

MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA
COORDENAÇÃO DE EDUCAÇÃO
RESIDÊNCIA MULTIPROFISSIONAL EM ONCOLOGIA

Thayana Calixto de Carvalho

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO NUTRICIONAL COM FÓRMULA
ENRIQUECIDA COM ÁCIDO EICOSAPENTAENÓICO (EPA) NO
PERFIL INFLAMATÓRIO DE PACIENTES COM CÂNCER DE
CAVIDADE ORAL EM PRÉ-TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO:
ESTUDO CLÍNICO, RANDOMIZADO E CONTROLADO.**

Rio de Janeiro

2016

Thayana Calixto de Carvalho

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO NUTRICIONAL COM FÓRMULA
ENRIQUECIDA COM ÁCIDO EICOSAPENTAENÓICO (EPA) NO
PERFIL INFLAMATÓRIO DE PACIENTES COM CÂNCER DE
CAVIDADE ORAL EM PRÉ-TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO:
ESTUDO CLÍNICO, RANDOMIZADO E CONTROLADO.**

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

Orientadora: Prof.^a Msc. Patrícia Fonseca dos Reis
Co-orientadora: Msc. Danúbia C. Antunes Saraiva

Rio de Janeiro

2016

Página de título

Efeito da suplementação nutricional com fórmula enriquecida com ácido eicosapentaenóico (EPA) no perfil inflamatório de pacientes com câncer de cavidade oral em pré-tratamento antineoplásico: estudo clínico, randomizado e controlado.

Effect of nutritional supplementation enriched with eicosapentaenoic acid (EPA) on inflammatory profile of patients with oral cavity cancer in antineoplastic pre-treatment: a controlled and randomized clinical trial.

Authors: Thayana C. Carvalho¹, Bruna C. S. Cruz¹, Monica S. Viana², Renata B. Martucci¹, Danúbia C. A. Saraiva¹, Patrícia F. Reis¹.

¹Brazilian National Cancer Institute José Alencar Gomes da Silva.

² State University of Rio de Janeiro.

Correspondence: Thayana Calixto de Carvalho.
Rua Professor Latgé, 15.
CEP: 24420-410, São Gonçalo, Rio de Janeiro, Brazil.
E-mail: thayanacalixto@hotmail.com

RESUMO

O objetivo do trabalho foi investigar o efeito da suplementação nutricional com fórmula enriquecida com ácido eicosapentaenoico (EPA) no perfil inflamatório de pacientes com câncer de cavidade oral em pré-tratamento antineoplásico. Trata-se de um estudo conduzido com 53 pacientes com câncer de cavidade oral em pré-tratamento antineoplásico que foram randomizados em dois grupos: o grupo controle recebeu suplemento em pó sem EPA durante 4 semanas e o grupo intervenção recebeu suplemento líquido enriquecido com EPA (2g), pelo mesmo período. Na primeira consulta (T0) e após 4 semanas de suplementação (T1) foram medidas as concentrações séricas de albumina, pré-albumina, proteína C reativa (PCR) e interleucina 6. Os valores de PCR e da relação PCR/albumina foram menores no grupo intervenção em relação ao grupo controle. Entretanto, quando comparados os grupos Controle e EPA após intervenção, não foram observadas diferenças significativas. Foi observada uma significativa correlação negativa entre os níveis de PCR e albumina e IL-6 e albumina, tanto no grupo controle, quanto no grupo EPA. Entre as concentrações de IL-6 e PCR foi observada uma correlação positiva em ambos os grupos. Não houve diferença significativa, nos parâmetros avaliados, entre o grupo que recebeu o suplemento padrão e o suplemento enriquecido com EPA.

