

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
HOSPITAL DO CÂNCER I
RESIDÊNCIA MULTIPROFISSIONAL EM ONCOLOGIA
NUTRIÇÃO

Alex Oliveira da Camara

**CORRELAÇÃO ENTRE MÉTODOS DE AVALIAÇÃO NUTRICIONAL
SUBJETIVOS E OBJETIVOS E O PERFIL IMUNE DE PACIENTES COM CÂNCER
GÁSTRICO EM PRÉ OPERATÓRIO**

Orientadora: Dr^a. Renata Brum Martucci

Rio de Janeiro
2016

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
HOSPITAL DO CÂNCER I
RESIDÊNCIA MULTIPROFISSIONAL EM ONCOLOGIA
NUTRIÇÃO

**CORRELAÇÃO ENTRE MÉTODOS DE AVALIAÇÃO NUTRICIONAL
SUBJETIVOS E OBJETIVOS E O PERFIL IMUNE DE PACIENTES COM CÂNCER
GÁSTRICO EM PRÉ OPERATÓRIO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer – INCA, como requisito parcial para a conclusão do Programa de Residência Multiprofissional em Oncologia.

Orientadora: Dr^a. Renata Brum Martucci

Rio de Janeiro
2016

RESUMO

Objetivo: Correlacionar o estado nutricional, através de métodos objetivos e subjetivos, com o perfil imune de pacientes com tumores gástricos em pré-operatório. **Metodologia:** Estudo transversal, com dados de uma coorte com pacientes atendidos no ambulatório de Nutrição do HC I do INCA, em 2012 e 2013. Foram coletados os dados de peso e estatura para classificação do índice de massa corporal (IMC); dobra cutânea para avaliação da massa magra, pela circunferência muscular do braço (CMB), classificada como depleção moderada (p5-p10) ou grave (<p5); e ASG-PPP, que classifica os pacientes bem nutridos, risco ou moderadamente desnutridos e gravemente desnutridos. A resposta imune foi avaliada pelo hemograma, contagem linfocitária total, quantificação de células T, CD4, CD8 e células NK. Os dados foram analisados no programa SPSS, 17.0. **Resultados:** Avaliou-se 124 pacientes, em sua maioria, idosos (58,9%), do sexo masculino (65,3%), sendo 36,2% tabagistas e 41,7% etilistas. 55,6% tiveram ASG-PPP B e 14,5% ASG-PPP C. A maioria dos pacientes era eutrófico pelo IMC (46,8%), PCT (68,5%) e CMB (65,3%). A média da albumina foi de 4,12±0,67 g/dL, da pré-albumina 0,22±0,96 g/L, da proteína C-reativa 1,82±3,86 mg/dL, do CD4+ 38,12±9,09, do CD8+ 22,40±9,53 e da relação CD4/CD8 2,04±1,01. Diferenças estatisticamente significativas foram encontradas (entre bem nutridos e desnutridos), sendo menores para peso corporal, IMC, albumina, PCR e CD4. O escore da ASG-PPP apresentou fraca correlação com o CD4, enquanto os outros parâmetros apresentaram correlação muito baixa. **Conclusão:** O escore da ASG-PPP mostrou-se o melhor parâmetro correlacionado com o perfil imune de pacientes com tumores gástricos.

Palavras-chave: Câncer gástrico; ASG-PPP; perfil imune.

ABSTRACT

Objective: Correlate the nutritional state, by objective and subjective methods, with the immune profile of patients with gastric tumor in the preoperative period. **Methods:** Cross-sectional study, with data from a cohort study with patients treated in the outpatient clinic of Nutrition of HC I of the INCA, in 2012 and 2013. Data was collected in weight and stature for classification of body mass index (BMI); skinfolds for evaluation of lean mass, by arm muscle circumference (MAMC), classified as moderate depletion (P5-P10), or severe (<p5); and ASG-PPP, that classifies patients in well-nourished, risk or moderately malnourished severely malnourished. The immune response was evaluated by blood count, total lymphocyte count, quantification of T cells, CD4, CD8 and NK cells. The data were analyzed by SPSS program, 17.0. **Results:** We evaluated 124 patients, in their majority, elderly (58.9%), males (65.3%), being 36.2% were smokers and 41.7% etilists. 55.6% had **PG-SGA B** and 14.5% **PG-SGA C**. The majority of patients was eutrophic by BMI (46.8%), PCT (68.5%) and CMB (65.3%). The average of albumin was of 4.12 ± 0.67 g/dL, pre-albumin 0.22 ± 0.96 g/L, C-reactive protein (1.82 ± 3.86 mg/dL, the CD4+ $38,12 \pm 9,09$, the CD8+ 22.40 ± 9.53 and CD4/CD8 ratio 2.04 ± 1.01 . Statistically significant differences were found (among well-nourished and malnourished), being lower for body weight, BMI, albumin, PCR and CD4. The score of **PG-SGA** presented poor correlation with CD4, while the other parameters showed very low correlation. Conclusion: The score of ASG-PPP showed to be the best parameter correlates with the immune profile of patients with gastric tumors.

Keywords: gastric cancer; **PG-SGA**; immune profile.

1. INTRODUÇÃO

O câncer gástrico é altamente prevalente na população mundial. Estima-se que esse tipo de câncer seja o quinto mais prevalente (952 mil casos, 6,8% do total) e a terceira causa de morte em ambos os sexos no mundo (723 mil mortes, 8,8% do total)¹. No Brasil, foram estimados, para o biênio 2014/2015, 12.870 casos novos de câncer de estômago em homens e 7.520 em mulheres². Gastrite atrófica, infecção por *H.pylori*, alimentação inadequada, etilismo e tabagismo são os principais fatores de risco para esse tipo de câncer. O consumo de frutas e hortaliças, ricas em vitaminas antioxidantes, é considerado como fator protetor³.

