaram a nortear este estudo.

À professora **Karin Eleonora Savio**, pela oportunidade de ser aluna especial em sua disciplina, abrindo portas para o início dessa caminhada.

Às professoras **Kênia Mara Baiocchi e Eliane Said Dutra** pelo ap incentivo e momentos de descontração durante as aulas de Métodos Quantitativos em Nutrição.

Ao **Programa de Pós-Graduação em Nutrição Humana**, aos docentes e demais funcionários pela dedicação e apoio fornecidos.

Às colegas de mestrado, **Karina Alves, Sarah Tinoco e Aline Figueiredo**, pela união e companheirismo durante todo o período do mestrado. Foi muito bom conhecer vocês.

Às bolsistas **Juliana Mota e Carolina Linhares**, pela ajuda na tabulação dos dados.

Às minhas amigas **Laudicéia Vieira e Sônia Artiaga**, pelas orações e pelo carinho demonstrado ao longo deste período.

À minha irmã **Marildete Martins**, pelo incentivo e auxílio nas correções deste trabalho.

A **todos familiares e amigos** que não citei, mas que com certeza fazem parte desta minha conquista.

Um agradecimento especial aos **Pacientes** que participaram desta pesquisa, tornando possível sua realização.

“Confie no Senhor de todo o seu coração e não se apóie na sua própria inteligência. Em tudo quanto for fazer lembre-se de colocar Deus em primeiro lugar. Ele guiará os seus passos pelo caminho do sucesso”.

Prov. 3:5-6

RESUMO

A radioterapia (RT) desempenha um papel fundamental no controle do câncer, porém, seus efeitos colaterais podem levar à perda de peso, afetando potencialmente o estado nutricional dos pacientes. Conhecer os fatores determinantes dessa perda de peso torna-se fundamental para o estabelecimento de medidas de controle e/ou intervenções clínicas e nutricionais. O objetivo deste trabalho foi verificar a variação do peso corporal, durante o acompanhamento de pacientes com câncer submetidos à radioterapia, e identificar os possíveis fatores sócio-demográficos, antropométricos, clínicos e do tratamento determinantes dessa variação ponderal. O estudo foi prospectivo, conduzido em pacientes com câncer acompanhados no serviço de radioterapia do Hospital Santa Lúcia, Brasília-DF, durante o período de Março de 2008 a fevereiro de 2009. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília. A avaliação nutricional incluiu antropometria e bioimpedância elétrica. Calculou-se a variação do peso corporal entre o início e o final do tratamento radioterápico e pela análise multivariada investigou-se os possíveis determinantes desta variação. A amostra inicial foi composta por 104 pacientes, sendo que 73 concluíram o estudo (27 homens e 46 mulheres, idade média $53,7 \pm 13,5$). A incidência de perda de peso foi de 57,6% e as maiores perdas foram observadas nos pacientes que irradiaram a região de cabeça/pescoço/abdômen superior/tórax (CP/AS/T) ou pelve. Nestes a variação ponderal observada foi de -2,2kg ($p=0,019$) e -1,4kg ($p=0,008$), respectivamente. Sexo, estadiamento clínico e protocolo de RT foram identificadas como fatores determinantes dessa perda de peso. Além disso, na análise de interação das variáveis independentes, duas a duas, observou-se interação entre a dose total e os sítios de irradiação. Para pacientes com sítio de irradiação na pelve, para cada aumento de uma unidade na dose total, ocorreu menor perda de peso, de 0,21%, quando comparados com pacientes irradiados no sítio CP/AS/T. Concluiu-se que a perda de peso durante a RT está intimamente associada a vários fatores. Pacientes do sexo masculino, em estadiamento clínico III/IV/Recidiva, protocolo de radioterapia não paliativo e sítio de irradiação CP/AS/T são de risco para perda de peso durante a RT. Portanto, devem receber intervenção nutricional precoce, a fim de minimizar o seu efeito no tratamento antitumor.

Palavras-chave Radioterapia, Perda de peso, Estado nutricional

ABSTRACT

Radiotherapy (RT) plays a key role in cancer treatment, but its effects can lead to weight loss, potentially affecting the nutritional status of patients. Knowing the determinants of weight loss becomes crucial for the establishment of nutrition interventions. The objective of this study was to assess the change in body weight of cancer patients undergoing radiotherapy and to identify the possible socio-demographic, anthropometric, clinical and therapeutic determinants of weight variation. The study was prospective, conducted in cancer patients attended by the radiotherapy service at Santa Lúcia Hospital, Brasília-DF, during the period of March 2008 to February 2009. The project was approved by the Ethics Committee on Human Research of the Faculty of Health Sciences at the University of Brasilia. Nutritional assessment included anthropometry and bioelectric impedance analyses. The change in body weight between the beginning and end of radiotherapy was calculated and possible determinants of this variation was investigated. The initial sample consisted of 104 patients, of whom 73 completed the study (27 men and 46 women, average age 53.7 ± 13.5 years old). The incidence of weight loss was 57.6% and the greatest losses were observed in patients irradiated at the head/neck/upper abdomen/chest (CP/AS/T) or pelvis site. Changes in body weight were -2.2kg ($p=0.019$) and -1.4kg ($p=0.008$), respectively. Sex, clinical staging and RT protocol were identified as determinants of weight loss. Furthermore, in the analysis of interaction of independent variables, two by two, there was an interaction between the total dose and sites of irradiation. For patients with irradiation site in the pelvis, for each unit increase in total dose, weight loss was 0,21% less compared to that from patients irradiated at CP/AS/T. In conclusion, weight loss during RT is closely related to several factors. Male patients in clinical stage III/IV/R, non palliative radiotherapy and irradiated at CP/AS/T site are at greater risk for weight loss during RT. Therefore, they should receive early nutritional intervention in order to minimize its effect due to antitumor treatment.

Keywords Radiotherapy, Cancer, Weight loss, Nutricional assessment.

LISTA DE TABELAS, QUADROS E FIGURAS

REVISÃO DA LITERATURA

TABELA 1 Estudos que associaram tratamento radioterápico e perda de peso.....	35
QUADRO 1 Pontos de corte do índice de massa corporal.....	51
QUADRO 2 Sítios de irradiação.....	46
FIGURA 1 Representação conceitual da definição de caquexia.....	21
FIGURA 2 Tipos de radioterapia.....	30
FIGURA 2A Acelerador linear – Teleterapia	30
FIGURA 2B Teleterapia.....	30
FIGURA 2C Braquiterapia de próstata.....	30
FIGURA 2D Braquiterapia de mama.....	30
FIGURA 3 Modelo hierárquico adotado na regressão linear múltipla.....	49

RESULTADOS E DISCUSSÃO: ARTIGO

TABELA 1 Características demográficas, nutricionais e clínicas da população no início do estudo, Hospital Santa Lúcia, Brasília, DF, 2009.	58
TABELA 2 Variação bruta (Kg) e relativa do peso corporal durante a radioterapia de acordo com as variáveis independentes estudadas, Hospital Santa Lúcia, Brasília, DF, 2009.....	59
TABELA 3 Análise de regressão linear simples e múltipla da variação relativa do peso corporal de acordo com as variáveis independentes do estudo, Hospital Santa Lúcia, DF, 2009.....	60

LISTA DE APÊNDICES

APÊNDICE A

Termo de consentimento livre e esclarecido..... 79

APÊNDICE B

Orientações sobre o preparo para o exame de bioimpedância elétrica..... 80

APÊNDICE C

Protocolo de avaliação sócio-econômica cultural, clínica e antropométrica..... 81

APÊNDICE D

Protocolo de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Ciências da Saúde da UnB..... 83

APÊNDICE E

Autorização da Diretoria do Hospital Santa Lúcia – DF para realização do estudo..... 84

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AF – Ângulo de fase

AFP – Ângulo de fase padronizado

AP – Abdômen e Pelve

BIA – *Bioelectrical impedance analysis* (Análise de Impedância Bioelétrica)

CP – Cabeça e Pescoço

CP/AS/T – Cabeça/abdômen superior/tórax

DF – Distrito Federal

DT – Dose total

EC – Estadiamento clínico

IMC – Índice de massa corporal

INCA – Instituto Nacional do Câncer

OMS – Organização Mundial de Saúde (WHO – *World Health Organization*)

PR – Protocolo de radioterapia

R – *Resistance* (Resistência)

RT – Radioterapia

SI – Sítio de irradiação

T *is* – Tumor *in situ*

UnB – Universidade de Brasília

Xc – *Reactance* (Reactância)

ΔPC – Variação do peso corporal

ΔPC% - Variação relativa do peso corporal

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS E FIGURAS	ix
LISTA DE APÊNDICES	x
LISTA DE ABREVIATURAS	xi
1. INTRODUÇÃO	15
2. REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1 CONCEITO E EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER	19
2.2 DEFINIÇÃO E MECANISMOS PATOGÊNICOS DA CAQUEXIA NO CÂNCER.....	20
2.2.1 Anorexia	22
2.2.2 Alterações Metabólicas	25
2.2.2.1 Metabolismo de Carboidratos	25
2.2.2.2 Metabolismo de Lipídios	26
2.2.2.3 Metabolismo de Proteínas	27
2.3 TRATAMENTOS ANTINEOPLÁSICOS E SUAS CONSEQUÊNCIAS SOBRE A PERDA DE PESO.....	28
2.3.1 Conceitos em radioterapia	28
2.3.2 Consequências nutricionais da radioterapia	31
2.3.3 Estudos que associaram tratamento radioterápico e perda de peso corporal	34
2.4 ÂNGULO DE FASE COMO INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO NUTRICIONAL EM PACIENTES COM CÂNCER.....	37
3. OBJETIVOS	39
3.1 OBJETIVO GERAL	40
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	40
4. MATERIAL E MÉTODOS	41
4.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO	42
4.2. POPULAÇÃO ALVO	42

4.3 FATORES DE INCLUSÃO	42
4.4 FATORES DE EXCLUSÃO	42
4.5 INSTRUMENTOS	42
4.5.1 Peso	43
4.5.2 Altura	43
4.5.3 Análise de impedância bioelétrica	43
4.5.4 Protocolo de avaliação sócio-econômica cultural, clínica e antropométrica.....	44
4.6 VARIÁVEIS	44
4.6.1 Variável dependente	44
4.6.2 Variáveis independentes	44
4.6.2.1 Demográficas	44
4.6.2.2 Estado nutricional	45
4.6.2.3 Estadiamento clínico, sítio de irradiação, protocolo de radioterapia e dose total	46
4.7 RECURSOS HUMANOS	47
4.8 LOGÍSTICA	47
4.9 ASPECTOS ÉTICOS	47
4.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA	48
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO: ARTIGO	50
Variação do peso corporal e fatores associados em pacientes com câncer submetidos à radioterapia	
6. CONCLUSÃO	68
REFERÊNCIAS	70
APÊNDICES	79

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

O câncer é uma das principais causas de morte em todo o mundo. A Organização Mundial de Saúde estima que 84 milhões de pessoas morram de câncer entre 2005 e 2015 (WHO, 2010). No Brasil, desde 2003, as neoplasias malignas constituem-se na segunda causa de morte da população, representando quase 17% dos óbitos de causa conhecida, notificados em 2007 no Sistema de Informação sobre mortalidade (INCA, 2010).

Atualmente, numerosas abordagens terapêuticas são adotadas nos tratamentos antineoplásicos, que incluem a cirurgia, a quimioterapia, a radioterapia e o transplante de medula óssea (INCA, 2010). Em muitos casos, é necessária a combinação de mais de uma modalidade. Estima-se que 60% dos pacientes com câncer necessitam de radioterapia, curativa ou paliativa, durante o curso de sua doença (SALVAJOLI *et al.*, 2003). Porém, essa modalidade de tratamento tem limitações clínicas devido aos efeitos adversos, principalmente danos nos tecidos normais, causando efeitos colaterais, que podem potencialmente afetar o estado nutricional do paciente (UNSAI *et al.*, 2006).

A perda de peso é um problema frequente durante a radioterapia, sendo observada em 90% dos pacientes submetidos à radioterapia na região da cabeça e pescoço ou abdômen (CAPRA *et al.*, 2001). É considerada um indicador precoce de declínio nutricional nesses pacientes (RAVASCO *et al.*, 2005).

Esse problema torna-se relevante, não somente pelo fato de afetar uma grande parcela de pacientes, mas, principalmente, por estar associado com o aumento da toxicidade, maior tempo de tratamento, pior prognóstico e pior qualidade de vida (COLASANTO *et al.*, 2005; MANGAR *et al.*, 2006; RAVASCO *et al.*, 2006). Cerca de 20% dos óbitos em pacientes com câncer ocorrem devido às complicações consequentes da desnutrição (OTTERY, 1996; MUSCARITOLI *et al.*, 2004; UNSAI *et al.*, 2006).

Apesar de a perda de peso ser um problema frequente em pacientes submetidos à radioterapia, os determinantes dessa perda de peso ainda não estão claros, havendo necessidade de novas pesquisas sobre o assunto.

É nesse contexto que se insere esta dissertação. Por meio de um estudo prospectivo, objetiva-se abordar as variações do peso corporal e fatores associados em pacientes com câncer submetidos à radioterapia.

O presente trabalho é apresentado em seis capítulos, sendo este inicial uma abordagem introdutória sobre o tema e sua relevância.

O segundo capítulo compreende uma revisão bibliográfica atualizada da literatura sobre o câncer. Nesse capítulo são abordados os seguintes temas: conceito e epidemiologia do câncer, mecanismos patogênicos da caquexia no câncer, tratamentos antineoplásicos e suas consequências sobre a perda de peso e ângulo de fase como indicador nutricional em pacientes com câncer.

O terceiro capítulo apresenta os objetivos gerais e específicos do estudo e o capítulo seguinte, uma descrição detalhada dos materiais e métodos utilizados.

No quinto capítulo são apresentados e discutidos os resultados do estudo e, para isso, adotou-se o modelo de redação na forma de artigo científico orientado pelo Programa de Pós-Graduação em Nutrição Humana. A elaboração do artigo seguiu as normas de publicação da revista *Supportive Care Cancer (Support Care Cancer)*, periódico ao qual esse artigo será submetido à apreciação.

No sexto e último capítulo, constam as conclusões gerais da dissertação, seguidas pela lista de referências e apêndices.

REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 CONCEITO E EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER

O câncer é um conjunto de mais de cem doenças caracterizado pelo progressivo acúmulo de mutações no genoma de uma célula. Essas mutações levam a alterações na expressão ou função de genes-chave para a manutenção da homeostasia celular. Tais alterações genéticas podem converter uma célula normal em uma célula transformada, que se caracteriza por não mais responder aos sinais de controle de proliferação, morte e diferenciação que governam a comunidade celular. Em consequência, multiplicam-se e disseminam-se, invadindo os tecidos e órgãos e formando um tumor, podendo ocorrer metástase (BRAGA *et al.*, 2003; INCA, 2010).

Nas últimas décadas, o câncer tornou-se um evidente problema de saúde pública mundial, uma vez que tem aumentado sua prevalência dentro das doenças crônicas não transmissíveis, necessitando de grandes investimentos financeiros e acarretando ônus institucional e social para os países (WHO, 2003).

Segundo estimativas da Organização Mundial de Saúde (WHO, 2008) o número de mortes por câncer deverá aumentar em 45% de 2007 a 2030 (de 7,9 a 11,5 milhões de mortes), influenciado em parte por um aumento e envelhecimento da população mundial.

Na maioria dos países desenvolvidos, o câncer é a segunda maior causa de morte depois das doenças cardiovasculares, e dados epidemiológicos apontam para essa tendência emergente no mundo menos desenvolvido. Isso é particularmente verdadeiro nos países em "transição" ou países de renda média, como na América do Sul e Ásia. Já mais da metade dos casos de câncer ocorrem nos países em desenvolvimento. Alguns tipos de cânceres são mais comuns nos países desenvolvidos, tais como o da próstata, de mama e de cólon. Fígado, estômago e câncer de colo do útero são mais comuns nos países em desenvolvimento (WHO, 2008).