Palavras-chave: Omega-3, Omega-6/óleo de peixe. Intervenção dietética. Eicosanóides/prostaglandinas

ABSTRACT

The objective of the study was to investigate the effect of nutritional supplementation with formula enriched with eicosapentaenoic acid (EPA) on inflammatory profile of patients with oral cavity cancer in antineoplastic pre-treatment. It was conducted with 53 patients who were randomized into two groups: the control group received a powdered supplement without EPA during four weeks, and the intervention group received a liquid supplement enriched with EPA (2g) during the same period. In the baseline (T0) and after four weeks of supplementation (T1), it was measured serum concentrations of albumin, prealbumin, C -reactive protein (CRP), and interleukin-6 (IL-6). Values of CRP and of CRP/albumin ratio were lower in the intervention group than in the control group. However, when the two groups were compared to each other after intervention, it was not observed any significant difference. There was a significant negative correlation between levels of CRP and albumin, and IL-6 and albumin, both in the control and in the intervention groups. In both groups, it was observed a positive correlation between concentrations of IL-6 and CRP. There was no significant difference in the assessed parameters between the group that received standard supplement and the group that received supplement enriched with EPA.

Key-words: Fat/omega-3, omega-6/fish oil. Dietary Intervention.
Eicosanoids/prostaglandins

INTRODUÇÃO

O câncer de cavidade oral é considerado um problema de saúde pública em todo o mundo - com aproximadamente 300.373 casos novos por ano, sendo responsável pelo óbito de 145.353 indivíduos no mundo. A maioria dos casos novos diagnosticados e das mortes ocorre em países em desenvolvimento e em estratos populacionais específicos (1). No Brasil, estima-se para o ano de 2016, a ocorrência de 11.140 novos casos de câncer de cavidade oral em homens e 4.350 novos casos em mulheres (2).

Aproximadamente 35 a 60% dos pacientes com câncer de cavidade oral estão desnutridos no momento do diagnóstico levando a impactos negativos na qualidade de vida, morbidade e mortalidade (3). Quando o processo de desnutrição está associado à anorexia, produção de citocinas, aumento do gasto energético, ativação de estado inflamatório é denominada caquexia (4). Segundo Fearon et al (5), a caquexia do câncer pode ser definida como “síndrome multifatorial, na qual há perda contínua de massa muscular (com perda ou ausência de perda de massa gorda), que não pode ser totalmente revertida pela terapia nutricional convencional, conduzindo ao comprometimento funcional progressivo do organismo”.

As citocinas estão envolvidas no desenvolvimento da caquexia, influenciando tanto na anorexia quanto na perda de peso. A hipersecreção do fator de necrose tumoral α (TNF α), das interleucinas IL-1 e IL-6, e do interferon γ (INF γ) estimula respostas metabólicas de fase aguda, que modificam o padrão de síntese proteica. Há um aumento de proteínas de fase aguda positivas, como a proteína C reativa (PCR), fibrinogênio, ceruloplasmina, glicoproteína e redução de proteínas de fase aguda negativas, como a albumina, pré-albumina e transferrina. Citocinas levam à hipercortisolemia e aumento da epinefrina na circulação, o que estimula o catabolismo proteico muscular, via sistema ubiquitina-proteasoma (6-8).

Estudos sugerem que a presença de uma resposta inflamatória exacerbada é capaz de identificar pacientes com doença oncológica mais agressiva. Esse estado inflamatório está associado ao crescimento, invasão, migração e metástases de células tumorais; resposta alterada a hormônios, depleção do estado nutricional e redução da resposta ao tratamento antineoplásico. Além disso, o estado inflamatório demonstrou ser fator prognóstico independente da sobrevida em vários tipos de neoplasias (8).

A suplementação com o ácido eicosapentaenóico (EPA), ácido graxo poli-insaturado da família ômega-3, é uma das terapias que tem sido proposta na tentativa de reverter o catabolismo proteico devido ao seu potencial efeito anti-inflamatório (9). O aumento do consumo desse ácido graxo resulta em sua incorporação nos fosfolípideos de células inflamatórias que ocorre de uma forma dose-resposta (8-12). Estudos sugerem que a ingestão diária de 2g de EPA seja necessária para exercer seus efeitos anti-inflamatórios (3,11,13).

O efeito modulador dos processos inflamatórios, exercido pelo EPA, está relacionado à inibição da produção de eicosanóides derivados de Ácido Araquidônico (AA). Estes eicosanóides estão envolvidos na modulação da intensidade e duração da resposta inflamatória, através da produção de prostaglandina (PG) E2 e leucotrieno (LT) B4, por meio das vias enzimáticas da ciclooxygenase (COX) e 5-lipoxigenase (5-LOX), respectivamente. Além disso, o EPA também é capaz de agir como um substrato para a COX e para 5-LOX dando origem a eicosanóides com uma estrutura ligeiramente diferente daqueles que são formados a partir do AA, resultando no aumento da produção de PGE3, LTB5, LTE5, que são mediadores inflamatórios menos ativos (12,13).