Sabe-se que o perfil imune dos indivíduos desempenha um importante papel no controle do crescimento e progressão do câncer, entre eles o de estômago. Recentemente, tem sido mostrado que a eficácia terapêutica das células T específicas do tumor depende da geração do IFN- γ ⁴. As células T CD8+ são responsáveis pela eliminação das células tumorais, através da indução à apoptose. Já as células T CD4+ auxiliam as células T CD8+, promovendo a resposta antitumoral, através de citocinas como o IFN- γ ⁵. Todos estes processos levam as células tumorais a desenvolverem mecanismos que modulam e/ou inibem a resposta imune, pela produção de moléculas imunossupressoras, como IL-10 e TGF- β , que dificultam a capacidade proliferativa e citotóxica das células T, ou pela expressão de ligantes para os receptores inibitórios expressos nessas células⁶.

A partir dessas alterações e a conseqüente progressão da doença, observa-se uma depleção do estado nutricional de pacientes com câncer, principalmente entre aqueles que serão submetidos a tratamentos como radioterapia, quimioterapia ou cirurgia. O sistema imune encontra-se prejudicado no indivíduo desnutrido, devido à diminuição da produção de imunoglobulinas, redução da atividade do sistema complemento e do número de linfócitos T e CD4+, aumentando a susceptibilidade à infecções de feridas, sepse e pneumonia pós-operatória⁹. Sendo assim, é muito importante que sejam desenvolvidos protocolos criteriosos de avaliação nutricional nas diferentes fases do tratamento oncológico. Métodos subjetivos de avaliação nutricional, como a Avaliação Subjetiva Global Produzida pelo Próprio Paciente (ASG-PPP), considerada um bom preditor do estado nutricional em indivíduos com câncer, e objetivos, como peso, estatura, circunferências e pregas cutâneas, entre outros, devem

ser utilizados, visando identificar indivíduos desnutridos ou em risco nutricional, para iniciar a terapia nutricional.

Indivíduos com câncer apresentam alterações importantes no perfil imune e inflamatório, que geram um forte impacto sobre o estado nutricional desses pacientes. O aumento do número de células do sistema imune e a maior produção de citocinas inflamatórias podem causar uma série de sintomas em pacientes com câncer. Tendo em vista que a ASG-PPP atribui *scores* para a sintomatologia apresentada pelo paciente avaliado, bem como para outros parâmetros, como a ingestão alimentar, foi gerada uma hipótese, de que se a partir de um determinado *score*, existiria a possibilidade de serem identificadas possíveis alterações no perfil imune dos pacientes, direcionando o profissional nutricionista para uma intervenção nutricional mais precoce. Portanto, o objetivo desse estudo foi correlacionar o estado nutricional, através de métodos objetivos e subjetivos, com o perfil imune de pacientes portadores de tumores gástricos durante o período pré-cirúrgico.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1. Desenho de estudo

2.1.1. Casuística

Trata-se de um estudo de caráter transversal, onde os dados utilizados foram oriundos de uma coorte prospectiva com pacientes provenientes do ambulatório de Nutrição do Hospital do Câncer I do Instituto Nacional do Câncer (INCA), durante os anos de 2012 e 2013, intitulada, "Resposta Inflamatória e Imune do Paciente com Câncer Gástrico submetido a Terapia Nutricional Enteral e Imunomoduladora". No presente estudo, foram utilizados apenas as informações referentes a admissão dos pacientes, sem qualquer intervenção nutricional.

Na seleção de pacientes para o estudo, foram incluídos pacientes com tumor gástrico virgens de tratamento, de ambos os sexos, com idade entre ≥ 20 e 75 anos e que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Foram considerados inelegíveis para o estudo aqueles pacientes com Doença Hepática com bilirrubina $> 2\text{mg/dL}$; portadores do vírus HIV; Insuficiência Cardíaca Congestiva classes C (sintomático com alteração estrutural) e D (sintomático grave com otimização de drogas); Doença Renal Crônica com taxa de filtração glomerular $< 60\text{mL}/\text{min}/1.73^2$, aqueles com algum foco de infecção ou doença inflamatória, em uso de medicação

imunossupressora e/ou glicocorticoides, sem informações sobre o perfil imune, participantes de outro estudo clínico e que se recusaram a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Os pacientes que cumpriram todos os critérios de inclusão e nenhum de exclusão passaram então, pela avaliação nutricional. Ainda na admissão, no ambulatório de Nutrição do Hospital do Câncer I, foi coletada uma amostra de sangue para avaliação do perfil imune, pela quantificação de células T, CD4, CD8 e NK.

2.2. História Clínica

Na admissão dos pacientes no estudo, foi realizada a coleta de **informações, por meio de um questionário**, como gênero, idade, performance status, estadiamento da doença, nível de atividade física, tabagismo, etilismo, histórico familiar de câncer e presença de comorbidades associadas.

3.3. Triagem Nutricional (ASG-PPP)

Foi realizada, no momento da admissão dos pacientes no estudo, a ASG-PPP. Esse método subjetivo de triagem nutricional consiste de um formulário, dividido em 3 blocos, em que o primeiro deve ser respondido pelo próprio paciente, e a segunda e terceira partes realizadas por profissional de saúde devidamente treinado e habilitado a aplicar o questionário.

Na primeira parte, o paciente fornece informações relacionadas ao seu peso corporal, relatando seu peso durante a última semana, o mês anterior e exatamente seis meses antes) e se houve perda ou ganho de peso, o nível de ingestão alimentar durante os últimos trinta dias, alterações gastrointestinais, como náuseas, vômitos, odinofagia, disfagia, além de questões relacionadas às alterações da capacidade funcional. O segundo bloco, realizado pelo profissional de saúde, consiste na coleta de informações sobre presença e duração de quadros febris e uso de corticóides, bem como da realização de exame físico, para avaliação dos compartimentos muscular e adiposo.

Ao final da aplicação desse instrumento, é atribuído um score e é realizada a classificação dos pacientes em três níveis: A – bem nutrido ou anabólico; B – risco nutricional ou desnutrição moderada e C – desnutrido grave.