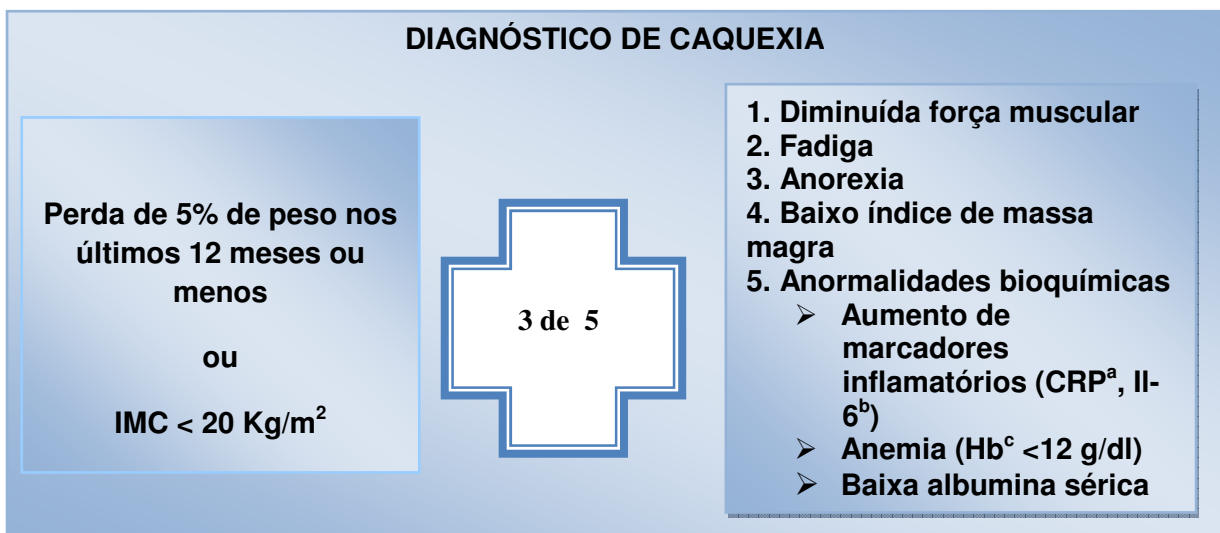
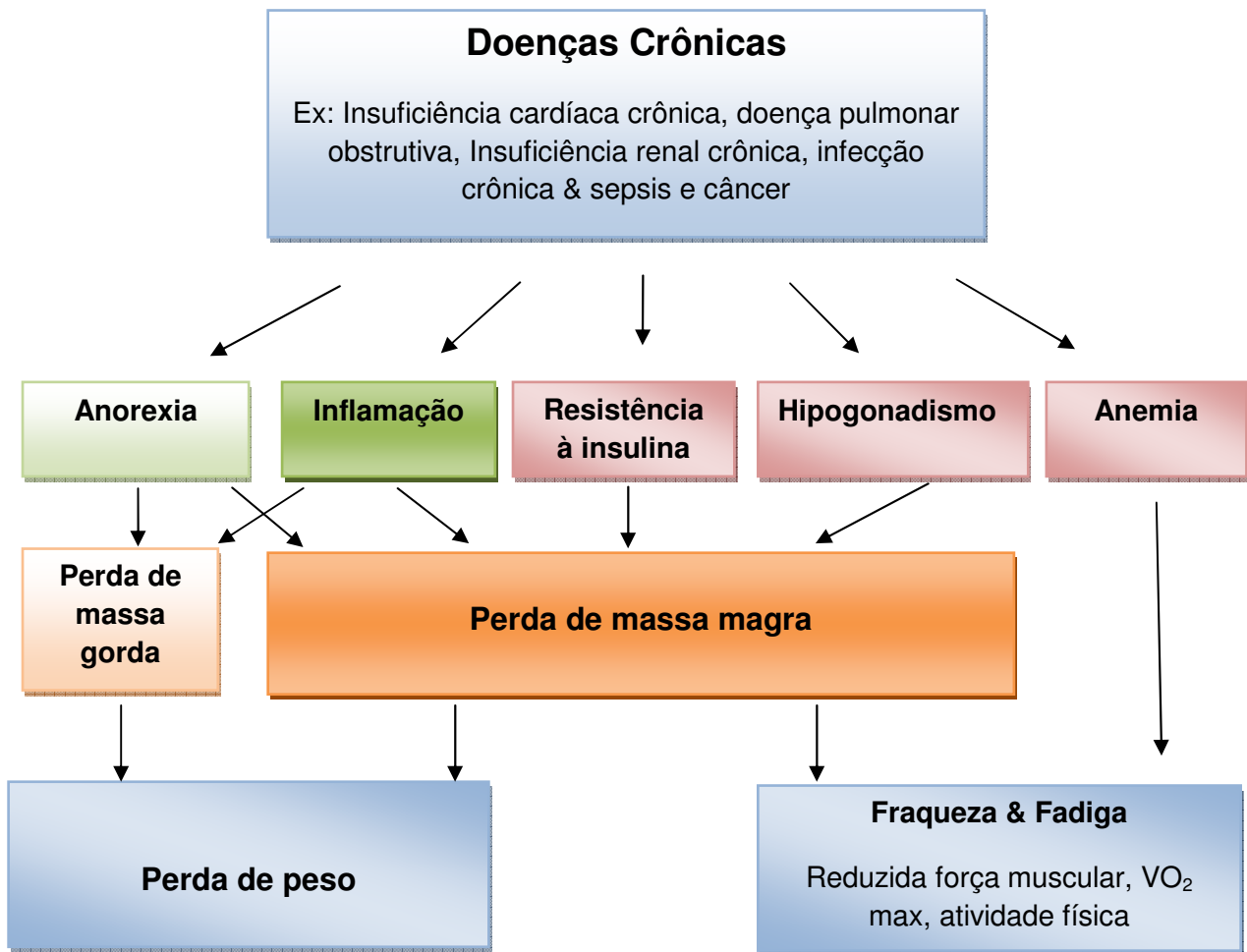
Em 2008, a Agência Internacional para Pesquisas em Câncer (IARC/OMS) estimou que naquele ano ocorreriam 12,4 milhões de casos novos e 7,6 milhões de

óbitos por câncer no mundo. No Brasil, as estimativas, para o ano de 2010 apontam para a ocorrência de 489.270 casos novos de câncer. São esperados 236.240 casos novos para o sexo masculino e 253.030 para sexo feminino. Estima-se que o câncer de pele do tipo não melanoma (114 mil) será o mais incidente na população brasileira, seguido pelos tumores de próstata (52 mil), mama feminina (49 mil), cólon e reto (28 mil), pulmão (28 mil), estômago (21 mil) e colo do útero (18 mil) (INCA, 2010).

2.2 DEFINIÇÃO E MECANISMOS PATOGÊNICOS DA CAQUEXIA EM CÂNCER

A caquexia tem sido reconhecida como uma síndrome associada com muitas doenças. No entanto, seus mecanismos patogênicos não estão bem esclarecidos e não há uma concordância universal entre clínicos e pesquisadores sobre sua definição. Essa falta de definição tem limitado a identificação e o tratamento de pacientes caquéticos, bem como o desenvolvimento de potenciais agentes terapêuticos. Em dezembro de 2006, pesquisadores e clínicos do tema aprovaram um consenso sobre a definição de inúmeras alterações que foram agrupadas sob o nome de caquexia. Segundo essa definição, caquexia é uma síndrome metabólica complexa associada com doença subjacente e caracterizada por perda de massa muscular, com ou sem perda de peso em adultos (corrigido para retenção de fluídos) ou a deficiência de crescimento em crianças (com exclusão de desordens endócrinas). Anorexia, inflamação, resistência à insulina e aumento de quebra de proteína muscular estão freqüentemente associadas (EVANS *et al.*, 2008) (Figura.1).

A perda de peso observada na caquexia neoplásica difere daquela encontrada em doentes com jejum simples prolongado, em que ocorre, predominantemente, consumo de gordura corporal. Na caquexia neoplásica, a perda de peso é proveniente do consumo muscular e gorduroso na mesma intensidade, e na vigência de aumento do gasto energético. A perda do músculo esquelético excede a da massa visceral, que é poupada. Enquanto na anorexia nervosa a perda de massa visceral é proporcional à perda de tecido muscular, na caquexia, a perda tecidual no fígado e no coração é mínima (TISDALE, 2009).



^a Proteína C reativa, ^b Interleucina-6, ^c Hemoglobina

Figura 1 Representação conceitual da definição de caquexia

Fonte: Evans *et al.*, 2008

Estima-se que a caquexia é causa imediata de morte em aproximadamente 20 a 40% dos pacientes com câncer (VAN HALTEREN, 2003; FOX *et al.*, 2009). Segundo Fox *et al.* (2009), devido à complexidade e à falta de padronização da definição de caquexia, ela é pouco identificada ou raramente diagnosticada e tratada. Então, estimativas acuradas da prevalência de caquexia dentre os pacientes com câncer são limitadas.

De acordo com Cabral *et al.* (2004), os mecanismos fisiopatológicos da caquexia neoplásica ainda não estão completamente compreendidos. Mas um grande número de trabalhos sugere que o desenvolvimento desse estado em pacientes com câncer é secundário à concomitância de três fatores: anorexia, alteração do metabolismo e necessidades do tumor.

2.2.1 Anorexia

A anorexia, definida como a perda do desejo de comer, é comum em pacientes com câncer. Um estudo com 66 pacientes com câncer quase no fim da vida demonstrou que 61 % apresentaram anorexia, apesar do fato de que eles não estavam recebendo quimioterapia (TISDALE, 2009). Isso sugere que a anorexia pode ser produzida pelo tumor de forma independente daquela produzida pelos tratamentos antineoplásicos, que é reversível quando o tratamento é finalizado. Os efeitos do tumor podem ser locais ou sistêmicos. Efeitos locais, geralmente, estão associados com má absorção, obstrução, diarreia, vômitos e saciedade precoce. Os efeitos sistêmicos são múltiplos e variados em tipo e gravidade, dependendo da forma do câncer (CAPRA *et al.*, 2001).

Embora a anorexia seja um dos importantes componentes da caquexia neoplásica, nem todo estado caquético cursa com anorexia e não existe uma relação de causa-efeito entre ambas. Um estudo realizado com 297 pacientes com tumores sólidos verificou que a perda de peso não poderia ser explicada por redução do consumo dietético, uma vez que o valor absoluto do consumo de energia não foi diferente, e o consumo por quilograma de peso corporal foi maior nos pacientes com perda de peso em comparação àqueles com peso estabilizado. Observou-se que a perda de peso não foi compensada por um aumento na ingestão espontânea de alimentos (TISDALE, 2009).

Diferentes citocinas estão claramente envolvidas no processo de caquexia, possivelmente sendo responsáveis pela anorexia, hipermetabolismo e muitas outras anormalidades metabólicas, assim como proteólise e apoptose muscular (ARGILÉS *et al.*, 2003). Muitas citocinas têm efeito sobre o apetite, incluindo interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6), assim como fator de necrose tumoral- α (TNF- α). Elas são transportadas através da barreira hematoencefálica, onde interagem com a superfície luminal do endotélio cerebral, levando à liberação de substâncias que afetam o apetite. Receptores de TNF- α são encontrados nas áreas do hipotálamo que regulam a ingestão de alimentos (TISDALE *et al.*, 2009). Níveis séricos elevados de TNF- α , IL-1 e IL-6 têm sido encontrados em alguns pacientes com câncer, e os níveis dessas citocinas parecem estar correlacionados com a progressão do tumor (INUI, 2002).

A anorexia neoplásica pode ser resultado da falta de regulação do neuropeptídeo-Y (NPY). Ele constitui um peptídeo com 36 aminoácidos, muito encontrado no cérebro, incluindo no hipotálamo. O NPY é o mais potente peptídeo estimulador do apetite e participa de uma rede de comunicação orexígena, que inclui a galanina, peptídeos opióides, hormônio concentrador de melanina (MCH), orexina e peptídeo *agout*-associado (AGRP). O NPY pode estimular o apetite por conta própria e também via estimulação da liberação de outros peptídeos orexígenos (INUI, 2002). A ação do NPY encontra-se desregulada em ratos anoréticos portadores de tumor. O NPY injetado intra-hipotálamo estimula menos intensamente o apetite em ratos portadores de sarcoma do que em ratos controles sem tumor (WAITZBERG, 2004a).

É possível que, em situações de estresse metabólico, como no câncer, citocinas envolvidas na modulação de peptídeos promotores do apetite influenciem negativamente a regulação da ação orexígena do NPY. Em pacientes com anorexia neoplásica, os níveis de NPY apresentaram-se baixos em comparação aos controles e se correlacionaram com a extensão da anorexia (TISDALE, 2009).

A perda de peso é um potente estímulo à ingestão de alimentos em humanos saudáveis e em animais. A persistência da anorexia em pacientes com câncer implica, portanto, falha dessa resposta adaptativa que ocorre em indivíduos normais (INUI, 2002). A leptina, um hormônio secretado pelo tecido adiposo, é conhecido por ser um componente integral do circuito homeostático da regulação do peso corporal (INUI, 2002). Ela inibe a ingestão e aumenta o gasto energético por meio de

feedback envolvendo o hipotálamo, ativando circuitos catabólicos e reprimindo circuitos anabólicos (WAITZBERG, 2004a). Esse hormônio desempenha um papel importante no desencadeamento da resposta adaptativa ao jejum. A perda de peso ocasiona diminuição nos níveis de leptina proporcionalmente à diminuição da gordura corporal. Baixos níveis de leptina no cérebro aumentam a atividade dos sinais orexígenos hipotalâmicos, que estimulam o apetite e suprem o gasto energético, além de diminuir a atividade dos sinais anorexígenos (INUI, 2002). Em pacientes com câncer, elevados níveis de citocinas podem produzir uma inibição da ingestão de alimentos, pelo aumento do nível de leptina e/ou através de simulação do efeito hipotalâmico do *feedback* negativo, sinalizador da leptina, conduzindo a uma prevenção do mecanismo compensatório normal perante a diminuição da ingestão de alimentos e peso corporal (WAITZBERG, 2004a).

A sinalização irregular de melanocortina também pode ser um fator contribuinte para a anorexia neoplásica. A melanocortina compreende uma família de peptídeos reguladores, incluindo o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e o hormônio melanócito-estimulatório (MSH). Esse grupo de peptídeos e seus receptores auxiliam na regulação do apetite e da temperatura corporal, sendo também importante para a memória, o bem-estar e a imunidade (INUI, 2002; SILVA, 2006). A melanocortina hipotalâmica, α -MSH, induz à anorexia pela ativação de dois receptores de melanocortina distintos, MC3R e MC4R, que são expressos no hipotálamo e outras regiões do cérebro (TISDALE, 2009).

A grelina, secretada por células epiteliais do fundo gástrico, é um importante hormônio peptídeo regulador do apetite e do peso corporal. Os mecanismos envolvem o neuropeptídeo Y (NPY) e o peptídeo *agouti*-associado (AGRP), ambos potentes estimuladores do apetite no hipotálamo (SILVA, 2006). A concentração sanguínea de grelina aumenta durante o jejum, aumentando o apetite, e diminui após a ingestão alimentar. Em pacientes com caquexia neoplásica, os níveis plasmáticos de grelina podem estar diminuídos. É possível que alguns mediadores inflamatórios, como a IL-1, diminuam a expressão de RNA mensageiro (mRNA) da grelina no estômago, indicando, assim, um bloqueio na resposta adaptativa ao jejum. (WAITZBERG, 2004a).

2.2.2 Alterações Metabólicas

A incapacidade de se reverter a caquexia neoplásica com oferta calórica adequada indica que essa síndrome não é meramente o resultado de insuficiência de nutrientes. Os tumores se utilizam de grandes quantidades de glicose, ácidos graxos e aminoácidos para proliferação, provocando mudanças importantes no metabolismo do hospedeiro.

2.2.2.1 Metabolismo de Carboidratos

As células neoplásicas utilizam preferencialmente a glicose como substrato energético, sendo capazes de captar esse nutriente cerca de 10 a 50 vezes mais em relação às células normais (SILVA, 2006). Em decorrência desse fenômeno, conhecido como “efeito Warburg”, há um intenso *turnover* de glicose corpórea e alterações secundárias no metabolismo dos carboidratos (WAITZBERG, 2004b; SILVA, 2006).

A glicose é degradada até lactato pelas células neoplásicas e o lactato é reconvertido em glicose no fígado – Ciclo de Cori (SILVA, 2006). Essa conversão resulta em um consumo de seis moléculas de ATP (adenosina trifosfato), tornando o Ciclo de Cori um “ciclo metabólico fútil”, por ser energeticamente ineficiente para o hospedeiro e contribuir parcialmente para o aumento do gasto energético (WAITZBERG, 2004b). Pacientes com câncer avançado e perda de peso progressiva, apresentam a atividade do Ciclo de Cori aproximadamente 2 a 3 vezes maior que aquela medida nos pacientes com câncer sem perda de peso ou nos voluntários sadios (JUSTINO, 2004; SILVA, 2006). Segundo Tisdale (2009), em pacientes com câncer, o Ciclo de Cori pode acarretar um gasto adicional de energia de aproximadamente 300 Kcal/dia.

A intolerância à glicose ocorre em quase 60% dos pacientes com tumores malignos (CABRAL, 2004). É ocasionada, em parte, à insensibilidade à insulina nos tecidos periféricos, assim como à inibição da resposta secretória de insulina pelas células beta-pancreáticas à hiperglicemia (ROCHA, 2004).

Outras substâncias também contribuem para o aumento da gliconeogênese em pacientes com câncer, incluindo o glicerol liberado pela hidrólise de triglicerídeos

no tecido adiposo e os aminoácidos provenientes da quebra de proteínas musculares (TISDALE, 2009).

2.2.2.2 Metabolismo de Lipídios

A depleção de gordura corporal é uma característica típica da desnutrição no câncer. Pacientes com câncer apresentando perda ponderal tem *turnover* aumentado de glicerol e ácidos graxos, quando comparados com indivíduos saudáveis ou pacientes sem emagrecimento (CORREIA, 2005; TISDALE, 2009). Esse aspecto indica lipólise aumentada. Segundo Correia (2005), essas alterações podem ser explicadas pela inibição da lipase lipoprotéica (LPL), enzima responsável pelo transporte de triglicerídeos para os adipócitos e estimulação direta da hidrólise de triglicerídeos nos adipócitos por ativação da lipase triglicerídeo. Existe evidência consistente do papel de citocinas pró-inflamatórias como mediadoras das alterações do metabolismo lipídico. O fator de necrose tumoral, IL-6, o Interferon-gama e o fator inibitório leucêmico (LIF) são responsáveis pela inibição da LPL em intensidades variáveis (CABRAL *et al.*, 2004).

Além dos fatores citados acima, relata-se a produção de um fator mobilizador de lipídio (LMF) por tumores indutores de caquexia. Pacientes em processo de caquexia excretam LMF que age diretamente no tecido adiposo, hidrolizando os triglicerídeos a ácidos graxos livres e glicerol, por meio do aumento intracelular de AMPc, de modo análogo aos hormônios lipolíticos, com consequente mobilização e utilização dos lipídios (CORREIA, 2005; SILVA 2006).

Apesar das células neoplásicas utilizarem preferencialmente a glicose como substrato energético, os ácidos graxos podem ser importantes para o crescimento tumoral (KUHAJDA, 2000). Recentemente, tem sido identificado que um grande número de carcinomas agressivos expressa altos níveis da enzima ácido graxo sintetase (FAS) (KUHAJDA, 2000; MENENDEZ, 2006; WANG *et al.*, 2008), responsável pela transformação anabólica de carboidratos dietéticos em ácidos graxos de origem endógena. Segundo Kuhajda (2000), pacientes com câncer de mama, próstata e ovários apresentam elevados níveis de FAS quando comparados com sujeitos normais.