Estudos *in vitro* demonstram que o EPA pode inibir a produção de citocinas inflamatórias como a TNF- α , IL-1b, IL-6 e IL-8 por monócitos, macrófagos e células endoteliais (14-16). Caughey et al (17) relataram uma significativa correlação inversa entre o teor de EPA de células mononucleares e da capacidade dessas células para produzir TNF- α e IL-1b. Muitos dos efeitos do EPA sobre a produção de mediadores inflamatórios parecem estar relacionados com a expressão alterada de genes que codificam esses mediadores em vez de alterações na produção de eicosanóides. Autores sugerem efeitos diretos do EPA e seus mediadores inflamatórios sobre a expressão

genética através da inibição da ativação de NF-κB, um fator de transcrição, envolvido no controle da expressão de diversos genes ligados à resposta inflamatória (18,19).

Dessa forma, este estudo teve como objetivo investigar o efeito da suplementação nutricional com fórmula hipercalórica e hiperproteica enriquecida com EPA no perfil inflamatório de pacientes com câncer de cavidade oral em pré-tratamento antineoplásico.

MÉTODOS

Seleção dos pacientes

A população de estudo foi constituída por pacientes com diagnóstico de câncer de cavidade oral em pré-tratamento antineoplásico, independente da modalidade escolhida para tratamento, atendidos no ambulatório de Nutrição do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Os critérios de inclusão dos pacientes foram: diagnóstico histopatológico de câncer de cavidade oral que ainda não tivessem iniciado o tratamento, idade entre 40 e 75 anos e diagnóstico de desnutrição ou risco nutricional. Os critérios de exclusão foram a presença de diabetes *mellitus*; doença hepática; doença renal ou pacientes previamente tratados com quimioterapia e/ou radioterapia por qualquer tipo de neoplasia. Todos pacientes incluídos no estudo assinaram um termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Em cumprimento dos requisitos exigidos pela Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde para pesquisa envolvendo seres humanos, o estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer – INCA, com parecer favorável em 27 de junho de 2014, sob o número 700.919.

Desenho do estudo

Trata-se de um estudo clínico, randomizado e controlado, realizado entre julho de 2014 a novembro de 2015. Os pacientes foram randomizados, por meio de *web-based randomization*, em dois grupos: um grupo controle (C) e um grupo intervenção

(EPA). O grupo controle recebeu suplemento em pó na dose de 135g/dia, durante 4 semanas. O grupo experimental recebeu suplemento líquido, pronto para consumo, enriquecido com EPA (2g/440ml), pelo mesmo período. Os suplementos nutricionais eram isocalóricos e isoproteicos. A adesão à suplementação foi avaliada semanalmente por meio de ligação telefônica e na consulta de retorno após as 4 semanas de intervenção. Os pacientes foram avaliados quanto aos dados clínicos de prontuário, realização de avaliação bioquímica e perfil inflamatório na primeira consulta (T0) e quatro semanas após a intervenção (T1).

Avaliação bioquímica e perfil inflamatório

A avaliação laboratorial contemplou quantificação de proteínas plasmáticas (albumina, pré-albumina e PCR), realizada no Laboratório do setor de Patologia Clínica do INCA, antes das consultas no Ambulatório de Nutrição. Os pacientes estavam em jejum de 8 horas para que o sangue fosse coletado após punção de veia periférica em tubo soro-gel. O sangue total foi aliquotado, centrifugado e separado o soro em tubos plásticos com capacidade de 1ml, para posterior análise de IL-6.

A concentração sérica de PCR foi quantificada pelo método turbidimétrico (20), a pré-albumina pelo método imunoturbidimétrico, a de albumina, pelo método colorimétrico de verde de bromocresol (21). As concentrações de albumina e pré-albumina foram expressas em g/dL, enquanto as concentrações de PCR foram expressas em mg/dL.