3.4. Avaliação Nutricional

A avaliação nutricional foi realizada através da coleta de parâmetros antropométricos, como peso, estatura, percentual de perda de peso, prega cutânea tricipital, circunferência do braço, e bioquímicos, como albumina, pré-albumina e proteína C reativa (PCR).

O peso corporal foi aferido utilizando uma balança digital de precisão (Filizola®), com capacidade máxima de 180 kg, com estadiômetro. Em relação ao percentual de perda de peso, foram consideradas perdas significativas de peso aquelas de 1 a 2% em 1 semana; 5% em 1 mês; 7,5% em 3 meses; e 10% em 6 meses. Perdas graves de peso foram aquelas maiores que 2% em 1 semana, 5% em 1 mês, 7,5% em 3 meses e 10% em 6 meses (BLACKBURN et.al.,1977).

A partir da coleta do peso e da estatura dos pacientes, foi determinado o Índice de Massa Corporal (IMC). Os pacientes adultos (até 60 anos) foram classificados, pelo IMC, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS)¹², em eutróficos (IMC de 18,5 a 24,9 Kg/m²), com sobrepeso (IMC entre 25,0 e 29,9 Kg/m²), com obesidade (IMC \geq 30,0). Os pacientes idosos (>60 anos) foram classificados como peso normal com IMC entre 23 e 28 Kg/m², baixo peso com IMC < 23 Kg/m², sobrepeso IMC entre 28 e 30 Kg/m² e obesos aqueles com IMC \geq 30 Kg/m²¹³.

A Circunferência do Braço (CB) foi determinada com o auxílio de uma fita métrica inelástica. Foi aferida no ponto médio entre o acrômio e o olecrano. O paciente foi orientado a permanecer em pé, com o braço flexionado em 90°, onde foi marcado o ponto médio entre esses dois pontos anatômicos. A partir desse momento, solicitou-se ao paciente, que mantivesse o braço relaxado, e contornou-se o mesmo com a fita, para a obtenção da medida.

A Prega Cutânea Tricipital (PCT) foi mensurada pela utilização de um adipômetro da marca Lange® (Cambridge Scientific Industries Inc.), que mantém pressão constante de 10 g/mm². O avaliador foi orientado a segurar a prega formada pela pele e pelo tecido adiposo com os dedos polegar e indicador da mão esquerda a 1 cm do ponto marcado, mantendo a prega entre os dedos até o fim da aferição. A leitura foi realizada no milímetro mais próximo de dois a três segundos.

A Circunferência Muscular do Braço (CMB) foi obtida após a aferição da CB e da PCT, por meio da equação proposta por Frisancho (1981): $CMB (cm) = CB - \pi PCT$.

As análises bioquímicas foram realizadas dentro da rotina do Laboratório de Patologia Clínica do INCA. A análise da albumina sérica foi realizada utilizando o

método de verde de bromocresol, com os valores de referência considerados normais aqueles compreendidos entre 3,5 a 5,0 g/dL. A pré-albumina foi dosada pelo método imunoturbidimétrico, considerando como valores de referência normais entre 0,2-0,4g/L. Já a PCR foi quantificada através do método turbidimétrico, sendo o valor de normalidade inferior a 0,5 mg/dL.

3.5. Dosagem do perfil imune

Todas as quantificações foram realizadas no Laboratório de Imunologia do Centro de Transplante de Medula Óssea (CEMO) do INCA utilizando a técnica de Imunofenotipagem por Citometria de Fluxo (citômetro de 3 cores, BD modelo Facscam), através do software CellQuest e analisados com o software Infinicity. Os anticorpos CD4-fitc, CD8-Pe, CD3 PerCP, CD3-fitc, CD16-Pe foram adquiridos da BD Biosciences e o CD56- PerCP da Beckman coulter.

Os pacientes estavam em jejum de 8 horas para que o sangue fosse coletado após punção de veia periférica em tubo contendo EDTA. As amostras de sangue periférico foram processadas a fresco na concentração de 1×10^6 células/mL e incubadas a 4°C no escuro com anticorpos monoclonais. Em seguida foram hemolisadas com solução comercial (FACS lysing – Beckman & Dickson - BD), incubadas à temperatura ambiente e no escuro, centrifugadas (5 minutos, 500g) e o sobrenadante desprezado. As amostras foram ressuspensas em PBS/BSA e submetidas à nova centrifugação e adição de solução salina fosfatada tamponada/paraformaldeído a 1%.

3.6. Avaliação da resposta imune

A avaliação da resposta imune ocorreu através do hemograma, contagem linfocitária total, quantificação de células T, CD4, CD8. Foram ainda quantificadas células NK (CD16/CD56).

Entre os marcadores citados, pode-se resumir:

1. CD3-/CD56+= células NK;
2. CD3+/CD4+= linfócitos T CD4+;
3. CD3+/CD8+= linfócitos T CD8+.

Os valores de adequação das células T foram representados em percentuais sendo considerados dentro da normalidade valores de CD3 entre 62 a 82%, CD4 entre 35 e 55%, CD8 entre 19 e 37%, relação CD4/CD8 entre 1,3 e 2,6, células NK até 10% e NK Like 0,1%. Os leucócitos e linfócitos totais foram expressos em microlitros. Valores

de leucócitos totais entre 4.000 a 10.000/ μ l e linfócitos totais entre 800 a 4500/ μ l foram considerados normais¹⁴.

3.7. Questões Éticas

O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INCA (nº177/11). Na época da coleta dos dados (2012/2013), os voluntários foram esclarecidos dos procedimentos experimentais e a inexistência de riscos associados ao estudo, conforme determinações institucionais e a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Antes de qualquer procedimento, os pacientes leram, tiraram dúvidas e assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os exames complementares para realização completa da metodologia do estudo foram considerados não invasivos, sem potencial para complicações.

3.8. Análise Estatística

Foi realizado teste de normalidade *Kolmogorov-Smirnov*, considerando variáveis normais ou paramétricas quando valores de $p > 0,05$.