Na maioria dos casos, a FAS é mais pronunciada em tumores em estágios mais avançados e está relacionada a um pior prognóstico (KUHAJDA, 2000; MENENDEZ, 2006; WANG *et al.*, 2008). As razões dessa falta de regulação da ação da FAS em pacientes portadores de neoplasias ainda não foram elucidadas (MENENDEZ, 2005).

2.2.2.3 Metabolismo de Proteínas

A depleção da massa corporal magra é característica dos pacientes com caquexia neoplásica e pode estar associada com a redução da sobrevida (INUI, 2002).

Redução da síntese protéica e proteólise aumentada têm sido observadas em biópsias de músculo esquelético de pacientes com caquexia neoplásica (CORREIA 2005; INUI, 2002). No entanto, esse *turnover* protéico é significativamente aumentado devido à redefinição das prioridades do fígado na síntese de proteína, conhecida como resposta de fase aguda (INUI, 2002). Essa fase constitui uma reação sistêmica à injúria tecidual tipicamente observada durante a infecção, inflamação ou trauma, caracterizada pelo aumento da produção de uma série de proteínas plasmáticas derivadas dos hepatócitos e conhecidas como proteínas da fase aguda (incluindo a proteína C reativa, fibrinogênio, entre outras). Também é observada a diminuição da concentração de albumina e transferrina circulantes (ARGILÉS *et al.*, 2005).

Perda de massa muscular esquelética, tanto em animais quanto em pacientes caquéticos, tem sido correlacionada ao aumento do nível sérico de uma glicoproteína sulfurada produzida pelo tumor, conhecida como fator indutor de proteólise (*Proteólises Inducing Fator* – PIF). Esse fator é capaz de induzir tanto a degradação como inibir a síntese protéica na musculatura esquelética. O PIF foi isolado na urina de pacientes com variados tipos de tumor, incluindo pancreático, pulmonar, mama, ovário, reto, cólon e rim, com perda de peso, e se mostrou ausente na urina de pacientes sem perda de peso (TISDALE, 2009). Ele ativa a via proteolítica ubiquitina ATP-dependente e induz a transcrição nuclear de fatores que resultam em síntese de citocinas e proteínas da fase aguda (CORREIA, 2005;

TISDALE, 2009). Assim, o PIF constitui um elemento central no catabolismo protéico relacionado à caquexia do câncer.

2.3 TRATAMENTOS ANTINEOPLÁSICOS E SUAS CONSEQÜÊNCIAS SOBRE A PERDA DE PESO

Numerosas abordagens terapêuticas são adotadas nos tratamentos antineoplásicos, dependendo da natureza e etapa da doença, dos tratamentos anteriores e da resposta do paciente.

Os tratamentos atualmente disponíveis contra o câncer incluem a ressecção do tumor, a quimioterapia, a radioterapia e o transplante de medula óssea (INCA, 2010). Em muitos casos, é necessária a combinação de mais de uma modalidade.

De forma geral, esses tratamentos são complexos, custosos e geralmente envolvem trabalho multiprofissional em instituições especializadas para atender a todas as necessidades do paciente, com os objetivos de aumentar a sobrevida, preservar a forma e a função, levando em conta a curabilidade e qualidade de vida (OLIVEIRA, 2008). Entretanto, cada modalidade de tratamento pode resultar em efeitos colaterais que geram impacto negativo sobre o estado nutricional, pois limitam a ingestão e/ou a absorção de nutriente pelo organismo, podendo levar à perda de peso e à desnutrição (DE CICCIO *et al.*, 2002).

Nesta revisão, também serão abordados os efeitos colaterais da radioterapia e seu impacto sobre a perda de peso.

2.3.1 Conceitos em Radioterapia

A Radioterapia é o uso clínico de radiações ionizantes no tratamento de pacientes com neoplasias malignas, com o objetivo de induzir danos letais às células cancerosas (SALVAJOLI *et al.*, 2003; ANDRADE *et al.*, 2004). Além disso, pode ser indicada para controlar o sangramento e reduzir tumores que estejam causando dor ou comprimindo outros órgãos.

Os raios X foram descobertos em 1895 pelo físico alemão Wilhelm Conrad Röntgen e não demorou para que fossem usados na medicina para radiografias

que facilitavam o diagnóstico de muitas doenças. Logo se percebeu também que eles tinham a capacidade de curar alguns tipos de tumores malignos. O primeiro relato de tratamento de câncer com raio-X deu-se em 1896, em uma paciente com câncer de mama. Seu uso empírico levou à ocorrência de muitos efeitos adversos, até que em 1934 foram estabelecidos os critérios de tratamento pela radioterapia (SALVAJOLI *et al.*, 2003).

Variadas fontes de energia são utilizadas na radioterapia. As mais usadas na prática clínica são as radiações eletromagnéticas ou radiação por fóton (raios-X e gama) e emissoras de partículas (elétrons, nêutrons, prótons e partículas alfa) (SALVAJOLI *et al.*, 2003). Quando aplicada aos tecidos, a radiação pode induzir à morte celular por dois mecanismos: pela ação direta, atingindo os componentes celulares como o DNA (*Desoxyribonucleic acid*), proteínas e lipídios, produzindo alterações estruturais e completa disfunção molecular, ou pela ação indireta, interagindo com a água e o oxigênio intracelulares, produzindo radicais livres, os quais, por sua vez, ionizam e quebram ligações químicas vitais do DNA e iniciam a cascata de eventos que levam à apoptose e à morte celular (ANDRADE *et al.*, 2004). O principal radical livre resultante dessa interação é a hidroxila (OH), que pode recombinar-se com outros radicais livres e reagir com moléculas orgânicas (SALVAJOLI *et al.*, 2003).

A resposta dos tecidos às radiações depende de diversos fatores, como a sensibilidade do tumor à radiação, sua localização e oxigenação, assim como a qualidade e a quantidade da radiação e o tempo total em que ela é administrada (DIAS, 2004).

A radiação destrói preferencialmente as células tumorais, mas também pode lesar tecidos normais, especialmente os tecidos nos quais as células normalmente se reproduzem rapidamente, como a pele, os folículos capilares, o revestimento dos intestinos, dos ovários, dos testículos, e a medula óssea. A definição e direcionamento preciso da técnica a ser utilizada garante a proteção das células normais. As células que possuem um suprimento adequado de oxigênio apresentam uma resposta melhor à radiação. As células mais próximas do centro de um tumor, principalmente os de grande volume, tendem a possuir um mau suprimento sanguíneo e níveis baixos de oxigênio, porém no decorrer do tratamento a tendência é que o volume diminua apresentando melhora no suprimento de oxigênio e resposta ao tratamento radioterápico (ALVES *et al.*, 2008).

Quando as radiações ionizantes são aplicadas através de fontes externas, mantendo da pele distâncias que podem variar de 1 centímetro a 1 metro, a radioterapia é chamada de teleterapia (Fig. 2A e 2B). Quando aplicada de forma intersticial, intracavitária ou endoluminal, constitui-se a radioterapia cirúrgica, também conhecida por braquiterapia (Fig. 2C e 2D). Nessa modalidade, são utilizados elementos radioativos específicos, de tamanho pequeno e formas variadas, que são colocados em contato direto com o tumor por meio de guias como cateteres, sondas, aplicadores ou agulhas (SALVAJOLI *et al.*, 2003; INCA, 2010; FRIGATO, 2008).

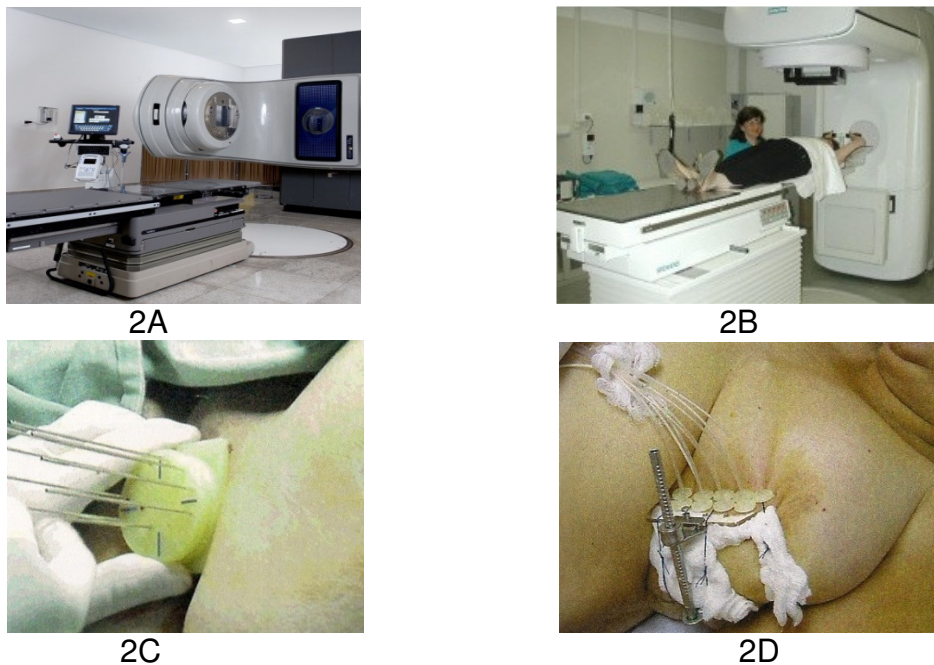


Figura. 2 Tipos de Radioterapia: 2A acelerador linear utilizado na teleterapia, 2B simulação de uma teleterapia, 2C braquiterapia de próstata e 2D braquiterapia de mama.
Fonte: Denardi *et al.*, 2008

As unidades internacionalmente utilizadas para medir a quantidade de radiação são o *roentgen* e o *gray*. O *roentgen* (R) é a unidade que mede o número de radiações desencadeadas no ar ambiental pela passagem de uma certa quantidade de radiação. Já o *gray* expressa a dose de radiação absorvida por qualquer material ou tecido humano. Um *gray* (Gy) corresponde a 100 *centrigrays* (cGy) (INCA, 2010).

O objetivo da radioterapia é liberar doses precisas de radiação para um volume tumoral definido, causando o mínimo de dano possível ao volume de tecido

adjacente, tendo como resultado final a erradicação do tumor, boa qualidade de vida e o prolongamento da sobrevida. Assim, sua finalidade terapêutica pode ser subdividida em curativa e paliativa. A radioterapia curativa busca a cura da doença e a paliativa busca a remissão total ou parcial de sintomas específicos, tais como sangramento de origem tumoral, compressão neurológica, dor e obstruções (SALVAJOLI *et al.*, 2003; INCA, 2010).

Como a radioterapia é um método de tratamento local e/ou regional, pode ser indicada de forma exclusiva ou associada aos outros métodos terapêuticos, como cirurgia, quimioterapia e/ou associação deles. Em combinação com o tratamento cirúrgico poderá ser pré-operatória (neoadjuvante), per ou pós-operatória (adjuvante). Também pode ser indicada antes, durante ou logo após a quimioterapia. A radioterapia ainda pode ser remissiva, quando o objetivo é apenas a redução tumoral; profilática, quando se trata a doença em fase subclínica e ablativa, caso em que se administra a radiação para suprimir a função de um órgão.

2.3.2 Consequências nutricionais da radioterapia

A radioterapia desempenha um papel fundamental no controle local do câncer. Estima-se que 60% dos pacientes com câncer necessitam de radioterapia, curativa ou paliativa, durante o curso de sua doença (SALVAJOLI *et al.*, 2003). Porém, essa modalidade de tratamento tem limitações clínicas devido aos efeitos adversos, principalmente danos nos tecidos normais, causando efeitos colaterais, que podem potencialmente afetar o estado nutricional do paciente. A magnitude desses efeitos depende de fatores relacionados ao regime de tratamento, incluindo o tipo de radiação, a dose total administrada, o tamanho do campo irradiado e o fracionamento (DONALDSON, 1977; UNSAL, *et al.*, 2006). Além disso, a combinação de radioterapia e quimioterapia pode aumentar significativamente esses efeitos (DONALDSON, 1977). Segundo Colasanto *et al.* (2005), há uma correlação direta pela qual quanto mais intenso o tratamento mais progressiva é a desnutrição, resultando em diminuição da qualidade de vida e piora dos resultados oncológicos.

A radiação induz uma importante resposta inflamatória nos órgãos irradiados, caracterizada por infiltração de leucócitos e mudanças vasculares (MOLLÁ *et al.*, 2007). Estudos com microscopia intravital documentaram que essa resposta

inflamatória é precoce, aparecendo duas horas após a irradiação (PANES *et al.*, 1996; KIMURA *et al.*, 1995).

Em geral os tecidos com alta taxa de divisão celular, como o sistema hematopoiético e o trato gastrointestinal são os de maior vulnerabilidade à injúria radioinduzida.

A radioterapia de tumores de cabeça e pescoço induz precocemente efeitos locais como náuseas, vômitos, mucosites, disgeusia, disfagia, odinofagia e xerostomia (CAPRA *et al.*, 2001; RAVASCO *et al.*, 2003). A mucosite ocorre aproximadamente duas a três semanas após o início do tratamento. O paciente apresenta dor de intensidade moderada a grave e dificuldade para deglutir, resultando em piora do estado nutricional e desidratação, com necessidade, muitas vezes, de hospitalização e até de interrupção do tratamento (NADALIN, 2004). A partir da terceira semana de tratamento, a disgeusia ocorre em grande número de casos, pelos danos causados às células e fibras nervosas relacionadas ao paladar, contribuindo para a diminuição da ingestão alimentar (MENDES *et al.*, 2006; NADALIN, 2004). Apesar de a maioria dos pacientes apresentar recuperação do paladar 60 a 120 dias após tratamento, alguns pacientes podem demorar quase um ano para essa recuperação (NADALIN, 2004). Os resultados do tratamento são piores nos pacientes que perdem o paladar, devido ao agravo nutricional, quando comparados com aqueles cujo paladar é preservado (MENDES *et al.*, 2006). A disfagia e a odinofagia ocorrem geralmente associados à mucosite e xerostomia, iniciam-se após duas a três semanas de radioterapia e atingem sua intensidade máxima ao término do tratamento. Podem durar até meses após a radioterapia. A xerostomia pode persistir por mais de seis meses após o término do tratamento e em estudos realizados, observou-se redução de 83% da quantidade de saliva após o período de radiação (NADALIN, 2004). Ocorrem mudanças quantitativas e qualitativas na saliva, que se torna espessa, viscosa e ácida, propiciando a proliferação de placa bacteriana, que atinge os dentes.

Efeitos locais tardios da radioterapia de tumores de cabeça e pescoço incluem desenvolvimento de fístulas, estenoses e mudanças morfológicas na mucosa com uma evolução negativa. Esses efeitos dependem do total da dose de radiação, e condições anteriores ao tratamento como tamanho do tumor, ressecção cirúrgica e reconstrução (GARCÍA-PERIS *et al.*, 2005).

A radioterapia na região do tórax geralmente resulta em alterações no estado nutricional em virtude da irritação no esôfago. Cânceres de pulmão, esôfago, mama e linfomas não *Hodgkin* muitas vezes requerem radioterapia na área do mediastino, podendo ocasionar disfagia, odinofagia e esofagite, que persistem até aproximadamente duas semanas após o término do tratamento (DONALDSON & LENON, 1979; CAPRA *et al.*, 2001).

As complicações da radioterapia abdominal ou pélvica podem ser agudas ou crônicas. As lesões clinicamente evidentes durante a radioterapia até um período de oito semanas após o seu término são consideradas agudas e incluem diarreia, dor abdominal, aumento do número de evacuações, retite, tenesmo e presença de sangue nas fezes (NADALIN, 2004; COTRIN, 2003).

As mudanças histológicas agudas após radioterapia na região abdominal consistem de redução de mitoses nas criptas, encurtamento das vilosidades, infiltração de células plasmáticas na lâmina própria, megalocitoses de células epiteliais e, menos frequentemente, formação de microabcessos nas criptas, sendo todas potencialmente reversíveis. A redução do tempo de trânsito intestinal e da reabsorção de sais biliares no íleo desempenham um importante papel no aparecimento da diarreia. Simultaneamente, a permeabilidade intestinal para macromoléculas solúveis em água aumenta após a radiação intestinal. Muitos estudos demonstraram que essas mudanças agudas de permeabilidade são recuperadas após algumas semanas de término do tratamento radioterápico (PIA de la MAZA *et al.*, 2001).

As lesões tardias podem se apresentar de meses a anos após o término do tratamento, ou iniciar-se como uma enterite aguda que persiste após o final da radioterapia. Segundo Pia de la Maza *et al.* (2004), 61% dos pacientes desenvolvem diarreia persistente ou aumento da frequência dos movimentos intestinais, típicos de enterite actínica crônica. Normalmente a enterite actínica se manifesta após dois anos de radioterapia e gradualmente avança através dos anos com significativa morbidade e mortalidade. Sua incidência varia de 0,5 a 11%, e muitas vezes requer cirurgia. Essa complicação ocorre com radiações que excedem 45 a 50 *gray*, contudo alguns pacientes desenvolvem com baixas doses. Diversos fatores predisponentes têm sido postulados, tais como baixo peso, quimioterapia concomitante, cirurgia abdominal prévia, condições inflamatórias, hipertensão arterial e diabetes (NADALIN, 2004; PIA de la MAZA *et al.*, 2004). O estado

nutricional pode ser severamente deteriorado nesses pacientes devido a alterações na absorção de nutrientes secundárias aos prejuízos na mucosa intestinal ou sintomas digestivos que reduzem a ingestão alimentar.

A irradiação de tumores do sistema nervoso central pode provocar sonolência, letargia, confusão, irritabilidade, ocasionando a diminuição da ingestão alimentar. O aumento da pressão intracraniana causa, na maioria das vezes, cefaléia, náuseas e vômitos (COTRIN, 2003).