O índice da relação PCR/Albumina fornece uma previsão do prognóstico nutricional e inflamatório do paciente. Foi calculado a partir da relação dos valores séricos de PCR e albumina. As faixas de classificação de risco adotadas foram: sem risco: < 0,4; baixo risco: 0,4- 1,2; médio risco: 1,2-2,0; alto risco: > 2,0 (22).

A avaliação da resposta inflamatória foi realizada através da citocina inflamatória IL-6. A citocina foi avaliada pela técnica de Elisa (BD OptEIA) e leitura em aparelho específico, no Laboratório da Divisão de Biologia Celular do Instituto Nacional de Câncer (INCA). As concentrações foram expressas em pg/ml.

Análises Estatísticas

A análise primária foi realizada por intenção de tratar, portanto, dados disponíveis de todos os pacientes randomizados no estudo foram utilizados. Isto vem minimizar os possíveis vieses entre a população estudada.

Para as análises, a ingestão do suplemento hipercalórico e hiperproteico enriquecido com EPA foi considerada como a variável de exposição. As concentrações de pré-albumina, albumina, PCR, relação PCR/albumina, IL-6 e a diferença entre T1 e T0 desses parâmetros foram os desfechos primários avaliados.

Para verificar a normalidade das distribuições das variáveis foi utilizado o teste Shapiro-Wilk. Variáveis categóricas foram expressas como frequências absolutas ou relativas e variáveis contínuas, como média e desvio padrão ou mediana, mínimo e máximo, conforme apropriado. O teste do qui-quadrado foi usado para testar a associação entre as variáveis categóricas. As variáveis contínuas foram analisadas utilizando o teste *t* de Student, teste de Mann-Wthiney e o teste de Wilcoxon, conforme o caso. O coeficiente de correlação de Spearman ou Pearson foi utilizado para testar a correlação entre variáveis paramétricas. Os dados foram analisados por meio do software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 20.0, (Inc., Chicago, IL) e os resultados foram considerados significativos quando $p \leq 0,05$ e com intervalo de confiança (IC) de 95%.

RESULTADOS

Entre julho de 2014 e novembro de 2015 um total de 64 pacientes com câncer de cavidade oral em Pré-tratamento antineoplásico foram incluídos e randomizados no estudo. Destes, 11 foram posteriormente excluídos: por não retornarem na segunda consulta ($n=3$); início de tratamento ($n= 7$) e transferência para outra unidade ($n= 1$). Cinquenta e três pacientes ($n= 24$ grupo C; $n= 29$ grupo EPA) concluíram o estudo, como mostra a figura 1.

Os tumores mais prevalentes na população estudada foram: língua (49%), assoalho da boca (18,8%) e gengiva (13,2%). A maioria dos pacientes apresentavam

estadiamento avançado ao diagnóstico (75% =no grupo C; 79% no grupo EPA). A média de idade dos pacientes foi de $53,3 \pm 8,8$ anos no grupo controle e $57,28 \pm 9,1$ anos no grupo EPA. Não foram encontradas diferenças significativas ($p>0,05$) entre os dois grupos em relação às características dos pacientes, como descrito na tabela 1.

Em relação à adesão a suplementação nutricional, 24,1% dos pacientes do grupo intervenção obtiveram uma ingestão menor que 80% do suplemento prescrito. No grupo controle adesão menor que 80% foi relatada por 29,2% dos pacientes. Nenhum efeito adverso foi descrito no grupo controle ou intervenção durante a suplementação.

Na comparação do grupo controle nos momento T0 e T1 houve uma redução significativa ($p=0,034$) nas concentrações de albumina. Em relação as concentrações de pré-albumina, PCR, IL-6 e a relação PCR/albumina não houve variação significativa nos dois momentos (T0xT1), como mostra a tabela 2.

O mesmo resultado foi observado no grupo EPA quando comparados no momento inicial (T0) e após intervenção (T1). Houve uma redução significativa ($p=0,004$) nas concentrações de albumina, enquanto os outros parâmetros não apresentaram mudanças significativas (Tabela 3).

O grupo EPA apresentou menores valores de PCR em relação ao grupo controle. A relação PCR/ albumina também foi menor neste grupo, ficando abaixo dos valores de referência (PCR/albumina $<0,4$). Contudo, quando comparados os grupos Controle e EPA após intervenção, não foram observadas diferenças significativas nos parâmetros avaliados (Tabela 4).