As variáveis categóricas foram apresentadas como frequência e percentual e foi realizado teste *Qui-quadrado* ou teste exato de *Fischer*, quando necessário. Os resultados de variáveis contínuas foram expressos em média \pm desvio-padrão. As variáveis paramétricas foram comparadas entre os grupos e durante o estudo por teste *t* de *Student* não pareado (2 grupos) ou ANOVA (3 grupos), com um intervalo de confiança de 95%, sendo estatisticamente significativo quando $p < 0,05$. No caso das variáveis não-paramétricas, os testes de *Mann Whitney* e *Kruskal Wallis* foram utilizados para comparação entre os grupos, com um intervalo de confiança de 95%, sendo estatisticamente significativo quando $p < 0,05$.

O coeficiente de *Pearson* ou *Sperman* foi obtido no teste de correlação entre as variáveis contínuas. O programa SPSS, versão 17, foi utilizado na análise estatística. Coeficientes de correlação com valores acima de 0,9 foram considerados “muito fortes”, entre 0,7 e 0,9 “fortes”, de 0,5 a 0,7 “moderados”, de 0,3 a 0,5 “fracos” e abaixo de 0,3 “desprezíveis”.

4. RESULTADOS

O estudo foi realizado com 124 pacientes portadores de câncer gástrico. Os participantes do estudo eram, em sua maioria, idosos (58,9%), pertencentes ao sexo masculino (65,3%). A diferença entre sexos, nesse estudo, foi de aproximadamente 1,88 vezes. Aproximadamente 35,5% da população do estudo eram tabagistas e 41,1% etilistas. 57,3% dos sujeitos do estudo afirmaram possuir histórico de câncer em suas famílias. Em relação ao Performance Status (PS), 67,7% dos pacientes do estudo apresentavam PS igual a 1 (**Tabela 1**).

Tabela 1 - Características clínicas dos pacientes do estudo.

	n	%
Sexo		
Masculino	81	65,3
Feminino	43	34,7
Classificação etária		
Adulto	51	41,1
Idoso	73	58,9
Comorbidades		
HAS	51	41,1
Diabetes Mellitus	16	12,9
Outras	5	4,0
Atividade física		
Prática	9	7,3
Não prática	115	92,7
Tabagismo		
Sim	44	35,5
Não	80	64,5
Etilismo		
Sim	51	41,1
Não	73	58,9
Histórico familiar de câncer		
Sim	71	57,3
Não	53	42,7
Performance Status		
0	24	19,4
1	84	67,7
2	13	10,5
3	3	2,4

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

Na Tabela 2, os pacientes foram caracterizados em relação a diferentes métodos de avaliação nutricional, como medidas antropométricas e bioquímicas. Segundo a ASG-PPP, 55,6% dos participantes desse estudo foram classificados como moderadamente desnutridos ou com suspeita de desnutrição (ASG B) e 14,5% como desnutridos graves. A avaliação nutricional pelos métodos clássicos de antropometria e avaliação bioquímica revelou que a maioria dos pacientes **eram** eutróficos, segundo

IMC (46,8%), PCT (68,5%) e CMB (65,3%), e sem depleção de proteínas viscerais, pela análise da albumina sérica. Quanto a relação PCR-albumina, 73,4% dos pacientes foram classificados como “Sem risco” de desnutrição. Foi verificado, também, que aproximadamente 37,1% dos participantes do estudo apresentaram perda de peso significativa ou grave.

Tabela 2 - Características nutricionais e bioquímicas dos pacientes.

	n	%
Classificação ASG-PPP		
Bem nutrido	37	29,8
Moderadamente desnutrido ou suspeita de desnutrição	69	55,6
Gravemente desnutrido	18	14,5
IMC		
Desnutrição	32	25,8
Peso Normal ou Eutrófico	58	46,8
Sobrepeso	18	14,5
Obesidade	16	12,9
PCT		
Eutrofia	85	68,5
Risco de desnutrição	16	12,9
Desnutrição	8	6,5
Obesidade	15	12,1
CMB		
Eutrofia	81	65,3
Depleção moderada	19	15,3
Depleção grave	24	19,4
Relação PCR – albumina		
Sem risco	91	73,4
Baixo risco	15	12,1
Médio risco	3	2,4
Alto risco	11	8,9
% de perda de peso		
Sem perda	38	30,6
Perda não significativa	40	32,3
Perda significativa	22	17,7
Perda grave	24	19,4

ASG-PPP: Avaliação Subjetiva Global Produzida pelo Próprio Paciente; IMC: Índice de Massa Corporal; PCT: Prega Cutânea Tricipital; CMB: Circunferência Muscular do Braço; PCR: Proteína C reativa

Na Tabela 3, são apresentados as médias e desvios-padrão de diferentes parâmetros de avaliação nutricional, bem como da análise do perfil imune dos pacientes do presente estudo. O peso médio dos participantes desse estudo foi de 64,67±13,46 kg, com um Índice de Massa Corporal (IMC) médio de 24,33±4,46 kg/m². A média da Prega Cutânea Tricipital (PCT) foi de 15,48±7,90 mm e a da Circunferência Muscular do Braço (CMB) foi 23,64±3,08 cm. Em relação aos parâmetros bioquímicos, a média da albumina foi de 4,12±0,67 g/dL, da pré-albumina 0,22±0,96 g/L e da proteína C-reativa 1,82±3,86 mg/dL. A média dos pacientes do estudo em relação ao CD4+ foi de 38,12±9,09 e a de CD8+ foi de 22,40±9,53, com uma relação CD4/CD8 de 2,04±1,01.

Os participantes foram estratificados em eutróficos e desnutridos para efeito de comparação entre os diferentes parâmetros analisados (Tabela 4).

Tabela 4. Comparação entre parâmetros antropométricos, bioquímicos e do perfil imune em relação ao estado nutricional.