2.3.3 Estudos que associaram tratamento radioterápico e perda de peso corporal

Diversos estudos tem associado câncer com perda de peso (DEWYS *et al.*, 1980; ANDREYEV *et al.*, 1998; DAVIDSON *et al.*, 2004; FEARON *et al.*, 2006, ROSS *et al.*, 2004), porém poucos têm investigado a perda de peso durante o tratamento radioterápico. Além disso, a maior parte dos estudos em radioterapia é realizada apenas em pacientes com tumores de cabeça e pescoço. A tabela 1 mostra algumas pesquisas que associaram perda de peso em pacientes com câncer submetidos à radioterapia.

Donaldson & Lenon (1979) analisaram retrospectivamente a perda de peso de 122 pacientes submetidos à radioterapia (6-8 semanas) na região da cabeça e pescoço, encontrando uma média de perda de peso de 3,72 kg. De acordo com os autores, não houve correlação entre perda de peso, idade e tempo de tratamento. Somente 10 (8,2%) dos 122 pacientes acompanhados apresentaram manutenção ou ganho de peso. A radioterapia curativa de alta dose na região de cabeça e pescoço foi associada com significativa perda de peso, independentemente da dose de radiação administrada. Em relação à percentagem de perda de peso, observou-se que 14 (8,7%) dos 122 pacientes perderam mais de 10% do peso corporal ao final da radioterapia. Enquanto Donaldson & Lenon encontraram apenas 8,7% de perda de peso superior a 10% do peso corporal, Beaver *et al.* (2001), Munshi *et al.* (2003) e Ng *et al.*, (2004), encontraram 32,7% , 37% e 55%, respectivamente. Beaver *et al.* observaram que os pacientes com tendência à perda de peso maior que 10% do peso corporal foram aqueles com tumores de nasofaringe e base de língua, tratados com quimiorradiação e com perda de peso maior que 10% do peso corporal em 6 meses. No estudo de Munshi *et al.* (2003) as variáveis significativas para aumento

da perda de peso foram *Karnofsk Performance Score* (KPS) < 80, uso de quimioterapia concomitante e dose total > 60 Gy.

Tabela 1 Estudos que associaram tratamento radioterápico e perda de peso

Referência	Tipo de estudo	n	SI ^a	Resultados
Donaldson & Lenon, 1979	Retrospectivo	122	CP ^b	Média de perda de peso de -3,72 kg, após 6 - 8 semanas de RT
Donaldson & Lenon, 1979	Retrospectivo	67	AP ^c	Média de perda de peso de -3,8 Kg, após 6 semanas de RT
Foster et al., 1980	Randomizado	*	P ^d	Grupo s/ intervenção perdeu em média -1,4 kg pós RT Grupo c/ suplementação de dieta elementar perdeu -1,0 Kg pós RT
Chencharick et al., 1983	Prospectivo	74	CP ^b	Média de perda de peso de -5 kg após RT
Pia de la Maza et al., 2001	Prospectivo	15	P ^d	Média de perda de peso -0,9 ± 1,4 kg (perda significativa em relação ao peso pré RT, p=0,03)
Beaver et al., 2001	Retrospectivo	249	P ^d	32,7% dos pacientes perderam peso (perda >10% do peso corporal)
Munshi et al., 2003	Retrospectivo	140	CP ^b	37,1% dos pacientes perderam peso (perda >5kg)
Isering et al., 2003	Randomizado	36	CP ^b	Grupo s/ intervenção nutricional apresentou uma perda média de peso de -4,3 Kg Grupo c/ aconselhamento dietético e suplementação nutricional apresentou uma perda média de peso de -1,1 Kg, c/ diferença significativa entre os grupos (p=0,019)
Isering et al., 2004	Randomizado	60	CP ^b GI ^e	Grupo s/ intervenção nutricional perdeu em média -4,7 kg (p < 0,001) Grupo c/ aconselhamento dietético e suplementação nutricional apresentou uma perda de peso média não significativa de -0,4 kg
Ng k et al., 2004	Prospectivo	38	CP ^b	Média percentual de perda de peso foi de 10,8 % ao final da RT
Guren et al., 2006	Prospectivo	31	P ^d	Média de perda de peso de - 0,5 kg, com diferença significativa em relação ao peso pré RT (p = 0,009)

^a Sítio de irradiação, ^b cabeça e pescoço, ^c abdômen e pelve, ^d pelve, ^e gastrointestinal, * informação não obtida

Chencharick *et al.* (1983) avaliaram as conseqüências nutricionais da radioterapia em 74 pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Antes da radioterapia, 94% dos pacientes tiveram perda de peso corporal, que em média foi

de 5 Kg. Essa perda de peso permaneceu constante durante a radioterapia, enquanto os pacientes receberam suporte nutricional. Resultados semelhantes foram observados por Insering *et al.* (2003; 2004).

Donaldson & Lenon (1979) analisaram a perda de peso de 67 pacientes, submetidos à radioterapia pélvica, com intenção curativa, durante aproximadamente 6 semanas e observaram que 88% dos pacientes apresentaram em média 3,8 kg de perda de peso. A perda de peso foi maior quando altas doses de radiação eram administradas. Nove dos 67 pacientes (13%) apresentaram perda maior que 10% do peso corporal inicial.

Pia de la Maza *et al.* (2001) investigaram sintomas clínicos e mudanças nutricionais após irradiação pélvica externa, relatando as alterações morfológicas e funcionais do intestino, após cinco semanas de tratamento. Quinze pacientes foram estudados antes e após irradiação pélvica. Os parâmetros nutricionais incluíram relatório dietético, avaliação subjetiva global, mensurações antropométricas (IMC – índice de massa corporal, pregas cutâneas, circunferências do braço, da cintura e do quadril), calorimetria indireta e densitometria (DEXA). Parâmetros intestinais incluíram permeabilidade para açúcar, tempo de trânsito intestinal e biópsia jejunal. Treze pacientes apresentaram diarreia durante a radioterapia. Após o tratamento radioterápico, com dose total de 45-50 Gy, a permeabilidade intestinal aumentou, enquanto o tempo de trânsito intestinal diminuiu. A biópsia ao final do tratamento demonstrou hipertrofia das vilosidades e criptas. Simultaneamente, pacientes perderam peso ($-0,9 \pm 1,4$ kg, $p < 0,05$), principalmente de massa magra. Os resultados indicaram que a radioterapia pélvica induz à perda de massa magra com alterações morfológicas e funcionais no intestino. Em relação à perda de peso corporal, resultados comparáveis foram encontrados no estudo de Foster *et al.* (2005), sendo observada uma perda de peso corporal de 1,0 kg nos pacientes do grupo com intervenção nutricional, e de 1,4 kg no grupo controle.

Com o objetivo de examinar se a RT curativa para câncer de reto promove alterações no consumo de energia/nutrientes e mudanças nos indicadores nutricionais, Guren *et al.* (2006) realizaram um estudo prospectivo com 31 pacientes submetidos à radioterapia para câncer de reto, durante o período de 5 semanas. Ao final do tratamento observou-se uma média de perda de peso corporal < 1 kg ($-0,5$ kg, $p = 0,009$).

Conclui-se que a perda de peso em pacientes submetidos à radioterapia é frequente e que, muitas vezes, prolonga-se por um longo período após o tratamento. Apesar de ser um problema comum, os estudos estão limitados quanto à localização do tumor, e os determinantes dessa perda de peso ainda não estão claros, havendo necessidade de novas pesquisas sobre esse assunto.

2.4 ÂNGULO DE FASE COMO INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO NUTRICIONAL EM PACIENTES COM CÂNCER

A análise de impedância bioelétrica (AIB) é um método prático, rápido e não invasivo, utilizado para estimar os compartimentos corporais, inclusive a distribuição de fluidos nos espaços intra e extracelulares (BARBOSA-SILVA *et al.*, 2003; GUPTA *et al.*, 2004a). É um método validado para avaliar a composição corporal em diversas populações de pacientes, incluindo pacientes com câncer (GUPTA *et al.*, 2004a, 2004b).

Sua análise baseia-se na medida de resistência total do corpo à passagem de uma corrente elétrica de baixa amplitude (800 mA) e alta frequência (50KHz), mensurando propriedades como impedância (Z), resistência (R), reactância (Xc) e o ângulo de fase (KYLE *et al.*, 2004).

A resistência, medida que reflete a oposição à passagem da corrente pelo corpo, é inversamente proporcional à quantidade de fluídos. No corpo humano, os tecidos magros são altamente condutores, por conterem grande quantidade de água e eletrólitos, representando, portanto, um meio de baixa resistência elétrica. Já gordura e ossos, por apresentarem pequena quantidade de água e eletrólitos, caracterizam-se como maus condutores de corrente elétrica e, assim, como meios de alta resistência (KYLE *et al.*, 2004).

A reactância, por sua vez, é a oposição ao fluxo da corrente elétrica causada pela capacitância, podendo ser entendida como um indicador da quantidade de massa celular corpórea ou massa magra. Dessa forma, está mais relacionada com a estrutura e a função das membranas celulares, podendo representar uma avaliação funcional, além de morfológica (BARBOSA-SILVA *et al.*, 2005a).

O ângulo de fase (AF) é obtido por meio da relação entre medidas diretas de R e Xc, sendo calculado diretamente pela equação: $AF = \arctan Xc/R$

180°/3,14. Esse ângulo tem sido interpretado como indicador da integridade de membrana e da distribuição de água entre os espaços intra e extracelular e pode ser considerado preditor de massa celular (BARBOSA-SILVA *et al.*, 2005b).

Valores de AF menores representam baixa Xc e alta R e podem ser associados à morte celular ou alguma alteração na permeabilidade seletiva da membrana; valores mais altos representam alta Xc e baixa R, podendo associar-se à maior quantidade de membranas celulares intactas, ou seja, maior massa celular corpórea (GUPTA *et al.*, 2004a).

O AF difere entre sexo, apresentando valores maiores no sexo masculino quando comparado ao feminino. Correlaciona-se inversamente com a idade e positivamente com o índice de massa corporal (IMC) e atividade física. Redução nos valores do AF com o aumento da idade pode sugerir que o AF é um indicador de função e saúde geral, não somente um indicador de composição corporal ou estado nutricional (BARBOSA-SILVA *et al.*, 2005b, 2005c).

Estudos têm demonstrado o papel do AF como um marcador prognóstico em variadas situações clínicas (GUPTA *et al.*, 2004a, 2004b; BARBOSA-SILVA *et al.*, 2005a, 2005b; PAIVA *et al.*, 2009). Por outro lado, o AF também tem sido estudado como um indicador do estado nutricional (MAGGIORI *et al.*, 1996; NAGANO *et al.*, 2000; GUIDA *et al.*, 2001; BARBOSA-SILVA *et al.*, 2003; GUPTA *et al.*, 2008). Gupta *et al.* (2008), após estudarem 73 pacientes com câncer cólon-retal, sugeriram que o ângulo de fase é um potencial indicador de estado nutricional nesses pacientes.

Segundo Paiva *et al.* (2009), o AF pode ser considerado um sinal fidedigno de desnutrição. Em relação a outros indicadores nutricionais, ele tem a vantagem de ser útil, mesmo em pacientes com alterações de fluidos ou naqueles impossibilitados de ter seu peso corporal mensurado. Além disso, o AF não depende de equações de regressão para ser obtido, diferentemente de outros parâmetros da BIA, como a massa corporal magra.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Avaliar a alteração do peso corporal e os fatores associados em pacientes com câncer submetidos à radioterapia.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar os fatores sócios demográficos, antropométricos, clínicos e do tratamento, determinantes da perda de peso durante o tratamento radioterápico.
- Avaliar possíveis associações existentes entre as variáveis independentes e a perda de peso durante o tratamento radioterápico

METODOLOGIA

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO

Realizou-se um estudo longitudinal, onde foram avaliados de forma prospectiva todos os pacientes que iniciaram tratamento radioterápico no Serviço de Radioterapia do Hospital Santa Lúcia – DF, durante o período de março de 2008 a fevereiro de 2009.

4.2. POPULAÇÃO ALVO

Pacientes com câncer, submetidos ao protocolo de radioterapia, do Serviço de Radioterapia do Hospital Santa Lúcia – DF.

4.3. FATORES DE INCLUSÃO

Foram incluídos no estudo todos os pacientes encaminhados para realização de radioterapia no Hospital Santa Lúcia, com 18 anos ou mais de idade, que estivessem iniciando o tratamento radioterápico, que pudessem ser pesados adequadamente e permanecer deitados na posição padronizada para realização da análise de impedância bioelétrica (AIB).

4.4 FATORES DE EXCLUSÃO

Foram excluídos do estudo pacientes portadores de marcapasso e gestantes, uma vez que nessas situações não é recomendada a realização do exame de AIB.

4.5 INSTRUMENTOS

4.5.1 Peso

Aferido em balança Toledo digital, com capacidade de 200 Kg e precisão de 100 gramas, conforme técnica padronizada (LOHMAN *et al.*, 1998)

4.5.2 Altura

Aferida por técnica padronizada (LOHMAN *et al.*, 1998), utilizando estadiômetro de metal, com 200 cm e precisão de 1mm, acoplado à balança.

4.5.3 Análise de impedância bioelétrica (AIB)

Realizada com instrumento BIA Quantum II (RJL Systems), com frequência de 50 kHz, segundo técnica padronizada (KYLE *et al.*, 2004). Após o preenchimento do termo de consentimento (apêndice A), o paciente recebia um impresso (apêndice B) com todas as orientações sobre o preparo para realização da AIB. Para que o exame fosse realizado, era necessário que o paciente estivesse em jejum de no mínimo quatro horas, não tivesse realizado atividade física nas últimas doze horas, não tivesse consumido bebidas alcoólicas nas últimas 48 horas, não estivesse em período pré-menstrual, não estivesse com a bexiga cheia no momento do exame e que ficasse em repouso por 5 a 10 minutos antes do exame.

Quando chegava ao setor de radioterapia, após a certificação de que estava com a bexiga vazia, o paciente era colocado em uma cama na sala de recuperação para que repousasse por 5 a 10 minutos. Após o repouso, efetuava-se a limpeza da pele com álcool nos locais onde os eletrodos seriam aplicados, procedendo-se à colocação de dois eletrodos distais sobre a superfície dorsal da mão e do pé, próximos das articulações falange-metacarpo e falange-metatarso, respectivamente, e de dois eletrodos sobre a proeminência do pulso e entre o maléolo medial e lateral do tornozelo. O aparelho era ligado e eram registrados os valores de resistência (R) e reactância (X_c). Esse procedimento repetia-se por três vezes, sendo utilizada para o registro e posterior análise, a média das três medições. Os valores foram anotados em formulário específico (apêndice C), para posterior cálculo do ângulo de fase padronizado (AFP). Após a AIB, o paciente era pesado e sua estatura era aferida.

Essas medidas foram realizadas em dois momentos do tratamento radioterápico: antes da primeira sessão de radioterapia e imediatamente após a última sessão de tratamento.

4.5.4 Protocolo de avaliação sócio-econômica cultural, clínica e antropométrica

Esse protocolo era preenchido pela entrevistadora responsável pela pesquisa antes do exame de bioimpedância. Os dados do perfil sócio-econômico e da história clínica dos pacientes foram obtidos a partir de pesquisa em prontuários e de entrevista direta com os pacientes, utilizando formulário padronizado (apêndice C).

4.6 VARIÁVEIS

4.6.1 Variável dependente

A variação do peso corporal foi calculada pela diferença entre o peso corporal final em relação ao início do tratamento radioterápico, em Kg. A partir dos valores absolutos foi calculada a variação relativa do peso corporal.

4.6.2 Variáveis independentes

4.6.2.1 Demográficas

Idade, sexo, estado civil e escolaridade foram obtidos do prontuário do paciente e confirmados durante a entrevista. A idade correspondeu aos anos completos do indivíduo na ocasião da coleta, calculada a partir da data de nascimento. O estado civil foi registrado em casado(a), solteiro(a), viúvo(a), divorciado(a) ou outros, sendo posteriormente agrupados em: com ou sem companheiro. A escolaridade foi registrada em ensino fundamental incompleto, ensino fundamental completo, ensino médio incompleto, ensino médio completo, ensino médio incompleto, ensino superior completo e ensino superior incompleto, sendo posteriormente agrupada em: ensino fundamental/médio e ensino superior.

4.6.2.2 Índice e Massa Corporal e ângulo de fase

Os parâmetros nutricionais avaliados foram o índice da massa corporal (IMC) e o ângulo de fase.

Índice de massa corporal (IMC)

O peso e a altura foram mensurados como descrito anteriormente e o IMC foi calculado, segundo a OMS (WHO, 1995):

$$\frac{\text{Peso (Kg)}}{\text{Altura}^2 (\text{m}^2)}$$

Após o cálculo do IMC, o estado nutricional dos pacientes foi classificado de acordo com a adaptação dos pontos de corte recomendados pela OMS (WHO, 1995; 1998) (Quadro 1).

Quadro 1 Pontos de corte do índice de massa corporal

Classificação	IMC (kg/m²)
Desnutrição grau III	< 16,0
Desnutrição grau II	16,0 – 16,99
Desnutrição grau I	17,0 – 18,49
Eutrofia	18,5 – 24,99
Pré-obeso	25,0 – 29,99
Obesidade grau I	30,0 – 34,99
Obesidade Grau II	35,0 – 39,99
Obesidade Grau III	≥40,0

Fonte: WHO, 1995 e 1998

Para a análise descritiva, os dados foram categorizados da seguinte maneira: desnutridos (IMC<18,5 kg/m²), eutróficos (IMC entre 18,5 e 25,0 kg/m²) e sobrepeso ou obesidade (IMC>25,0 kg/m²).

Para as análises univariada e multivariada, foram utilizados os valores individuais do IMC.