Houve uma significativa correlação negativa entre os níveis de PCR e albumina, tanto no grupo controle ($r= -0,70$; $p= 0,000$), quanto no grupo EPA ($r= -0,63$; $p=0,000$). Essa correlação também foi encontrada entre os níveis de IL-6 e albumina nos grupos controle ($r= -0,59$; $p=0,015$) e EPA ($r= -0,64$; $p=0,002$).

Entre as concentrações de IL-6 e PCR foi observada uma correlação positiva no grupo controle ($r=0,52$; $p=0,038$) e EPA ($r=0,53$; $p=0,012$).

Os pacientes suplementados com EPA tiveram 50% menos chance em apresentar risco nutricional segundo a relação PCR/albumina ($OR=0,508$ IC: 0,16-1,60). Além disso, o EPA também conferiu um menor risco dos pacientes apresentarem níveis

de albumina e pré-albumina abaixo dos valores de referência ($OR=0,533$ IC: 0,081-3,50; $OR= 0,675$ IC: 0,20-2,17, respectivamente). Contudo, não houve diferença significativa entre os grupos.

DISCUSSÃO

Vários estudos têm enfatizado que o suporte nutricional convencional não é capaz de reverter o estado inflamatório instalado nos pacientes com câncer (23,24). Nesse contexto, a ingestão de 2g de EPA/ dia tem sido proposta para modulação do estado inflamatório através da supressão de citocinas inflamatórias e redução da produção de proteínas de fase aguda positiva (24-26). Sendo assim, foi prescrito e dispensado ao grupo intervenção quantidade de suplemento suficiente para garantir esta recomendação.

Em nosso conhecimento, esse é o primeiro estudo até a presente data, a avaliar o efeito da suplementação nutricional com fórmula hipercalórica e hiperproteica enriquecida com EPA no perfil inflamatório de pacientes com câncer de cavidade oral em pré-tratamento antineoplásico.

Os ensaios clínicos com suplementação nutricional com EPA em pacientes com câncer são realizados em pacientes durante o tratamento antineoplásico. Os efeitos da cirurgia, quimioterapia ou radioterapia podem levar à redução do volume do tumor e, consequentemente, reduzir a resposta inflamatória produzida pelo organismo, confundindo o efeito do EPA sobre os marcadores inflamatórios. No presente estudo os pacientes encontravam-se no pré-tratamento antineoplásico, com intensa resposta inflamatória sistêmica, devido à presença da doença em atividade (3,7,8) e, portanto, talvez nossos resultados não sejam passíveis de comparação com os outros estudos existentes até o momento.

Foi observada uma significativa correlação negativa entre os níveis de PCR e albumina e IL-6 e albumina, tanto no grupo controle, quanto no grupo EPA. Entre as concentrações de IL-6 e PCR foi observada uma correlação positiva em ambos os grupos. Esses dados corroboram a relação já descrita na literatura. A citocina IL-6 estimula os hepatócitos a sintetizar algumas proteínas enquanto diminui a síntese de

outras. As proteínas que têm sua síntese diminuída sob os efeitos desta citocina são chamadas de proteínas de fase aguda negativas, como a albumina. Já as que têm a síntese estimulada neste processo são chamadas de proteínas de fase aguda positiva, como a proteína C-reativa. Valores aumentados de PCR sérica representam um indicador independente de pior prognóstico clínico neste tipo de paciente (7,8).

Nossos resultados mostraram que a concentração de PCR foi menor no grupo EPA em relação ao grupo controle após intervenção, no entanto, não houve diferença significativa. Um estudo randomizado realizado por Casas-Rodera et al (27) com 44 pacientes com câncer de boca e laringe que receberam fórmula enriquecida com imunonutrientes por 14 dias no período perioperatório, também não observou diferenças significativas nas concentrações de PCR.

No entanto, Silva et al (28) encontraram níveis séricos de PCR expressivamente menores no grupo que recebeu o óleo de peixe (média de 3,4 mg/L no grupo suplementado vs. 13,0 mg/L no grupo controle, $p=0,09$). Essa redução significativa nos níveis de PCR também foi observada por Finocchiaro et al (29), após suplementação com ácidos graxos ômega-3, evidenciando uma ação anti-inflamatória.