Variáveis	Todos os pacientes	Bem nutridos	Desnutridos	p valor*
	(n=124) Média±DP	(n=37) Média±DP	(n=87) Média±DP	
Idade (anos)	60,29±9,66	59,92±9,72	60,45±9,68	0,782
Peso (kg)	64,67±13,46	73,55±14,36	60,89±11,16	< 0,001
Altura (cm)	163,41±8,18	164,74±6,25	162,83±8,88	0,176
IMC (kg/m ²)	24,33±4,46	27,37±4,07	23,03±3,98	< 0,001
PCT (mm)	15,48±7,90	19,92±7,95	13,59±7,13	< 0,001
CMB (cm)	23,64±3,08	24,99±2,65	23,09±3,09	0,001
Albumina (g/dL)	4,12±0,67	4,32±0,82	4,03±0,56	0,001
Pré-albumina	0,22±0,96	0,26±0,05	0,21±0,11	0,051
PCR (mg/dL)	1,82±3,66	0,53±0,77	2,36±4,23	< 0,001
PCR/Albumina	0,49±1,04	0,12±0,19	0,66±1,21	< 0,001
Leucócitos	8504,62±4742,42	7625,27±2648,62	8878,60±5362,46	0,085
Linfócitos	1868,19±627,72	1922,03±501,81	1845,29±675,55	0,486
NK	13,82±8,37	13,27±7,84	14,05±8,62	0,627
CD4	38,12±9,09	41,23±7,36	36,81±9,62	0,006
CD8	22,40±9,53	22,17±8,99	22,49±9,81	0,859
CD4/CD8	2,04±1,01	2,21±1,10	1,97±0,97	0,255

IMC: Índice de Massa Corporal; PCT: Pregá Cutânea Triçiptal; CMB: Circunferência Muscular do Braço; PCR: Proteína C reativa; *Natural Killer*

*Valores estatisticamente significativos quando comparados bem nutridos e desnutridos (p<0,05).

Foram encontradas diferenças estatísticas entre os grupos em relação ao peso corporal, IMC, PCT, PCR e relação PCR-albumina (Tabela 4). Essas variáveis foram menores entre os pacientes desnutridos, exceto para PCR e relação PCR-albumina, que foram menores entre os eutróficos.

Após a análise estatística dos resultados, foi possível verificar que o escore da ASG-PPP apresentou fraca correlação com o CD4 quando foram utilizados todos os participantes, e com a relação CD4/CD8, quando somente foram analisados os pacientes desnutridos. Embora a correlação tenha sido fraca, a mesma é significativa. Ao correlacionar outros instrumentos de avaliação nutricional, como o peso corporal e a CMB, com o perfil imune, observa-se que a correlação foi muito baixa, diferentemente do escore da ASG-PPP. A albumina, isoladamente, também merece destaque, embora tenha apresentado uma correlação fraca com o CD4 de indivíduos desnutridos (Tabela 5).

Tabela 5. Correlação entre os diferentes parâmetros antropométricos e bioquímicos com o perfil imune de todos os pacientes e daqueles desnutridos.

Variáveis	Correlação de Pearson (r^2)	Valor de p
TODOS OS PARTICIPANTES		
Escore ASG-PPP x T CD4+	-0,301	0,001
Escore ASG-PPP x T CD8+	0,114	0,208
Peso (kg) x T CD4+	-0,107	0,239
Peso (kg) x T CD8+	0,017	0,854
CMB (cm) x T CD4+	-0,175	0,053
CMB (cm) x T CD8+	0,146	0,107
Albumina (g/dL) x T CD4+	0,266	0,003
Albumina (g/dL) x T CD8+	-0,099	0,274
PCR (mg/dL) x T CD4+	-0,236	0,009
PCR (mg/dL) x T CD8+	0,091	0,323
PCR/Albumina x T CD4+	-0,234	0,010
PCR/Albumina x T CD8+	0,114	0,216
NK x T CD4+	-0,271	0,002
NK x T CD8+	-0,230	0,010
DESNUTRIDOS		
Escore ASG-PPP x T CD4+	-0,264	0,014
Escore ASG-PPP x T CD8+	0,227	0,034
Escore ASG-PPP x CD4+/CD8+	-0,306	0,004
Peso (kg) x T CD4+	-0,249	0,020
Peso (kg) x T CD8+	-0,031	0,775
Peso (kg) x CD4+/CD8+	-0,116	0,286
CMB (cm) x T CD4+	-0,241	0,025
CMB (cm) x T CD8+	0,116	0,287
CMB (cm) x CD4+/CD8+	-0,180	0,097
Albumina (g/dL) x T CD4+	0,324	0,002
Albumina (g/dL) x T CD8+	-0,073	0,504
Albumina (g/dL) x CD4+/CD8+	0,225	0,036
PCR (mg/dL) x T CD4+	-0,265	0,014
PCR (mg/dL) x T CD8+	0,163	0,137
PCR (mg/dL) x CD4+/CD8+	-0,221	0,042
PCR/Albumina x T CD4+	-0,268	0,014
PCR/Albumina x T CD8+	0,192	0,080
PCR/Albumina x CD4+/CD8+	-0,238	0,029
NK x T CD4+	-0,288	0,007
NK x T CD8+	-0,277	0,009
NK x CD4+/CD8+	0,107	0,322

¹ASG-PPP: Avaliação Subjetiva Global Produzida pelo Próprio Paciente; ²CMB: Circunferência Muscular do Braço; ³PCR: Proteína C reativa; ⁴Natural Killer.

5. DISCUSSÃO

No presente estudo, a maior parte dos pacientes era composta por idosos, pertencentes ao sexo masculino. Segundo o GLOBOCAN¹, as taxas de incidência de câncer gástrico são cerca de duas vezes maiores em homens do que em mulheres, com o pico de incidência ocorrendo por volta dos 70 anos. Tanto o sexo masculino quando a idade acima de 50 anos já são fatores de risco conhecidos para o câncer de estômago, porém existem muitos outros, a maior parte deles relacionados ao estilo de vida¹⁶.