Ângulo de Fase Padronizado (AFP)

O ângulo de fase (AF) é a medida derivada da relação entre resistência (R) e a reactância (Xc), calculado pela seguinte equação:

$$\text{Arco tangente } \frac{X_c (\Omega)}{R (\Omega)}$$

Para transformar o valor em graus, multiplicou-se o valor obtido em radianos por $180/\pi$.

A padronização do AF foi realizada segundo Barbosa-Silva et al. (2005a), utilizando-se valores de referência de ângulo de fase para sexo e faixa etária da população americana (BARBOSA-SILVA *et al.*, 2005b), uma vez que ainda não há dados publicados da população brasileira. O AF padronizado (AFP) foi calculado pela seguinte equação: [(AF observado – AF médio para sexo e idade) / desvio padrão do AF para sexo e idade], onde um AFP < -1,65 d.p foi considerado desnutrição.

4.6.2.3 Estadiamento clínico, sítio de irradiação, protocolo de radioterapia e dose total

Os dados relacionados ao estadiamento clínico (EC), sítio de irradiação (SI), protocolo de radioterapia (PR) e dose total (DT) foram obtidos do prontuário do paciente, localizado no setor de radioterapia do hospital.

Os sítios de irradiação foram organizados conforme a localização do tumor (Quadro 2).

Quadro 2 Sítios de irradiação

Sítio de irradiação	Localização do tumor
Cabeça e pescoço (CP)	Orofaringe, língua, laringe, cervical, linfoma não Hodgkin
Abdômen superior (AS)	Pâncreas, estômago,
Tórax (T)	Esôfago, pulmão
Mama	Mama
Pelve	Útero, ovário, próstata, cólon retal, bexiga
Outros	Cérebro, lipossarcoma, sarcoma de braço, vulva, histiocitose de Langerhans, carcinoma de pálpebra e melanoma

4.7 RECURSOS HUMANOS

O protocolo de avaliação sócio-econômica cultural, clínica e antropométrica e a BIA foram realizados pela nutricionista pesquisadora previamente treinada.

4.8 LOGÍSTICA

Todo paciente encaminhado ao serviço de radioterapia que preenchesse os critérios de inclusão no estudo durante o período de março de 2008 a fevereiro de 2009, foi convidado a participar da pesquisa. Após o encaminhamento, todos os pacientes realizavam consulta médica, na qual o médico, com base em informações obtidas através de exame físico e de avaliações de estudo de imagem, dava início à programação da radioterapia. Após a consulta médica ou no momento do agendamento da tomografia realizada para programação da radioterapia, a nutricionista pesquisadora informava o paciente sobre a pesquisa. A partir daí, o termo de consentimento livre e esclarecido era entregue e assinado pelo paciente. Nesse momento, o paciente recebia as orientações sobre o preparo para o exame de bioimpedância que seria realizado antes do início da primeira sessão de radioterapia.

Diariamente a nutricionista pesquisadora acompanhava o controle de alta para programar as avaliações finais do estudo. Antecipadamente à data estabelecida para o término do tratamento, o paciente era novamente orientado sobre o preparo necessário para realização do exame de bioimpedância elétrica que seria realizado após a última sessão de radioterapia.

4.9 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi submetido à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, protocolo nº 008/2008 (apêndice D), de acordo com as Resoluções nº 196 e nº 251 do Conselho Nacional de Saúde.

Houve autorização formal do médico responsável técnico do Serviço de Radioterapia e da Diretoria do Hospital Santa Lúcia (apêndice E).

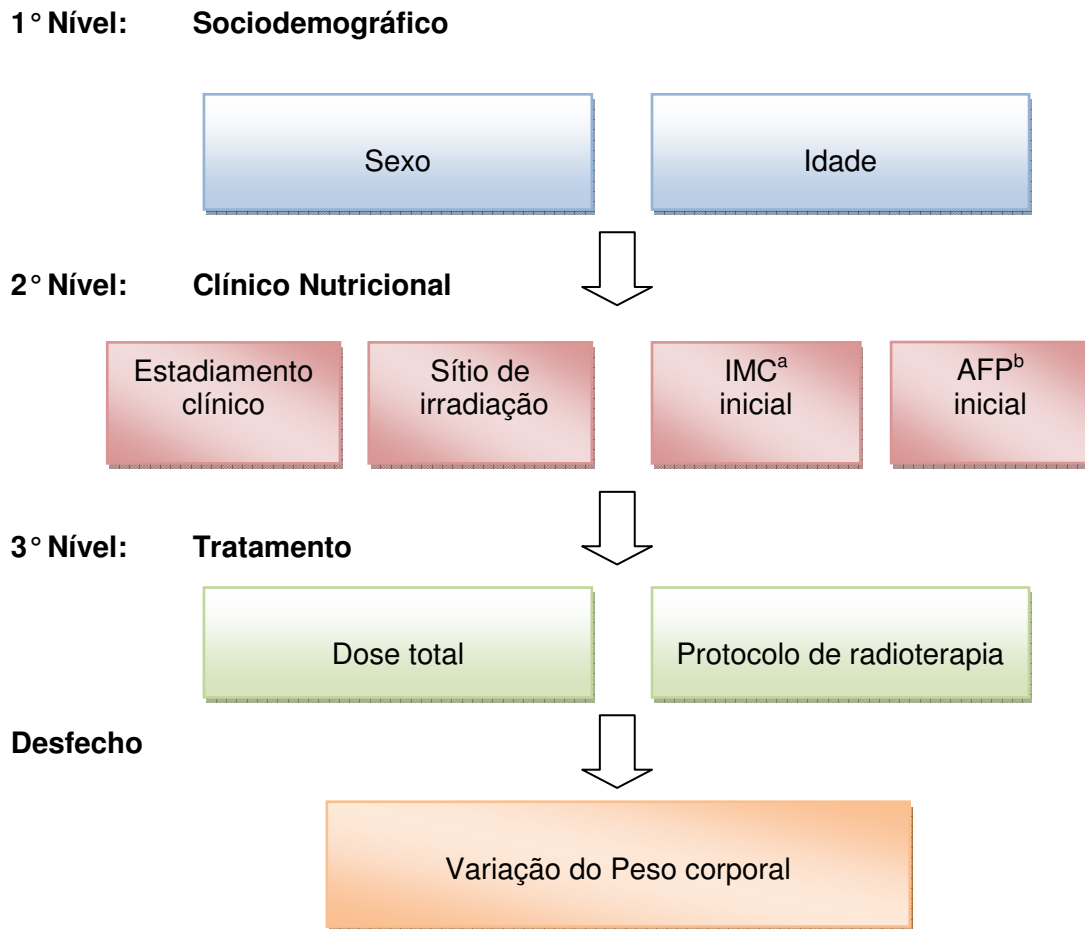
A confirmação do consentimento livre e esclarecido do paciente foi obtida antes de se iniciar o estudo. A presente pesquisa não envolveu exposição do paciente a nenhum tipo de risco à sua saúde.

4.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados foram compilados em uma planilha de dados do programa Microsoft Office Excel[®] 2007, sendo posteriormente utilizados para análise estatística no programa SPSS[®] 17.0.

As análises descritivas foram apresentadas em percentagens, médias, desvio padrão e intervalos de confiança. Utilizou-se o teste pareado de Wilcoxon para comparar os valores finais de peso com os valores iniciais, uma vez que as duas variáveis tiveram distribuição assimétrica. Para as análises brutas e ajustadas, empregou-se um modelo de análise de regressão linear simples e múltipla, respectivamente, sendo relatados os coeficientes de angulação da reta (β) e os erros padrão (EP). O modelo de análise de regressão linear múltipla foi conduzido de forma hierárquica (VICTORA *et al.*, 1997) (Fig. 6), em que as variáveis foram ajustadas para aquelas do mesmo nível e níveis superiores. Nesse tipo de modelo, as variáveis situadas em um nível hierárquico superior ao da variável em questão são consideradas como potenciais confundidores da relação entre essa variável e o desfecho em estudo, enquanto as variáveis em níveis inferiores são consideradas como potenciais mediadores da associação. As variáveis selecionadas em um determinado nível permaneceram nos modelos subsequentes e foram selecionadas como fatores associados com perda de peso mesmo que, com a inclusão de variáveis hierarquicamente inferiores, tivessem perdido sua significância. Nessa última etapa do modelo, a interação entre as variáveis independentes duas a duas foram testadas, permanecendo aquelas que apresentaram um nível de significância $< 5\%$.

Considerou-se como variável dependente a variação percentual da perda de peso e no modelo hierárquico as variáveis foram organizadas da seguinte forma: nível 1: sexo, idade; nível 2: IMC inicial e AFP inicial, SI e EC; nível 3: PR, DT. Para efeitos de análise, utilizou-se um nível de significância de 5%.



^aÍndice de massa corporal inicial, ^bÂngulo de fase padronizado inicial

Figura. 6 Modelo hierárquico adotado na regressão linear múltipla.

RESULTADOS E DISCUSSÃO: ARTIGO

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO: ARTIGO

Página de Identificação

Variação do peso corporal e fatores associados em pacientes com câncer submetidos à radioterapia

Elemácia Martins da Silva Paixão¹

Maria Cristina Gonzalez²

Marina Kiyomi Ito¹

¹Programa de Pós-Graduação em Nutrição Humana, Universidade Brasília

²Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Católica de Pelotas

Autor Correspondente:

Elemácia Martins da Silva Paixão

SQSW 304 Bl. C apt. 615 Sudoeste, Brasília, DF, CEP: 70673-403

Fone: (61) 33447617

Email: e.paixão@yahoo.com.br

RESUMO

Objetivo O objetivo deste trabalho foi verificar a variação do peso corporal, durante o acompanhamento de pacientes com câncer submetidos à radioterapia, e identificar os possíveis fatores sócio-demográficos, antropométricos, clínicos e do tratamento determinantes dessa variação ponderal.

Métodos O estudo foi prospectivo, conduzido em 104 pacientes com câncer submetidos à radioterapia. A avaliação nutricional incluiu antropometria e bioimpedância elétrica. Calculou-se a variação do peso corporal entre o início e o final do tratamento radioterápico e pela análise multivariada investigou-se os possíveis determinantes dessa variação.

Resultados As maiores perdas de peso foram observadas nos pacientes que irradiaram a região de cabeça/pescoço/abdômen superior/tórax (CP/AS/T) ou pelve. Nestes a variação ponderal observada foi de -2,2kg ($p = 0,019$) e -1,4kg ($p = 0,008$), respectivamente. Sexo, estadiamento clínico e protocolo de RT foram identificadas como fatores determinantes dessa perda de peso. Além disso, na análise de interação das variáveis independentes, duas a duas, observou-se interação entre a dose total e os sítios de irradiação. Para pacientes com sítio de irradiação na pelve, para cada aumento de uma unidade na dose total, ocorreu menor perda de peso, de 0,21%, quando comparados com pacientes irradiados no sítio CP/AS/T.

Conclusão A perda de peso durante a RT está intimamente associada a vários fatores. Pacientes do sexo masculino, em estadiamento clínico III/IV/Recidiva, protocolo de radioterapia não paliativo e sítio de irradiação CP/AS/T são de risco para perda de peso durante a RT. Portanto, devem receber intervenção nutricional precoce, a fim de minimizar o seu efeito no tratamento antitumor.

Palavras chaves Câncer, Radioterapia, Perda de Peso, Avaliação Nutricional

ABSTRACT

Purpose The objective of this study was to assess the change in body weight of cancer patients undergoing radiotherapy and to identify the possible socio-demographic, anthropometric, clinical and therapeutic determinants of weight variation.

Methods The study was prospective, conducted in 104 cancer patients undergoing radiotherapy. Nutritional assessment included anthropometry and bioelectric impedance analyses. The change in body weight between the beginning and end of radiotherapy was calculated and possible determinants of this variation was investigated.

Results The greatest losses were observed in patients irradiated at the head/neck/upper abdomen/chest (CP/AS/T) or pelvis site. Changes in body weight were -2.2kg ($p = 0.019$) and -1.4kg ($p = 0.008$), respectively. Sex, clinical staging and RT protocol were identified as determinants of weight loss. Furthermore, in the analysis of interaction of independent variables, two by two, there was an interaction between the total dose and sites of irradiation. . For patients with irradiation site in the pelvis, for each unit increase in total dose, weight loss was 0,21% less compared to that from patients irradiated at CP/AS/T.

Conclusions In conclusion, weight loss during RT is closely related to several factors. Male patients in clinical stage III/IV/R, non palliative radiotherapy and irradiated at CP/AS/T site are at greater risk for weight loss during RT. Therefore, they should receive early nutritional intervention in order to minimize its effect due to antitumor treatment.

Keywords Radiotherapy, Cancer, Weight Loss, Nutritional Assessment.

INTRODUÇÃO

A radioterapia (RT) desempenha um papel fundamental, quer como modalidade primária ou coadjuvante, no tratamento de uma variedade de neoplasias malignas. Estima-se que 60% dos pacientes com câncer necessitam de radioterapia durante o curso de sua doença (SALVAJOLI, 2003). Apesar de ser crucial para o controle loco regional do câncer e prolongamento da sobrevivência de doentes com tumores sólidos, a RT tem limitações clínicas devido aos efeitos adversos, principalmente danos nos tecidos normais, causando efeitos colaterais, afetando potencialmente o estado nutricional dos pacientes (UNSAI *et al.*, 2006). A magnitude destes efeitos depende de uma série de fatores relacionados ao tratamento, ao tumor e ao paciente. Com referência ao tratamento, o tipo de radiação empregada, a dose total e o esquema de fracionamento utilizado são fatores importantes a serem considerados (DONALDSON & LENON, 1979).

A perda de peso durante a RT é um indicador precoce de declínio nutricional (RAVASCO *et al.*, 2005), sendo encontrada em 90% dos pacientes submetidos à radioterapia na região da cabeça e pescoço ou abdominal (CAPRA *et al.*, 2001). Estudos tem demonstrado que a perda de peso em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia pode ser maior que 10% do peso corporal pré- tratamento (BEAVER *et al.*, 2001; NG *et al.*, 2004; MUNSHI *et al.*, 2003) e que uma perda superior a 20% do peso corporal total resulta em aumento da toxicidade e mortalidade, acarretando maior tempo de tratamento e pior prognóstico (COLASANTO *et al.*, 2005; MANGAR *et al.*, 2006). A RT abdominal ou pélvica, durante 6 semanas, com dose de 50 Gy, tem sido associada com uma perda de peso de 0,5 kg a 3,8 Kg e 88% de perda de peso durante o tratamento (GUREN *et al.*, 2006; DONALDSON & LENON, 1979).

Apesar da perda de peso ser um problema freqüente durante a RT, os estudos estão limitados quanto à localização do tumor e os determinantes desta perda de peso ainda não estão claros. A maior parte dos estudos concentrou-se em investigar as causas da perda de peso em pacientes com câncer de cabeça e pescoço (JOHNSTON *et al.*, 1982; BEAVER *et al.*, 2001; MUNSHI *et al.*, 2003, NG *et al.*, 2004). Nestes pacientes a perda de peso tem sido associada ao local e tamanho do campo irradiado (JOHNSTON *et al.*, 1982), à perda de peso pré-tratamento maior

que 10% do peso corporal em 6 meses e à quimioterapia concomitante (BEAVER *et al.*, 2001).

O objetivo deste estudo foi verificar a variação de peso corporal, durante o acompanhamento de pacientes com câncer submetidos à radioterapia, assim como identificar os fatores sócios demográficos, antropométricos, clínicos e do tratamento determinantes da perda de peso durante o tratamento radioterápico. Além de identificar, verificar as possíveis associações entre estas variáveis e a perda de peso.

MÉTODOS

Estudo prospectivo conduzido em pacientes com câncer tratados no Serviço de Radioterapia do Hospital Santa Lúcia – DF, durante o período de Março de 2008 a Fevereiro de 2009. Todos os participantes do estudo foram esclarecidos sobre os objetivos da pesquisa e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Foram incluídos no estudo todos os pacientes com 18 anos ou mais de idade, que estivessem iniciando o tratamento radioterápico, pudessem ser pesados adequadamente e permanecer deitados na posição padronizada para realização da análise de impedância bioelétrica (AIB). Pacientes portadores de marcapasso, nos quais não é recomendada a realização da AIB, assim como gestantes foram excluídos do estudo.

As avaliações foram realizadas por uma nutricionista entrevistadora, em dois momentos distintos: antes do início da primeira sessão de radioterapia foram obtidos os dados sociodemográficos, aferição do peso e altura e realização da AIB. Após a última sessão de radioterapia foram repetidos a aferição do peso e a AIB.

Os dados do perfil sócio-econômico e da história clínica dos pacientes foram obtidos a partir de pesquisas em prontuários e de entrevistas direta com os pacientes, utilizando formulário padronizado.

Os parâmetros nutricionais avaliados foram o índice de massa corporal (IMC) e o ângulo de fase. O IMC foi classificado de acordo com os pontos de corte recomendado pela Organização Mundial de Saúde (WHO,1998). Para análise descritiva os dados foram categorizados em denutridos (IMC < 18,5) eutróficos (IMC

entre 18,5 e 25,0 kg/m²) e sobrepeso ou obesidade (IMC > 25,0 kg/m²). O peso e altura foram aferidos em balança Toledo digital, com capacidade de 200 Kg, precisão de 100 gramas e estadiômetro de metal acoplado à balança, com 200 cm e precisão de 1 mm, utilizando técnica padronizada (LOHMAN *et al.*, 1998).

A análise de impedância bioelétrica foi realizado com instrumento BIA Quantum II (RJL Systems), com frequência de 50 Khz, segundo técnica padronizada (KYLE *et al.*, 2004). O ângulo de fase (AF) foi obtido a partir da relação arcotangente da reactância/resistência x 180/π. Para transformar o resultado de radiano para graus (°), multiplicou-se o resultado obtido por 180/π ou aproximadamente 57,3. A padronização do AF foi realizada segundo Barbosa-Silva *et al.* (2005a), utilizando-se valores de referência de ângulo de fase para sexo e faixa etária da população americana (BARBOSA-SILVA *et al.*, 2005b), uma vez que ainda não há dados publicados da população brasileira. O AF padronizado (AFP) foi calculado pela seguinte equação: [(AF observado – AF médio para sexo e idade) / desvio padrão do AF para sexo e idade], onde um AFP < -1,65 d.p foi considerado desnutrição.