Embora o número de não tabagistas tenha sido maior do que o de tabagistas (64,5% contra 34,5%, respectivamente), esse dado merece destaque, tendo em vista a importância do combate ao tabagismo para a prevenção de diversos tipos de câncer. A American Cancer Society¹⁶ afirma que o tabagismo aumenta o risco de desenvolvimento de câncer gástrico, particularmente aqueles que acometem a porção do estômago próxima ao esôfago, sendo a taxa de incidência desse tipo de câncer o dobro em fumantes.

O percentual de pacientes no presente estudo que apresentavam PS 1 foi de 67,7%, sendo semelhante ao encontrado por Takama e colaboradores¹⁷. Segundo os mesmos autores, um PS igual a 2 ou superior pode ser determinante para contraindicar uma ressecção cirúrgica do tumor gástrico em pacientes com idade mais avançada.

O estado nutricional de indivíduos com câncer gástrico deve ser observado de forma cuidadosa. Pacientes portadores de cânceres gastrointestinais possuem alto risco de se tornarem desnutridos, e a prevalência de desnutrição entre pacientes em pré-operatório está em torno de 10 a 20%^{18,19}. Para avaliação do estado nutricional, uma das ferramentas utilizadas é a Avaliação Subjetiva Global Produzida pelo Próprio Paciente (ASG-PPP), considerada padrão-ouro para avaliação nutricional em pacientes com câncer²⁰. Neste estudo, aproximadamente 70% dos participantes apresentavam desnutrição pela ASG-PPP. Os resultados encontrados são diferentes daqueles de Shim et.al.²¹, que classificou apenas 10,8% dos pacientes como moderadamente desnutridos, e Lim et.al.²², com 4,8% dos participantes do estudo apresentando desnutrição moderada. Porém, o Inquérito Brasileiro de Nutrição Oncológica²³, que avaliou 4.822 pacientes com câncer em instituições hospitalares localizadas em diferentes Estados do Brasil, sendo 133 adultos e 65 idosos portadores de câncer gástrico, mostrou que 45,9% dos adultos e 49,2% dos idosos eram moderadamente desnutridos e que 27,8% dos adultos e 23,1% dos idosos com esse tipo de câncer eram gravemente desnutridos, em valores próximos aos encontrados no presente estudo.

Os participantes desse estudo foram considerados eutróficos ou sem risco de desnutrição quando avaliados por diferentes métodos objetivos de avaliação do estado nutricional. Por outro lado, quando classificados pela ASG-PPP, houve detecção de uma proporção maior de pacientes em risco nutricional ou desnutridos. Vale ressaltar que esse instrumento, no pré-operatório, tem maior impacto em relação ao desfecho, uma vez que é eficiente em detectar alterações precoces no estado nutricional, que ainda não podem ser percebidas por outros métodos de avaliação do estado nutricional. Tanto no presente estudo como no de Ryu e colaboradores³⁴, foi possível identificar que o IMC isolado não foi capaz de detectar indivíduos desnutridos, sendo necessária a utilização de outros métodos de avaliação do estado nutricional, como a ASG-PPP e o percentual de perda de peso para melhor caracterização do estado nutricional dos pacientes.

O estudo de Poziomyck e colaboradores²⁷, com 74 pacientes portadores de diferentes cânceres abdominais em um hospital de Porto Alegre, Brasil, avaliou o estado nutricional desses pacientes através de métodos subjetivos e objetivos, visando observar, de modo prospectivo, quais métodos, isolados ou combinados, seriam capazes de prever o tempo de internação hospitalar e a mortalidade entre os participantes do estudo. Os pesquisadores observaram que aqueles indivíduos classificados como gravemente desnutridos (ASG-C) apresentaram risco elevado de mortalidade, em comparação com os pacientes bem nutridos (ASG-A), concluindo que a mesma é um parâmetro confiável em prever mortalidade. Outros estudos^{28,32,33} também mostraram que indivíduos desnutridos com câncer apresentam importantes alterações no perfil imune, que resultam em pior prognóstico, aumento do número de complicações clínicas oriundas do tratamento e maior tempo de hospitalização.

Outro dado importante se refere à perda de peso encontrada entre os pacientes do estudo. Segundo o Inquérito Brasileiro de Nutrição Oncológica²³, atualmente, a perda e a variação do peso corporal são consideradas um importante indicador para a avaliação do estado nutricional, sendo por si só um indicador negativo de prognóstico em pacientes hospitalizados. Esse mesmo inquérito mostrou que pacientes portadores de câncer gástrico, tanto adultos como idosos, apresentaram diminuição do peso corporal ao longo do curso da doença.

Os parâmetros bioquímicos facilitam o entendimento da situação clínica dos pacientes, devendo ser usado em conjunto com outros métodos de avaliação nutricional²⁴. Foram encontradas diferenças significativas entre a albumina sérica dos eutróficos e dos desnutridos, embora a média dos dois grupos tenha sido considerada

dentro dos valores de normalidade. Esse resultado pode ser relacionado ao fato de que os pacientes do estudo ainda não haviam iniciado nenhum tipo de tratamento, impossibilitando que esse parâmetro já se encontrasse alterado. Porém, esse parâmetro tem melhor correlação com o estado nutricional em associação com a proteína C reativa. Liu et.al.²⁶ afirmam que a relação PCR/albumina pode ser um marcador prognóstico independente em indivíduos com câncer gástrico, embora essa relação ainda necessite de maiores estudos. A PCR/albumina dos pacientes desnutridos foi maior do que nos bem nutridos, sendo a diferença, entre os grupos, significativa do ponto de vista estatístico. Vale ressaltar que, segundo os critérios de classificação da PCR-albumina de Corrêa e colaboradores³⁵, os indivíduos bem nutridos foram classificados como “Sem risco” e o grupo de desnutridos, como “baixo risco”.