A variação do peso corporal (ΔPC) foi constituída pela diferença entre o peso corporal final em relação ao inicial (kg), do tratamento. A partir dos valores absolutos (kg) foi calculada a variação relativa do peso corporal (ΔPC%), que foi obtida a partir da variação do peso corporal dividido pelo seu valor inicial, obtendo os resultados em percentagem.

Os resultados das análises descritivas foram apresentados em percentagens, médias, medianas, desvio padrão e intervalos de confiança. Utilizou-se o teste pareado de Wilcoxon para comparar os valores finais de peso com os valores iniciais, uma vez que as duas variáveis tiveram distribuição assimétrica. Para as análises brutas e ajustadas, empregou-se um modelo de análise de regressão linear simples e múltipla, respectivamente, sendo relatados os coeficientes de angulação da reta (β) e os erros padrão (EP). O modelo de análise de regressão linear múltipla foi conduzido de forma hierárquica (VICTORA, *et al.*, 1997) em que as variáveis foram ajustadas para aquelas do mesmo nível e níveis superiores. As variáveis selecionadas em um determinado nível permaneceram nos modelos subseqüentes e foram selecionadas como fatores associados com a perda de peso mesmo que, com a inclusão de variáveis hierarquicamente inferiores, tivessem perdido sua significância. Nesta última etapa do modelo, a interação entre as variáveis

independentes, foram testadas duas a duas, permanecendo aquelas que apresentaram um nível de significância $< 5\%$.

Considerou como variável dependente a variação percentual da perda de peso e a ordem hierárquica das variáveis foi: nível 1: sexo, idade; nível 2: índice de massa corporal inicial (IMC inicial), ângulo de fase padronizado inicial (AFP inicial), sítio de irradiação (SI) e estadiamento clínico (EC); nível 3: protocolo de radioterapia (PR), dose total (DT) e interação entre DT e SI. Para efeito de análise utilizou-se um nível de significância de 5%.

RESULTADOS

A amostra inicial foi composta por 104 pacientes, porém ao final do estudo, por motivo de interrupção ou desistência do tratamento, recusa ou não comparecimento para avaliação final, verificou-se uma perda de 29,8%. Não houve diferenças significativas entre a população estudada e a perda durante o estudo quanto ao sexo, idade, escolaridade, estado civil, IMC, AFP, estadiamento clínico e protocolo de radioterapia. As características demográficas, nutricionais e clínicas dos 73 pacientes que concluíram o estudo podem ser visualizadas na Tabela 1.

Observou-se uma idade média de $53,7 \pm 13,6$ anos, variando entre 21 e 79 anos. Houve predominância do sexo feminino (63,0%) e a escolaridade mostrou ser alta, revelando que 53,4% possuíam nível superior.

O maior percentual de pacientes (52,1%) apresentou estadiamento clínico I e II e o sítio de irradiação de maior prevalência foi o de pelve (35,6%). Quanto ao tipo de tratamento, 84,9 % realizaram radioterapia não paliativa e 15,1% paliativa. Observou-se um tempo médio de tratamento de $40,9 \pm 12,6$ dias.

Quarenta e cinco por cento dos pacientes estavam eutróficos, 53% com sobrepeso ou obesidade ($IMC = 25,5 \pm 3,9 \text{ kg/m}^2$) e apenas 1,4% estavam desnutridos no momento da avaliação inicial. Onze por cento dos pacientes apresentaram perda de peso pré-radioterapia maior que 5% do peso corporal em um mês.

Ao final do estudo 31 pacientes (42,5%) apresentaram manutenção ou ganho de peso e 42 pacientes (57,5%) perderam peso. Os percentuais de pacientes eutróficos e desnutridos aumentaram para 46,6% e 4,1% respectivamente, enquanto o percentual de sobrepeso ou obesidade diminuiu para 49,3%.

Tabela 1 Características demográficas, nutricionais e clínicas da população no início do estudo, Hospital Santa Lúcia, Brasília, DF, 2009.

Características	N	Porcentagem
Sexo		
Masculino	27	37,0
Feminino	46	63,0
Idade (anos)		
< 60	47	64,4
≥ 60	26	35,6
Escolaridade		
Fundamental e Médio	34	46,6
Superior	39	53,4
Estado civil		
Com companheiro	49	67,1
Sem companheiro	24	32,9
IMC^a		
< 18,5	1	1,4
18,5 – 25	33	45,2
>25	39	53,4
AFP^b		
> -1,65 d.p	24	32,9
< -1,65 d.p	49	67,1
Estadiamento Clínico		
Tis ^c / I / II	38	52,1
III/IV/R ^d	35	47,9
Protocolo de RT^e		
Não paliativo	62	84,9
Paliativo	11	15,1
Sítio de irradiação		
CP/AS/T ^f	14	19,2
Mama	24	32,9
Pelve	26	35,6
Outros	9	12,30

^a Índice de massa corporal, ^b ângulo de fase padronizado, ^c tumor *in situ*, ^d recidiva, ^e radioterapia, ^f cabeça e pescoço/abdômen superior/tórax

A descrição da ΔPC e $\Delta PC\%$ do peso corporal conforme características da amostra podem ser observadas na Tabela 2. Para toda a amostra, a mediana da ΔPC foi de -0,30 kg ($p = 0,04$) e $\Delta PC\%$ foi de -1,24 (IC 95%: -2,15; -0,35) e as seguintes condições apresentaram perda significativa de peso: pacientes do sexo masculino (média $\Delta PC\% = -2,97$; IC 95%: -4,78; -1,17), com idade maior que 60 anos (média $\Delta PC\% = -2,61$; IC 95%: -4,51; -0,73), IMC < 25 Kg/m² (média $\Delta PC\% = -2,10$; IC 95%: -3,75; -0,47), AFP < -1,65 (média $\Delta PC\% = -1,70$; IC 95%: -2,80; -0,61), em estadiamento clínico III / IV / R (média $\Delta PC\% = -2,36$; IC 95%: -3,98; -0,75), sítio de irradiação CP/AS/T (média $\Delta PC\% = -4,42$; IC 95%: -7,59; -1,25) e pelve (média $\Delta PC\% = -1,80$; IC 95%: -3,24; -0,38), e em tratamento não paliativo (média $\Delta PC\% = -1,45$; IC 95%: -2,49; -0,42).

Tabela 2 Variação bruta (kg) e relativa do peso corporal durante a radioterapia de acordo com as variáveis independentes estudadas, Hospital Santa Lúcia, Brasília, DF, 2009.

Variável	N	Δ Peso ^a Mediana	p ^b	Δ Peso (%) Média (IC95 %) ^c
Sexo				
Masculino	27	-1,35	0,003	-2,97 (-4,78;-1,17)
Feminino	46	0,28	0,937	-0,24 (-1,13; 0,66)
Faixa etária				
< 60 anos	47	0,00	0,739	-0,49 (-1,41; 0,43)
> 60 anos	26	-1,45	0,014	-2,61 (-4,51;-0,73)
IMC^d inicial				
< 25 Kg/m	34	-1,10	0,029	-2,10 (-3,75;-0,47)
> 25 Kg/m	39	-0,05	0,535	-0,50 (-1,40; 0,41)
AFP^e inicial				
> -1,65	24	0,15	0,879	-0,32 (-1,96; 1,32)
< -1,65	49	-0,70	0,011	-1,70 (-2,80;-0,61)
Estadiamento clínico				
Tis ^f , I, II	38	-0,12	0,827	-0,22 (-1,05; 0,61)
III, IV, R ^g	35	-0,65	0,015	-2,36 (-3,98;-0,75)
Sítio de irradiação				
CP/AS/T ^h	14	-2,20	0,019	-4,42 (-7,59;-1,25)
Mama	24	0,82	0,241	0,41 (-0,43; 1,26)
Pelve	26	-1,40	0,008	-1,80 (-3,24;-0,38)
Outros	9	0,15	0,260	0,88 (-0,33; 2,08)
Protocolo de RTⁱ				
Não paliativo	61	-0,60	0,030	-1,45 (-2,49;-0,42)
Paliativo	11	0,05	0,894	-0,07 (-1,55; 1,40)
Amostra Total	73	-0,30	0,040	-1,24 (-2,15;-0,35)

^a Variação de peso corporal, ^b valores do teste pareado de Wilcoxon, ^c intervalo de 95% de confiança, ^d índice de massa corporal; ^e ângulo de fase padronizado; ^f tumor *in situ*; ^g recidiva, ^h cabeça pescoço/abdômen superior/tórax; ⁱ radioterapia

Durante a análise preliminar da regressão linear múltipla observou-se que, dentre os 73 pacientes estudados, um apresentava dado discrepante. Este foi considerado um *outlier* e o modelo foi ajustado com as informações de 72 pacientes.

As variáveis, falta de apetite, náuseas/vômitos, dor, uso de corticóides, perda de peso no último mês, foram analisadas, porém, não apresentaram relevância estatística ($p > 0,25$). Portanto, não foram incluídas no modelo de regressão linear múltipla.

Tabela 3 Análise de regressão linear simples e múltipla da variação relativa do peso corporal de acordo com as variáveis independentes do estudo. Hospital Santa Lúcia, Brasília, DF, 2009.

Variável	Regressão simples		Regressão múltipla	
	β (EP ^a)	p ^b	β (EP)	P
Primeiro Nível				
Sexo				
Masculino	0	-	0	-
Feminino	2,636 (0,885)	0,004	2,062 (1,022)	0,048
Idade (anos)	-0,048 (0,033)	0,153	-0,067 (0,035)	0,058
Segundo Nível				
IMC^c	0,207 (0,118)	0,083	0,162 (0,101)	0,142
AFP^d	-0,089 (0,595)	0,882	0,110 (0,568)	0,846
Sítio de irradiação				
CP/AS/T ^e	0	-	0	0
Mama	4,836 (1,137)	< 0,001	-4,914 (6,797)	0,472
Pelve	2,362 (1,129)	0,040	-9,177 (4,316)	0,037
Outros	5,300 (1,444)	0,001	-3,068 (5,905)	0,605
EC^f				
Tis ^g /I/II	0	-	0	-
III/IV/R ^h	-2,348 (0,866)	0,008	-2,459 (0,938)	0,011
Terceiro Nível				
Protocolo de RTⁱ				
Paliativo	0	-	0	-
Não paliativo	-1,481 (1,251)	0,241	-4,244 (1,584)	0,009
DT^j	0,018 (0,038)	0,626	-0,019 (0,076)	0,807
Interação DT com SI^k				
DT com outro	-	-	0,112 (0,119)	0,349
DT com Pelve	-	-	0,210 (0,082)	0,012
DT com mama	-	-	0,138 (0,131)	0,296

^a Erro padrão, ^b p valor, ^c índice de massa corporal inicial; ^d ângulo de fase padronizado inicial; ^e cabeça e pescoço/abdômen superior/tórax; ^f estadiamento clínico, ^g tumor *in situ*; ^h recidiva, ⁱ radioterapia ^j dose total; ^k sítio de irradiação

Na análise de regressão simples da Δ PC% (Tabela 3), verificou-se diferença entre os sexos, ocorrendo um ganho de peso de 2,36% nos pacientes do sexo feminino em relação ao masculino ($p = 0,004$). Observou-se ganho significativo de peso de 4,83 %, 2,36% e 5,30% nos pacientes do sítios de irradiação mama, pelve e outros, respectivamente, quando comparados àqueles do sítio CP/AS/T. Quanto ao EC, houve uma perda significativa de peso, de 2,35%, nos pacientes do EC III / IV / R quando comparados àqueles do EC Tis/I/II ($p = 0,008$).

Após ajuste para as variáveis do mesmo nível e de níveis superiores, manteve-se a diferença entre os sexos, ocorrendo ganho de peso de 2,06% no sexo feminino quando comparado ao masculino ($p = 0,04$). Observou-se que nos paciente

do EC III/IV/R ocorreu uma perda de peso de 2,46% quando comparados àqueles do EC Tis/I/II ($p = 0,012$).

Quanto ao protocolo de radioterapia, na análise simples não houve diferença significativa entre o protocolo paliativo e o não paliativo, porém, após ajuste a diferença apresentou significância ($p = 0,009$), ocorrendo uma perda de peso de 4,24% nos pacientes do protocolo não paliativo quando comparados com pacientes do protocolo paliativo.

As variáveis do nível 1 explicaram 12% da variabilidade da perda de peso percentual enquanto as variáveis do nível 1 e nível 2 explicaram 32,8%, ocorrendo um aumento significativo ($p = 0,008$) de 20,8%. No modelo final, as variáveis do nível 1, nível 2 e nível 3, explicaram 49% da variabilidade da perda de peso percentual, ocorrendo um aumento significativo ($p = 0,006$) de 16,3% em relação as variáveis do nível 1 e nível 2.

Na análise de interação das variáveis independentes, duas a duas, observou-se interação entre a dose total e os sítios de irradiação. Para pacientes com sítio de irradiação na pele, para cada aumento de uma unidade na dose total, ocorreu menor perda de peso, de 0,21%, quando comparados com pacientes irradiados no sítio CP/AS/T.

DISCUSSÃO

Neste estudo a maioria (54,3%) dos pacientes apresentou sobrepeso ou obesidade pré-radioterapia e observou-se apenas 1,4% de desnutrição. Porém, 11% dos pacientes apresentaram perda ponderal maior que 5% do peso corporal em um mês, o que coloca esses pacientes na categoria de desnutrição (BLACKBURN *et al.*, 1977). Ng *et al.* (2004), avaliando pacientes com tumores de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia também encontraram um baixo índice de desnutrição e um alto percentual de sobrepeso e obesidade pré-tratamento (8% e 66% respectivamente). Estudando mudanças na composição corporal em pacientes com câncer de cabeça e pescoço tratados com quimiorradiação, Silver *et al.* (2007) encontrou 82,4% de sobrepeso e obesidade, com IMC médio igual a $27,9 \pm 4,5$ Kg/m² (amplitude de 17,6 – 36,9 kg/m²) e nenhum paciente com história de perda de peso pré-tratamento. Segundo Bauer *et al.* (2002), pacientes com câncer

desnutridos podem apresentar IMC com valores normais ou dentro da média de sobrepeso ou obesidade, com gordura corporal mascarando a perda de massa corporal magra.

Em relação à $\Delta PC\%$, houve uma variação negativa de peso corporal na amostra total, porém, quando estratificada por sexo tanto na análise simples como múltipla houve diferença significativa entre homens e mulheres, sendo a $\Delta PC\%$ positiva no sexo feminino. Uma possível explicação para esta diferença está no fato de que 52% das mulheres do estudo irradiaram a área da mama, onde os efeitos colaterais da radioterapia apresentam baixo impacto nutricional. Além disso, dentre estas, 54,2% receberam quimioterapia anterior ou concomitante à radioterapia. O ganho de peso corporal em pacientes portadores de câncer de mama, submetidas à quimioterapia está descrito na literatura, podendo ser decorrente de vários fatores, dentre os quais se destaca: o protocolo de tratamento a base de esteróides, aumento da ingestão alimentar devido à ansiedade, decréscimo da atividade física e modificação na taxa metabólica basal (DEMARK *et al.*, 2001). Segundo Makarijudson *et al.* (2007), pacientes com câncer de mama tratadas com quimioterapia continuam a ganhar peso após 2 anos do diagnóstico e este ganho de peso parece persistir até os 3 anos. No sexo masculino, observa-se uma alta incidência de tumores da região da cabeça e pescoço (PELLIZZON *et al.*, 2008) e o câncer de maior prevalência é o de próstata (INCA, 2010). Neste estudo, 37% e 18,5% dos pacientes do sexo masculino irradiaram a próstata e CP, respectivamente. Radioterapia em regiões da CP e da pelve apresenta efeitos colaterais que comprometem a ingestão e absorção de nutrientes e conseqüente perda de peso.

Observou-se que nos paciente do EC III/IV/R ocorre uma perda de peso de 2,46% quando comparados àqueles do EC Tis/I/II. Estes resultados eram esperados, visto que nestes pacientes, além dos efeitos colaterais da radioterapia, tem-se o fato de que a perda de peso agrava-se com a progressão da doença (VAN HALTEREN *et al.*, 2003). Ravasco *et al.* (2004 e 2005), avaliando o impacto do estado nutricional na qualidade de vida de pacientes com câncer de cabeça e pescoço, esôfago, estômago e cólon-retal, encontraram maior perda de peso corporal nos doentes em EC III/IV ($p = 0,001$). Estes apresentaram um decréscimo da ingestão habitual ($p = 0,001$) e mais sintomatologia ($p = 0,003$) do que os pacientes do EC I/II.

Neste estudo, as maiores perdas de peso foram observadas nos sítios CP/AS/T e pelve, sendo mais acentuada nos pacientes do sítio CP/AS/T. Estes apresentaram uma ΔPC de -2,2 kg ($p = 0,019$) e $\Delta PC\%$ de -4,42 (IC 95%: -7,59; -1,25). Sabe-se que a radioterapia em CP/AS/T causa anorexia, disfagia, odinofagia, mucosite, xerostomia, alterações do paladar, náusea e vômitos, entre outros sintomas, que contribuem para a redução da ingestão alimentar e conseqüente perda de peso (DONALDSON & LENON, 1979; CAPRA *et al.*, 2001). Além disso, muitas vezes, esses pacientes são submetidos à cirurgia pré-radioterapia, que dificultam ainda mais a ingestão alimentar levando a conseqüente perda de peso (CAPRA *et al.*, 2001, MENDES *et al.*, 2006). No estudo em discussão, 64,3% dos pacientes que irradiaram CP/AS/T realizaram cirurgia pré-radioterapia, o que pode ter contribuído para redução da ingestão alimentar e maior perda de peso em comparação aos demais sítios de irradiação.