A progressão do tumor está sempre acompanhada de desnutrição e função imune deficiente. Além disso, alguns tratamentos, como a cirurgia, resultam em uma resposta inflamatória sistêmica, diminuindo a qualidade de vida e afetando o prognóstico³¹. Alterações no perfil imune também devem ser observadas criteriosamente durante as diferentes fases do tratamento do câncer, uma vez que podem ter impacto sobre o mesmo, bem como gerar alterações no estado nutricional. Os valores do perfil imune dos participantes desse estudo são próximos àqueles encontrados por Moraes-Pinto et.al.³⁰, que realizaram uma pesquisa para desenvolver valores de referência da população brasileira para células do sistema imune, tendo encontrado uma média, entre a população estudada, de 39,1% para células TCD4+ e 21,5% para CD8+, e daqueles encontrados por Ding e colaboradores³¹, que encontraram uma quantidade de CD4+, em indivíduos em pré-operatório, igual a $37,25 \pm 5,48$ e de CD8+ igual a $24,77 \pm 9,13$. A relação CD4/CD8 média do mesmo estudo foi de $1,63 \pm 0,62$, inferior à encontrada no presente estudo ($2,04 \pm 1,01$).

Outro dado interessante de ser observado foi que, tanto nos indivíduos bem nutridos quanto nos desnutridos, os valores de CD4 e CD8 se mantiveram próximos aos dos indivíduos normais do estudo de Moraes-Pinto e colaboradores³⁰. No estudo de Rey-Ferro et.al.¹⁹, que avaliaram o estado nutricional e imunológico de pacientes com câncer gástrico antes e após a realização de procedimento cirúrgico, foi encontrado uma relação CD4/CD8 média, no período pré-operatório, de 1,38 (a relação normal deve ser maior que 1,5), sendo que em indivíduos severamente desnutridos, os mesmos autores encontraram uma relação de 1,1. No presente estudo, em ambos os grupos, esse valor esteve acima de 1,5. Os pacientes desnutridos apresentaram um maior número de

leucócitos e de células NK. Entretanto, os valores de células NK encontrados no presente estudo, tanto para os eutróficos quanto para os desnutridos, foram muito menores quando comparadas aquelas encontradas no estudo de Wang e colaboradores³⁶ (26,9±8.1). Os mesmos autores referem que essas células encontram-se significativamente aumentadas em uma semana após uma gastrectomia, indicando que o perfil imune se mantém alterado mesmo após a remoção do tumor. A contagem de linfócitos foi menor entre os pacientes desnutridos, diferentemente do que foi encontrado no estudo de Ryu e colaboradores³⁴, que encontrou mais linfócitos entre os indivíduos mal nutridos, embora o número de linfócitos de aproximadamente $1905,9 \pm 569 \times 10^3 / \text{mm}^3$ tenha sido próximo ao encontrado no presente estudo.

Após a análise dos diferentes instrumentos de avaliação nutricional, resolveu-se observar se o escore da ASG-PPP se correlaciona com possíveis alterações no perfil imune de pacientes com câncer. O número de estudos que procuraram encontrar uma correlação entre a ASG-PPP e o perfil imune é escasso. O estudo de Phippen e colaboradores³⁷, que avaliou se a ASG-PPP pode ser um preditor de neutropenia febril em pacientes com câncer ginecológico em quimioterapia, revelou que esse instrumento de avaliação nutricional se associou de forma promissora com a detecção de neutropenia febril, embora os autores citem que sejam necessários estudos prospectivos que visem transformar a ASG-PPP em um instrumento de avaliação rotineira para identificar pacientes com maior risco de apresentarem toxicidades hematológicas durante os regimes quimioterápicos. As correlações encontradas, embora tenham sido fracas, são promissoras, indicando a necessidade de que sejam realizados mais estudos para que esse instrumento seja considerado um bom preditor de alterações no perfil imune.

Os pontos fortes do presente estudo se relacionam com o caráter inédito no que diz respeito à correlação entre o score da ASG-PPP e o perfil imune de pacientes com câncer gástrico em pré-operatório. Além disso, trata-se de um estudo realizado com uma população de pacientes acompanhados em um instituto de referência em Oncologia em nosso país e que vem confirmar a importância da ASG-PPP na detecção de indivíduos com câncer desnutridos. Os pontos fracos se referem a ausência de grupo controle, devido à inexistência de pontos de corte para parâmetros imunes na população brasileira, além de uma amostra maior, que poderia resultar em melhores correlações, e, finalmente, pelo trabalho ter sido baseado na análise de um banco de dados derivado de outro estudo, ou seja, onde a coleta de dados não foi planejada para responder os objetivos propostos nesse estudo.

6. CONCLUSÃO

A partir dos dados apresentados, foi possível concluir que, na população estudada, o escore da ASG-PPP mostrou-se o melhor parâmetro correlacionado com o perfil imune do que os métodos objetivos em pacientes com tumores gástricos. Outro achado importante se refere aos menores valores de TCD4 no grupo em risco nutricional ou desnutrido. Possivelmente, esse grupo não apresentava importantes alterações do perfil imune, uma vez que ainda não haviam iniciado qualquer tipo de tratamento. Entretanto, pela análise de alguns estudos, observou-se que a desnutrição pode levar a alterações imunes, que podem desencadear complicações cirúrgicas. Sendo assim, é importante que sejam adotadas condutas nutricionais que tenham como objetivo a recuperação do estado nutricional, principalmente em estágios iniciais de tratamento. Dessa forma, são necessários mais estudos para verificar a correlação entre a ASG-PPP e o perfil imune, que pode ser importante para a definição de condutas nutricionais mais específicas pelos profissionais nutricionistas.

7. REFERÊNCIAS

1. IARC. GLOBOCAN 2012: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. Disponível em: <http://www.depdb.iarc.fr/globocan/GLOBOframe.htm>.
2. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2014.
3. Pasechnikov V, Chukov S, Fedorov E, et.al. Gastric cancer: Prevention, screening and early diagnosis. *World J Gastroenterol* 2014 October 14; 20(38):13842-13862.
4. van den Engel NK, Hauke W, Dominik R. Characterization of immune responses in gastric cancer patients: A possible impact of H. pylori to polarize a tumor-specific type 1 response? *Clinical Immunology* 2006; 120:285-296.
5. Hung K, Hayashi R, Lafond-Walker A, et.al. The central role of CD4(+) T cells in the antitumor immune response. *J Exp Med* 1998; 188:2357–2368.
6. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell* 2015; 27:450–461.
7. **Moreira JC, Waitzeberg DL. Consequências funcionais da Desnutrição. In: Waitzeberg DL et al. Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica. São Paulo: Atheneu, 2000. p. 399-410.**
8. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Consenso Nacional de Nutrição Oncológica. Rio de Janeiro: INCA, 2009. 126 p.

9. Ottery FD. Scored Patient Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA). [serial on the Internet] [cited 2008 Feb 10]. Available from: URL:<http://oi.accccancer.org/supplements/pgsga.pdf>
10. World Health Organization. Obesity Technical Report Series. Health Organization Consultation, Geneva; 2000. 256p.
11. World Health Organization. Anales da 36^a Reuni3n del Comit3 Asesor de Investigaciones en salud. Encuesta multicentrica: salud, bien estar y envejecimiento (SABE) en Am3rica Latina y el Caribe. Washington (DC): Wold Health Organization, mayo 2001.
12. Riso P, Santangelo A, Porrini M. The comet assay for the evaluation of cell resistance to oxidative stress. *Nutr Res.*1999,19(3),325-333.
13. American Cancer Society. Stomach cancer. [texto na Internet] 2015 [acesso em 2015 Dez 28]. Dispon3vel em: <http://www.cancer.org/cancer/stomachcancer/detailedguide/stomach-cancer-what-is-stomach-cancer>.
14. Takama T, Okano K, Kondo K, et.al. Predictors of postoperative complications in elderly and oldest old patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* 2015;18:653–661.
15. Garth AK, Newsome CM, Simmance N, Crowe TC. Nutritional status, nutrition practices and post-operative complications in patients with gastrointestinal cancer. *J Hum Nutr Diet* 2010;23:393- 401.
16. Rey-Ferro M, Casta3o R, Orozco O, Serna A, Moreno A. Nutritional and immunologic evaluation of patients with gastric cancer before and after surgery. *Nutrition* 1997; 13:878-81.
17. Planas M, et al. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient: update. Consensus SEMICYUC-SENPE: oncohematological patient. Madrid: *Nutrici3n hospitalaria* 2011 nov; 26:50-53, Supplement 2.
18. Shim H, Cheong JH, Lee KH, et.al. Perioperative Nutritional Status Changes in Gastrointestinal Cancer Patients. *Yonsei Med J* 2013;54(6):1370-1376.
19. Lim HS, Cho GS, Park YH, Kim SK. Comparison of Quality of Life and Nutritional Status in Gastric Cancer Patients Undergoing Gastrectomies. *Clin Nutr Res* 2015;4:153-159.
20. Brasil. Minist3rio da Sa3de. Instituto Nacional de C4ncer Jos3 Alencar Gomes da Silva. Consenso Nacional de Nutri3o Oncol3gica, 2. ed. rev. ampl. atual. Rio de Janeiro: INCA, 2015. 182 p.
21. MCCLAVE, S. A. et al. Summary points and consensus recommendations from the North American Surgical Nutrition Summit. *JPEN. Thorofare: Journal of parenteral and enteral nutrition* 2013 sept.; 37:99S-105S, Supplement 5.

22. Liu X, Sun X, Liu J, et.al. Preoperative C-Reactive Protein/Albumin Ratio Predicts Prognosis of Patients after Curative Resection for Gastric Cancer. *Translational Oncology* 2015; 8(4):339–345.
23. Poziomyck AK, Weston AC, Lameu EB, Cassol OS, et.al. Preoperative Nutritional Assessment and Prognosis in Patients with Foregut Tumors. *Nutrition and Cancer* 2012; 64(8):1174-1181.
24. Dubhashi SP, Kaya A. Preoperative Nutritional Assessment in Elderly Cancer Patients Undergoing Elective Surgery: MNA or PG-SGA? *Indian J Surg* 2015 Dec; 77(Suppl 2):S232–S235.
25. Giraldo NA, Becht E, Vano Y, Sautès-Fridman C, et.al. The immune response in cancer: from immunology to pathology to immunotherapy. *Virchows Arch*. June 2015.
26. Moraes-Pinto MI, Ono E, Valente ECS, Almeida LC, et.al. Lymphocyte subsets in human immunodeficiency virus-unexposed Brazilian individuals from birth to adulthood. *Rio de Janeiro: Mem Inst Oswaldo Cruz* 2014 Dec; 109(8):989-998.
27. Ding D, Feng Y, Song B, Gao S, Zhao J. Effects of preoperative and postoperative enteral nutrition on postoperative nutritional status and immune function of gastric cancer patients. *Turk J Gastroenterol* 2015; 26:181-5.
28. Chasen M, Bhargava R. Gastrointestinal symptoms, electrogastrography, inflammatory markers, and PG-SGA in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer* 2012;20:1283–1290.
29. Ryu SW, Kim IH. Comparison of different nutritional assessments in detecting malnutrition among gastric cancer patients. *World J Gastroenterol* 2010 July 14; 16(26):3310-3317.
30. Corrêa CR, Angeleli AYO, Camargo NR, Barbosa L, et.al. Comparação entre a relação PCR/albumina e o índice prognóstico inflamatório nutricional (IPIN). *Rio de Janeiro: J Bras Patol Med Lab* 2002; 38(3):183-190.
31. Wang Z, Si X, Xu A, Meng X, et.al. Activation of STAT3 in Human Gastric Cancer Cells via Interleukin (IL)-6-Type Cytokine Signaling Correlates with Clinical Implications. *Plos One* Oct 2013, 8(10).
32. Phippen NT, Lowery WJ, Barnett JC, Hall LA, Landt C, et.al. Evaluation of the Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a predictor of febrile neutropenia in gynecologic cancer patients receiving combination chemotherapy: A pilot study. *Gynecologic Oncology* 2011;123:360–364.