A perda de peso observada nos pacientes do sítio de irradiação CP/AS/T foi menor que a relatada em estudos anteriores. Donaldson & Lenon (1979), avaliando a perda de peso em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia encontraram uma perda de 3,72 Kg. Nos estudos de Chencharik *et al.* (1983) e Isering *et al.* (2003 e 2004) a perda de peso observada foi de 5 kg, 4,3 Kg e 4,7 kg respectivamente. Esta diferença pode estar relacionada às técnicas de planejamento de radioterapia utilizadas atualmente. As novas tecnologias, tais como a radioterapia conformada tridimensional (RTC-3D) e a radioterapia com intensidade modulada de feixe (IMRT), melhoraram significativamente a acurácia com a qual a radioterapia é planejada e aplicada, havendo menos danos nos tecidos sadios e redução dos efeitos colaterais. (SALVAJOLI, 2003; NADALIN, 2004).

Pacientes que irradiaram pelve apresentaram uma ΔPC de -1,4 kg ($p = 0,008$) e $\Delta PC\%$ de -1,80 (-3,24; -0,38). Foster *et al.* (1980), encontraram resultados comparáveis de perda de peso corporal (grupo controle = -1,4 kg e grupo c/ intervenção = -1,0 kg) ao estudar os efeitos metabólicos da radioterapia em mulheres com tumores pélvicos suplementadas ou não com dieta elementar. Resultados semelhantes também foram observados por Pia de la Maza *et al.* (2001) ao avaliar as mudanças nutricionais e intestinais após radioterapia pélvica (- 0,9 \pm 1,4 kg) ($p < 0,05$).

Após o ajuste, houve diferença significativa entre os protocolos de RT (Tabela 3). Isto pode ter ocorrido em decorrência da dose e o tempo de tratamento ser

menor no protocolo paliativo. Há uma correlação direta de que quanto mais intenso o tratamento, mais progressiva é a perda de peso, resultando em diminuição da qualidade de vida e piora dos resultados oncológicos (COLASANTO *et al.*, 2005).

Ao contrário dos resultados aqui apresentados, Beaver *et al.* (2001), estudando os fatores preditores da perda de peso durante a RT na região da cabeça e pescoço, não encontraram resultados estatisticamente significantes com relação a incidência de perda de peso superior a 10% do peso corporal durante a RT com respeito a diferenças na idade, sexo, raça, alcoolismo, consumo de tabaco, estadiamento e tamanho do tumor, dose e fracionamento da RT. Johnston *et al.* (1982), em estudo semelhante, não encontrou resultados significativos para hábitos dietéticos pré-tratamento, albumina sérica, contagem de linfócitos, creatinina sérica, alto índice de creatinina e mensurações antropométricas. Apenas o sítio e o tamanho do campo irradiado foram variáveis significativas na perda de peso. Porém, nesses trabalhos as variáveis independentes foram analisadas de forma univariada, não considerando os possíveis fatores de confundimento, tais como sexo, idade, estadiamento clínico e outros.

Dentre as limitações do presente estudo devem ser citadas a perda de pacientes durante o acompanhamento e o tamanho da amostra que colaborou para o menor poder de inferência dos resultados. Apesar destas limitações, os resultados obtidos permitiram avaliar a perda de peso e os fatores associados. Entretanto, outros fatores não incluídos na análise, tais como parâmetros bioquímicos e emocionais, podem ter interferido nos resultados.

Concluindo, os resultados deste estudo contribuem para o conhecimento de que a perda de peso durante a RT está intimamente relacionada a vários fatores. Observou-se que pacientes que recebem a dose de irradiação na região pélvica, comparada à região de CP/AS/T, tem menor perda ponderal durante este tratamento. Pacientes de maior risco para perda de peso, incluindo aqueles do sexo masculino, em estadiamento clínico III/IV/R, protocolo de radioterapia não paliativo e sítio de irradiação CP/AS/T, devem receber intervenção nutricional precoce, a fim de minimizar o seu efeito no tratamento antitumor.

REFERÊNCIAS

- Barbosa-Silva MC, Barros AJD, Wang J, Heymsfield SB, Pierson RN (2005) Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. *Am J Clin* 82:49-52
- Bauer J, Capra S, Ferguson M (2002) use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. *Eur J Clin Nutr* 56:779-785. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601412
- Beaver ME, Matheny KE, Roberts DB, Myers HN (2001) Predictors of weight loss during radiation therapy. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* doi: 10.1067/mhn.2001.120428
- Blackburn GL, Bistrian BR (1977) Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. *JPEN* 1:11-22
- Capra S, Ferguson M, Ried K (2001) Cancer: impact of nutrition intervention outcome-nutrition issues for patients. *Nutrition* 17:7690-772
- Chencharick JD, Mossman KL (1983) Nutritional consequences of the radiotherapy of head and neck cancer. *Cancer* 51:811-815
- Colasanto JM, Prasad P, Nash MA, Decker RH, Wilson LD (2005) Nutritional support of patients undergoing radiation therapy for head and neck cancer. *Oncology* 19:371-379
- Demark-Wahnefried W, Peterson BL, Winer EP, Marks L, Aziz N, Marcom PK et al (2001) changes in weight, body composition and factors influencing energy balance among premenopausal breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 19:2381-2389
- Donaldson SS, Lenon R (1979) Alterations of nutritional status: impact of chemotherapy and radiation therapy. *Cancer* 43:2036-2052
- Foster KJ, Brown MS, Alberti KG, Buchanan RB, Dewar P, Karran SJ, Price CP, Wood PJ (1980) The metabolic effects of abdominal irradiation in man with and without dietary therapy with an elemental diet. *Clin Radiol* 31:13-17
- Guren MG, Tobiassen LB, Trygg KU, Drevon CA, Dueland S (2006) Dietary intake and nutritional indicators are transiently compromised during radiotherapy for rectal cancer. *Eur J Clin Nutr* 60:113-119
- INCA (Instituto Nacional do Câncer) (2010) Câncer. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>. Acessado em: 12 de Jan, 2010
- Isenrig E, Capra S, Bauer J, Davies PSW (2003) The impact of nutrition support on body composition in cancer outpatients receiving radiotherapy. *Acta diabetol* 40:S162-S164

Iсенrig EA, Capra S, Bauer JD (2004) Nutrition intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal or head and neck area. *Br J Cancer* 91:447-452

Johnston CA, Keane TJ, Prado SM (1982) Weight loss in patients receiving radical radiation therapy for head and neck cancer: a prospective study. *J Parenter Enteral Nutr* 6:399-402

Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gomez MJ, et al (2004) Bioelectrical impedance analysis-part II: Utilização in clinical practice. *Clin Nutr* 23:1430-1453

Lohman TG, Roche A, Martorel R (eds) (1998) Anthropometric standardization reference manual. Human Kinetics, Champagne

Makari-Judson G, Judson CH, Mertens WC (2007) Longitudinal patterns of weight gain after breast cancer diagnosis: observations beyond the first year. *Breast J.* 13:258-265

Mangar S, Slevin N, Mais K, Sykes A (2006) Evaluating predictive factors for determining enteral nutrition in patients receiving radical radiotherapy for head and neck cancer: a retrospective review. *Radiother oncol* 78:152-158

Mendes CT, Silva OS, Moreira RF et al (2006) Avaliação do estado nutricional de pacientes com câncer de cabeça e pescoço em acompanhamento ambulatorial. *Rev Bras Nutr Clin* 21:23-27

Munshi A, Pandey MB, Durg T, Pandey KC, Bahadur S, Mohanti BK (2003) Weight loss during radiotherapy for head and neck malignancies: what factors impact it? *Nutr Cancer* 47:136-140

Nadalin W, Aguilar PB (2004) Consequências nutricionais do tratamento radioterápico do câncer. In: Waitzberg DL (ed) *Dieta, nutrição e câncer*, 1a ed. Atheneu, São Paulo, pp 425-30

Ng K, Leung SF, Johnson PJ, Woo J (2004) Nutritional consequences of radiotherapy in nasopharynx cancer patients. *Nutr Cancer* 49:156-161

Pellizon AC, Guimarães FS (2008) Tumores de cabeça e pescoço In: Pellizoni AC (ed) *Rotinas e condutas em radioterapia*, 3a ed. Lemar, São Paulo, pp 1-68

Pia de la Maza M, Gotterland M, Ramírez C, Araya M, Yudin T, Bunout D, Hirsch S (2001) Acute nutritional and intestinal changes after pelvic radiation. *J Am Coll Nutr* 20: 637-642

Ravasco P, Monteiro-Grilo I, Vidal PM, Camilo ME (2004) Cancer: disease and nutrition are key determinants of patients' quality of life. *Support Care Cancer* 12:246-252

Ravasco P, Monteiro-Grilo I, Vidal PM, Camilo ME (2005) Dietary counseling improves patient outcomes: a prospective, randomized, controlled trial in colorectal cancer patients undergoing radiotherapy. *J Clin Oncol* 23:1431-1438

Salvajoli JV, Silva ML (2003) Radioterapia. In: Ikemori EHA (ed) *Nutrição em oncologia*, 1a ed. Tecnomed, São Paulo, pp 189-203

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

Unsal D, Menten B, Akmansu M, Uner A, Oguz M, Pak Y (2006) Evaluation of nutritional status in cancer patients receiving radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 29:183-188

Van Halteren HK (2003) Cancer cachexia: what is known about its etiology and what should be the current treatment approach? *Anticancer Res* 23:5111-5116

Victoria CG, Huttly SR, Fuchs SC, Olinto MT (1997) The Role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. *Int J of Epidemiol* 26: 224-227

World Health Organization (WHO) (1998) *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. Geneva 1998

CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO

A prevalência de perda de peso entre os pacientes submetidos à RT deste estudo foi de 57,6%. As maiores perdas foram observadas nos sítios de irradiação CP/AS/T, sendo mais acentuada nos pacientes do sítio CP/AS/T. Dos fatores investigados, associaram-se a esta condição as variáveis independentes sexo, estadiamento clínico, protocolo de radioterapia. Além disso, na análise de interação das variáveis independentes, duas a duas, observou-se interação entre a dose total e os sítios de irradiação. Para pacientes com sítio de irradiação na pelve, para cada aumento de uma unidade na dose total, ocorreu menor perda de peso, de 0,21%, quando comparados com pacientes irradiados no sítio CP/AS/T.

Este estudo permite concluir que a perda de peso durante a RT está intimamente associada a vários fatores. Os resultados sugerem que pacientes do sexo masculino, em estadiamento clínico III/IV/R, protocolo de radioterapia não paliativo e sítio de irradiação CP/AS/T são de risco para perda de peso durante a RT. Portanto devem receber intervenção nutricional precoce, a fim de minimizar o seu efeito no tratamento antitumor.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- Alves ACA, Calónico SJ (2008) Cuidados com os pacientes e acessórios durante o tratamento no setor de radioterapia. In: Denardi UA (eds) *Enfermagem em radioterapia*, 1a ed. Lemar, São Paulo, pp 327-346
- Andrade RS, Kalnicki S, Heron DE (2004) Considerações nutricionais na radioterapia. In: Waitzberg DL (ed) *Dieta, Nutrição e Câncer*, 1a ed. Atheneu, São Paulo, pp 106-122
- Andreyev HJ, Norman AR, Oates J, Cunningham D (1988) Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J Cancer* 34:503- 509.
- Argilés JM, Busquets S, López-soriano FJ (2003) Cytokines in the pathogenesis of cancer cachexia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 6:401-06. doi: 10.1097/01.mco.0000078983.18774.cc
- Argilés JM, Busquets S, Felipe A, López-soriano FJ (2005) Molecular mechanisms involved in muscle wasting in cancer and ageing: cachexia versus sarcopenia. *Int Biochem Cell Biol* 37:1084-1104. doi: 10.1016/j.biocel.2004.10.003
- Barbosa-Silva MC, Barros AJ, Post CL, Waitzberg DL, Heymsfield SB (2003) Can Bioelectrical impedance analysis identify malnutrition in preoperative nutrition assessment? *Nutrition* 19:422-426
- Barbosa-Silva MC, Barros AJ (2005a) Bioelectric impedance and individual characteristics as prognostic factors for post-operative complications. *Clin Nutr* 24:830-838. doi:10.1016/j.clnu.2005.05.005
- Barbosa-Silva MC, Barros AJD, Wang J, Heymsfield SB, Pierson RN (2005b) Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. *Am J Clin* 82:49-52
- Barbosa-Silva MC, Barros AJ (2005c) Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: a new perspective on its use beyond body composition equations. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* 8:311-317
- Bauer J, Capra S, Ferguson M (2002) use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. *Eur J Clin Nutr* 56:779-785. doi:10.1038/sj.ejcn.1601412
- Beaver ME, Matheny KE, Roberts DB, Myers JN (2001) Predictors of weight loss during radiation therapy. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* doi: 10.1067/mhn.2001.120428
- Blackburn GL, Bistran BR (1977) Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. *JPEN* 1:11-22

Braga-Beltrão PCB (2004) Aspectos moleculares da transformação celular: conceitos e implicações. In: Waitzberg DL (ed) Dieta, Nutrição e Câncer cap 6. 1a ed. Atheneu, São Paulo, pp 79–91

Cabral EL, Correia MITD (2004) Princípios nutricionais na abordagem do câncer avançado. In: Waitzberg DL (ed) Dieta, Nutrição e Câncer cap 37. 1a ed. Atheneu, São Paulo, pp 329–333

Capra S, Ferguson M, Ried K (2001) Cancer: impact of nutrition intervention outcome-nutrition issues for patients. *Nutrition* 17:7690-772

Chencharick JD, Mossman KL (1983) Nutritional consequences of the radiotherapy of head and neck cancer. *Cancer* 51:811-815

Colasanto JM, Prasad P, Nash MA, Decker RH, Wilson LD (2005) Nutritional support of patients undergoing radiation therapy for head and neck cancer. *Oncology* 19:371-379

Correia MITD (2005) Perda de peso em pacientes com câncer e seu impacto no tratamento. Disponível: WWW.praticahospitalar.com.br/pratica%2041/pgs/materia%2029-41.html. Acessado em: 29 de Dezembro, 2009.

Cotrin TH (2003) Acompanhamento nutricional de pacientes em radioterapia e quimioterapia. In: Ikemori EHA (ed) Nutrição em oncologia, 1a ed. Tecnomed, São Paulo, pp 206-217

Davison W *et al.* (2004) Weight stabilization is associated with improved survival duration and quality of life in unresectable pancreatic cancer. *Clin Nutr* 23:239-247

De Cicco M, Bortolussi R, Fantin D, Matovic M, Fracasso A, Fabiani F, Santantonio C (2002) Supportive therapy of elderly cancer patients. *Crit Ver Oncol Hematol* 42:189-211

Demark-Wahnefried W, Peterson BL, Winer EP, Marks L, Aziz N, Marcom PK *et al* (2001) Changes in weight, body composition and factors influencing energy balance among premenopausal breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 19:2381-2389

Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM *et al* (1987) Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med* 69:492-497

Dias MC (2004) Repercussão da terapia nutricional em quimio e radioterapia. In: Waitzberg DL (ed) Dieta, Nutrição e Câncer, 1a ed. Atheneu, São Paulo, pp 450-460

Denardi UA, Matsubara MG, Bicudo FG, Okane ES, Matins AC, Moscatello E (2008) Enfermagem em radioterapia. Lemar, São Paulo-SP

Donaldson SS (1977) Nutritional consequences of radiotherapy. *Cancer Res* 37:2407-2413

Donaldson SS, Lenon RA (1979) Alterations of nutritional status impact of chemotherapy and radiation therapy. *Cancer* 43:2036-2052

Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C et al (2008) Cachexia: A new definition. *Clinical Nutrition* 27:793–99. doi:10.1016/j.clnu.2008.06.013

Fearon KC, Moses AG (2002) Cancer cachexia. *Int J Cardiol* 85:73-81

Foster KJ, Brown MS, Alberti KG, Buchanan RB, Dewar P, Karran SJ, Price CP, Wood PJ (1980) The metabolic effects of abdominal irradiation in man with and without dietary therapy with an elemental diet. *Clin Radiol* 31:13-17

Fox KM, Brooks MJ, Gandra SR, Markus R, Chiou C (2009) Estimation of cachexia among cancer patients based on four definitions. *Journal of Oncology* doi: 10.1155/2009/693458

Frigato S (2008) Cuidados da enfermagem ao paciente submetido ao tratamento de braquiterapia. In: Denardi UA (ed) *Enfermagem em radioterapia*, 1a ed. Lemar, São Paulo, pp 281-290

García-Peris P, Lozano MA, Velasco C et al (2005) Prospective study of resting energy expenditure changes in head and neck cancer patients treated with chemoradiotherapy measured by indirect calorimetry. *Nutrition* 21:1107- 1112. doi:10.1016/j.nut.2005.03.006

Guida B, De Nicola L, Pecoraro P, Trio R, Di Paola F, Iodice C, Bellizzi V, Memoli B (2001) Abnormalities of bioimpedance measures in overweight and obese hemodialyzed patients. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25:265-272

Gupta D, Lammersfeld CA, Burrows JL, Dahlk SL, Vashi PG, Grutsch JF, Hoffman S, Lis CG (2004a) Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in advanced colorectal cancer. *Am J Clin Nutr* 80:1643-1638

Gupta D, Lis GC, Dahlk SL, Vanshi PG, Grutsch JF, Lammersfeld CA (2004b) Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in advanced pancreatic cancer. *Br J Nutr* 92:957-952

Gupta D, Lis CG, Dahlk SL, King J, Vashi PG, Grutsch, Lammersfeld CA (2008) The relationship bioelectrical impedance phase angle and subjective global assessment in advanced colorectal cancer.

Guren MG, Tobiassen LB, Trygg KU, Drevon CA, Dueland S (2006) Dietary intake and nutritional indicators are transiently compromised during radiotherapy for rectal cancer. *Eur J Clin Nutr* 60:113-119

INCA (Instituto Nacional do Câncer) (2010) Câncer. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>. Acessado em: 12 de Jan, 2010

Inui A (2002) Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin* 52:72-91. doi:10.3322/canjclin.52.2.72

Isernig E, Capra S, Bauer J, Davies PSW (2003) The impact of nutrition support on body composition in cancer outpatients receiving radiotherapy. *Acta diabetol* 40:S162-S164

Isernig EA, Capra S, Bauer JD (2004) Nutrition intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal or head and neck area. *Br J Cancer* 91:447-452

Johnston CA, Keane TJ, Prado SM (1982) Weight loss in patients receiving radical radiation therapy for head and neck cancer: a prospective study. *J Parenter Enteral Nutr* 6:399-402

Justino SR, Rocha E, Waitzberg DL (2004) Gasto energético e neoplasia maligna. In: Waitzberg DL (ed) *Dieta, Nutrição e Câncer*, 1a ed. Atheneu, São Paulo, pp 289-296

Kimura H, Wu NZ, Dodge R, Spencer DP, Klitzman BM, McIntyre TM, Dewhirst Mw (1995) Inhibition of radiation-induced up-regulation of leukocyte adhesion to endothelial cells with the platelet-activating factor inhibitor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33:627-633

Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gomez MJ, et al (2004) Bioelectrical impedance analysis-part II: Utilização in clinical practice. *Clin Nutr* 23: 1430-53

Kuhajda, FP (2000) Fatty-Acid synthase and human cancer: new perspectives on its role in tumor biology. *Nutrition* 16:202-208

Lohman TG, Roche A, Martorel R (eds) (1998) *Anthropometric standardization reference manual*. Human Kinetics, Champaign

Lupu R.; Menendez JA (2006) Minireview: targeting fatty acid synthase in breast and endometrial cancer: an alternative to selective estrogen receptor modulators? *Endocrinology* 147:4056-4066

Maggiori Q, Nigrelli S, Ciccarelli C, Grimaldi C, Rossi F, Michelassi C (1996) Nutritional and prognostic correlates of bioimpedance indexes in hemodialysis patients. *Kidney Int* 50:2103-2108

Makari-Judson G, Judson CH, Mertens WC (2007) Longitudinal patterns of weight gain after breast cancer diagnosis: observations beyond the first year. *Breast J*. 13:258-265

Mangar S, Slevin N, Mais K, Sykes A (2006) Evaluating predictive factors for determining enteral nutrition in patients receiving radical radiotherapy for head and neck cancer: a retrospective review. *Radiother oncol* 78:152-158

Mendes CT, Silva OS, Moreira RF et al (2006) Avaliação do estado nutricional de pacientes com câncer de cabeça e pescoço em acompanhamento ambulatorial. *Rev Bras Nutr Clin* 21:23-27

Menendez JA, Colomerc R, Lupua R (2005) Why does tumor-associated fatty acid synthase (oncogenic antigen-519) ignore dietary fatty acids? *Med Hypotheses* 64:342-349

Mollà M, Panés J (2007) Radiation-induced intestinal inflammation. *World J Gastroenterol* 13:3043-3046

Munshi A, Pandey MB, Durg T, Pandey KC, Bahadur S, Mohanti BK (2003) Weight loss during radiotherapy for head and neck malignancies: what factors impact it? *Nutr Cancer* 47:136-140

Muscaritoli M, Bossola M, Bellantone R, Rossi F (2004) Therapy of muscle wasting in cancer: what is the future? *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* 7: 459-466

Nadalin W, Aguilar PB (2004) Consequências nutricionais do tratamento radioterápico do câncer. In: Waitzberg DL (ed) *Dieta, nutrição e câncer*, 1a ed. Atheneu, São Paulo, pp 425-30

Nagano M, Suita S, Yamanouchi T (2000) The validity of bioelectrical impedance phase angle for nutritional assessment in children. *J Pediatr Surg* 35:1035-1039

Ng K, Leung SF, Johnson PJ, Woo J (2004) Nutritional consequences of radiotherapy in nasopharynx cancer patients. *Nutr Cancer* 49:156-161

Oliveira T (2008) Benefício da terapia nutricional enteral em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia. *Dissertação, Fundação Antônio Prudente*

Ottery FD (1996) Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. *Nutrition* 12: S16-S19

Paiva SI, Borges LR, Halpern-Silveira D, Assunção MC, Barros AJ, Gonzalez MC (2009) Standardized phase angle from bioelectrical impedance analysis as prognostic factor for survival in patients cancer. *Support Care Cancer*. doi:10.1007/s00520-009-0798-9

Panes J, Grander DN (1996) Neutrophils generate oxygen free radicals in rat mesenteric microcirculation after abdominal irradiation. *Gastroenterology* 111:981-989

Pellizon AC, Guimarães FS (2008) Tumores de cabeça e pescoço In: Pellizoni AC (ed) *Rotinas e condutas em radioterapia*, 3a ed. Lemar, São Paulo, pp 1-68

Pia de la Maza M, Agudelo GM, Yudin T, Gattás V, Barrera G, Bunout D, Hirch S (2004) Long-term nutritional and digestive consequences of pelvic radiation. *J Am Coll Nutr* 23(2): 102-107

Pia de la Maza M, Gotterland M, Ramírez C, Araya M, Yudin T, Bunout D, Hirsch S (2001) Acute nutritional and intestinal changes after pelvic radiation. *J Am Coll Nutr* 20:637-642

Ravasco P, Monteiro-Grilo I, Camilo ME (2003) Does nutrition influence quality of life in cancer patients undergoing radiotherapy? *Radiother Oncol* 67:213-220

Ravasco P, Monteiro-Grilo I, Vidal PM, Camilo ME (2004) Cancer: disease and nutrition are key determinants of patients' quality of life. *Support Care Cancer* 12:246-252

Ravasco P, Monteiro-Grilo I, Vidal PM, Camilo ME (2005) Dietary counseling improves patient outcomes: a prospective, randomized, controlled trial in colorectal cancer patients undergoing radiotherapy. *J Clin Oncol* 23:1431-1438

Ravasco P, Monteiro-Grilo I, Vidal PM, Camilo ME (2006) Qualidade de vida em doentes com cancro gastrointestinal – Qual o impacto da nutrição? *Acta Med Port* 19:189-196

Rocha EEM (2004) Ciclos metabólicos fúteis em câncer. In: Waitzberg DL (ed) *Dieta, Nutrição e Câncer*, 1a ed. Atheneu, São Paulo, pp 297-320

Ross PJ, Ashley S, Norton A, Priest K, Waters JS, Eisen T, Smith IE, O'Brien ME (2004) Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers? *Br J Cancer* 90:1905-1911

Salvajoli JV, Silva ML (2003) Radioterapia. In: Ikemori EHA (ed) *Nutrição em oncologia*, 1a ed. Tecnomed, São Paulo, pp 189-203

Silva MP (2006) Síndrome da anorexia-caquexia em portadores de câncer. *Revista brasileira de cancerologia*. 52:59-77

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

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

Unsal D, Menten B, Akmansu M, Uner A, Oguz M, Pak Y (2006) Evaluation of nutritional status in cancer patients receiving radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 29:183-188

Van Halteren HK (2003) Cancer cachexia: what is known about its etiology and what should be the current treatment approach? *Anticancer Res* 23:5111-5116

Victora CG, Huttly SR, Fuchs SC, Olinto MT (1997) The Role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. *Int J of Epidemiol* 26: 224-27

Wang W, Zhao X, Wang H, Liang Y (2008) Increased fatty acid synthase as a potential therapeutic target in multiple myeloma. *J. Zhejiang University Science B* 9:441-447

Waitzberg DL, Nardi LD, Ravacci G, Torrinhas R (2004a) Síndrome da anorexia e caquexia em câncer: abordagem terapêutica. In: Waitzberg DL (ed) *Dieta, Nutrição e Câncer*, 1a ed. Atheneu, São Paulo, pp 334-352

Waitzberg DL, Alves CC, Torrinhas RS, Jusus RP (2004b) Alterações metabólicas no câncer. In: Waitzberg DL (ed) *Dieta, Nutrição e Câncer*, 1a ed. Atheneu, São Paulo, pp 277-288

World Health Organization (WHO) (2003) Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. WHO technical report series 916

World Health Organization (WHO) (2008) Are the number of cancer cases increasing or decreasing in the world? Disponível em: <http://who.int/features/qa/15/en/index.html>
Acessado em: 12 Jan 2010

World Health Organization (WHO) (2010) Word cancer day. Disponível em: http://www.who.int/mediacentre/events/annual/word_cancer_day/en/index.html
Acessado em: 24 Fev 2010

World Health Organization (WHO) (1995) Physical status: the use and interpretation of anthropometry . Geneva 1995

World Health Organization (WHO) (1998) Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva 1998

APÊNDICES

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da pesquisa: Uso da bioimpedância no acompanhamento de pacientes em radioterapia: alteração na composição corporal e no ângulo de fase.

Eu, _____, voluntariamente, participarei da pesquisa intitulada **“Uso da Bioimpedância no acompanhamento de pacientes em radioterapia: Alterações no composição corporal e no ângulo de fase”**, sob a responsabilidade da Nutricionista Elemércia Martins da Silva Paixão. **Fui esclarecido que:**

- A Pesquisa será feita antes de começar o tratamento radioterápico, ao terminar e 2 meses após o final da radioterapia;
- Nos três momentos:
 - ✓ Fornecerei informações sobre minha alimentação;
 - ✓ Responderei dois questionários, sendo um referente a Avaliação Subjetiva Global e outro sobre qualidade de vida. Serão obtidas medidas de peso e altura e ainda farei bioimpedância elétrica, que é um exame não invasivo e indolor, para determinação da composição corpórea, todos feitos pela própria pesquisadora e/ou equipe treinada;
 - ✓ Serão obtidos cerca de 10 ml de sangue venoso para avaliação de Albumina sérica e, quando apropriado, marcador bioquímico da doença em tratamento;
- Os resultados obtidos serão divulgados para a comunidade científica (médicos, nutricionistas, enfermeiros), com o objetivo de beneficiar o acompanhamento e a orientação nutricional do paciente com câncer;
- Nenhuma intervenção diferente daquela que já é parte do meu tratamento será realizada;
- Minha identidade ficará em sigilo e sob a responsabilidade do pesquisador-chefe e não será divulgada;
- Tenho a liberdade de não colaborar ou de desistir a qualquer momento ao longo da pesquisa, não tendo este ato, nenhuma consequência ao meu tratamento médico;

Em caso de dúvida ou maiores esclarecimentos, fui informado que poderei entrar em contato com a pesquisadora principal Elemércia Martins da Silva Paixão pelos telefones (61) 3445-0358 e (61) 9105-1766 ou com sua orientadora Prof. Dra. Marina Kiyomi Ito pelos telefones (61) 3307-2548 e (61) 8131-6140.

Se a pesquisadora não fornecer as informações/esclarecimentos suficientes poderei entrar em contato com o Coordenador do Comitê de Ética da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, pelo telefone (61) 3307-3799.

Ciente,

Assinatura do participante

Brasília, ____/____/____

APÊNDICE B
ORIENTAÇÕES SOBRE O PREPARO PARA O EXAME DE BIOIMPEDÂNCIA ELÉTRICA

Título da pesquisa: Uso da bioimpedância no acompanhamento de pacientes em radioterapia: alteração na composição corporal e no ângulo de fase.

Orientações:

- Jejum de 04 horas para sólidos e líquidos
- Não fazer atividade física nas últimas 12 horas
- Não fazer consumo de bebidas alcoólicas nas últimas 48 horas
- Não estar no período pré-menstrual
- Esvaziar a bexiga antes do exame
- Ficar em repouso por 5-10 minutos antes do exame

Em caso de dúvida ou maiores esclarecimentos, entrar em contato com a pesquisadora Elemácia Martins da Silva Paixão pelos telefones (61) 3445-0358 e (61) 9105-1766.

APÊDICE C

PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO SÓCIO-ECONÔMICA CULTURAL, CLÍNICA E ANTROPOMÉTRICA

Título da pesquisa: Uso da bioimpedância no acompanhamento de pacientes em radioterapia: alteração na composição corporal e no ângulo de fase.

Paciente Nº _____

1. Avaliação Sócio-Econômico Cultural		Nº Prontuário (data do nascimento)	
1.1 Nome:		1.2 Idade:	1.3Sexo: 1()F 2()M
Endereço:			
fone Res.	Cel.	Fone Trab.	Profissão
1.4 Estado Civil: 1()Casado/a 2()Solteiro/a 3()Viúvo/a 4()Divorciado/a 5()Outros			
1.5 Religião	1() Católica 2() Religiões Orientais 3() Evangélica	4() Não determinada 5() Espírita 6() Sem religião	7() Umbanda e Candomblé 8() Outras Religiões 9() Judaica
1.6 Escolaridade	1() Ensino Fundamental Incompleto- 4ªSérie	5() Superior incompleto	
	2() Ensino Fundamental completo - 8ªSérie	6() Superior completo	
	3() Ensino Médio incompleto	7() Analfabeto	
	4() Ensino Médio completo - 3ºano	8() Outros	
2. Avaliação Clínica			
2.1 Diagnóstico: CID:		2.2 Subtipo:	
2.3 Estadiamento clínico: () I () II () III () IV T____N____M____			
2.4 Tratamentos anteriores () Nenhum () Cirúrgico () QT () RxT () Outros			
2.5 Intenção terapêutica atual: () RxT Curativa () RxT Paleativa () RxT Pré-Operatória () RxT Pós-Operatória () RxT e QT			

2.6 Protocolo Radioterápico:	1ª Fase	2ª Fase	3ª Fase	BATD	Total		
Dose total(cGy)							
Fracionamento diário (cGY)							
Nº de dias de tratamento previsto							
2.7 Medicamentos associados: () Prednisona () outros							
2.8 Avaliação da função gastrointestinal: Antes 1()gastrite 2()Refluxo 3()Úlcera gástrica ou Duodenal 4()Colite 5()Esofagite Após 1()gastrite 2()Refluxo 3()Úlcera gástrica ou Duodenal 4()Colite 5()Esofagite							
2.9 Exames Bioquímicos:							
Albumina	Antes _____g/l	Após _____g/l					
Outros	_____						

3. Avaliação Antropométrica							
Parâmetros	Antes	Após	02m	Parâmetros	Antes	Após	02m
3.1 Peso Atual (kg)				3.6 % água			
3.2 Altura (m)				3.7 % gordura			
3.3 IMC				3.8 % massa magra			
3.4 Reactância (Xc)				3.9 Ângulo de fase			
3.5 Resistência (R)							

Considerações importantes:

APÊNDICE D



Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/FS

PROCESSO DE ANÁLISE DE PROJETO DE PESQUISA

Registro do Projeto no CEP: 008/2008

CAAE: 0308.0.000.012-08

Título do Projeto: Uso da bioimpedância no acompanhamento de pacientes em radioterapia: Alterações na composição corporal e no ângulo de fase

Pesquisador Responsável: Elemárcia Martins da Silva Paixão

Data de Entrada: 29/02/2008

Com base nas Resoluções 196/96, do CNS/MS, que regulamenta a ética da pesquisa em seres humanos, o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, após análise dos aspectos éticos e do contexto técnico-científico, resolveu **APROVAR** o projeto 008/2008 com o título: Uso da bioimpedância no acompanhamento de pacientes em radioterapia: Alterações na composição corporal e no ângulo de fase. Analisado na 3ª Reunião Ordinária, realizada no dia 08 de Abril de 2008.

O pesquisador responsável fica, desde já, notificado da obrigatoriedade da apresentação de um relatório semestral e relatório final sucinto e objetivo sobre o desenvolvimento do Projeto, no prazo de 1 (um) ano a contar da presente data (item VII.13 da Resolução 196/96).

Brasília, 09 de Abril de 2008.

Prof. Volnei Garrafa
Coordenador do CEP-FS/UnB

Campus Universitário Darcy Ribeiro
Faculdade de Ciências da Saúde
Cep: 70.910-900

APÊNDICE E



**HOSPITAL
SANTA LÚCIA**

Brasília, 22 de Janeiro de 2008.

Ilmo. Senhor:
Dr. Cleo Henrique Dentas Neto
Diretor Técnico
Hospital Santa Lúcia

Solicito permissão para realizar a pesquisa: "USO DA BIOIMPEDÂNCIA NO ACOMPANHAMENTO DE PACIENTES EM RADIOTERAPIA: ALTERAÇÕES NA COMPOSIÇÃO CORPORAL E NO ÂNGULO DE FASE", junto aos pacientes atendidos no Setor de Radioterapia do Hospital Santa Lúcia.

Trata-se de um projeto de pesquisa a ser desenvolvido como parte de uma dissertação de mestrado em Nutrição Humana pela nutricionista Elamirte Martins da Silva Peixoto, sob a orientação da Dr^a Maria Kiyomi Ito, Nutricionista, orientadora do Programa de Pós-graduação em Nutrição Humana da Universidade de Brasília. O estudo tem como objetivo verificar as alterações de composição corporal com a utilização da bioimpedância durante acompanhamento de pacientes portadores de câncer submetidos à radioterapia neste hospital. Os participantes serão esclarecidos sobre a natureza da pesquisa e terão garantia de anonimato e liberdade de retirar seu termo de consentimento.

Contando com vossa atenção, aguardo parecer à minha solicitação.

Atenciosamente,

Dr. Cleo Henrique Dentas Neto
22/01/08

Elamirte Martins da Silva Peixoto
Elamirte Martins da Silva Peixoto
Nut. Especialista em Nutrição Humana – UnB
Chefe Setor de Nutrição e Dietética Hospital Santa Lúcia