A relação PCR/Albumina representa um indicador simplificado do Índice de Prognóstico Nutricional e Inflamatório (IPIN). Em estudos com indivíduos com câncer avançado (22, 30, 31), com anorexia e perda de peso, os escores de IPIN apresentaram-se aumentados e havendo correlação desses escores com os níveis séricos de IL-6 e PCR. Em nosso estudo foi observada uma menor chance dos pacientes suplementados com EPA apresentarem risco nutricional segundo esse indicador, embora não fosse estatisticamente significativa. Este resultado de classificação de risco pode ser indicativo de efeito positivo da suplementação com EPA e pode ser um dos possíveis marcadores sensíveis à suplementação que sinaliza melhora do estado inflamatório nutricional nestes indivíduos.

A albumina, proteína de fase aguda negativa, apresentou uma redução significativa tanto no grupo controle quanto no grupo EPA, quando avaliada antes e após intervenção. Em contrapartida, estudo realizado com 33 pacientes com câncer de cabeça e pescoço pós-cirúrgicos que receberam duas ou três unidades de suplemento

nutricional enriquecido com ômega-3 por 12 semanas, observou um aumento significativo nas concentrações de albumina pré-albumina e transferrina (32). Mais recentemente, o mesmo grupo publicou que 37 pacientes com câncer de cabeça e pescoço pós-cirúrgicos que consumiram duas latas por dia de suplemento enriquecido com ômega-3 e arginina por um período de 12 semanas, também verificou atenuação na progressão da resposta à fase aguda (33).

Os níveis de IL-6 não apresentaram diferença significativa entre os grupos antes e após a intervenção. Este resultado também foi observado por um estudo randomizado (27) realizado com 44 pacientes com câncer de boca e laringe que receberam fórmula enriquecida com imunonutrientes por 14 dias no período perioperatório, assim como Van der Meij et al²⁴, onde após 5 semanas de intervenção não foram encontradas diferenças significativas nos níveis de IL-6 entre os grupos. Da mesma forma, Read et al²⁶ não encontraram diferenças significativas nos níveis das citocinas IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10 e IL-12 após a suplementação de 480 mL/dia de uma emulsão líquida contendo 2,18 g de EPA e 0,92 g de DHA em indivíduos com câncer colorretal avançado em quimioterapia. Um estudo realizado por Silva et al (28), ao suplementar 2 g de óleo de peixe encapsulado durante 9 semanas concomitante ao tratamento quimioterápico, também não observou diferença nos níveis de IL-1 β , IL-6 e TNF- α entre os grupos de estudo.

Entretanto, todas as citocinas avaliadas por Zhu et al (34) e Braga et al (35), apresentaram valores significativamente menores ao final do período de suplementação por 7 dias e 5 dias, respectivamente, com ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 quando comparados aos grupos controle. Um estudo randomizado, duplo-cego controlado, realizado com 33 pacientes com câncer de pulmão avançado durante tratamento quimioterápico, demonstrou que a suplementação com EPA e DHA durante 66 dias, levou a uma redução significativa nos níveis de IL-6 após a intervenção (29). Este resultado também pode ser observado no estudo realizado por Barber (24), após suplementação durante 3 semanas com 2g EPA ocasionando uma significativa queda na produção de IL-6.

Martin et al (8) observou que pacientes com doença avançada apresentavam maiores concentrações de IL-6 e proteínas de fase aguda, como PCR, em comparação

com aqueles pacientes em estágios iniciais. Em nosso estudo a maioria dos pacientes apresentavam estadiamento avançado no momento do diagnóstico (75% =no grupo C; 79% no grupo EPA), o que pode ter influenciado nos resultados encontrados.

Adicionalmente, o efeito modulador dos processos inflamatórios, exercido pelo EPA ocorre de uma forma dose-resposta, e estudos sugerem que a ingestão diária de 2g de EPA seja necessária (9,10). A adesão do paciente é um fator limitante na utilização de suplementos em estudos de intervenção. Neste estudo, a adesão do paciente foi avaliada semanalmente por meio de ligação telefônica e na consulta de retorno após as 4 semanas de intervenção. Entretanto, 24,1% dos pacientes do grupo intervenção obtiveram uma ingestão menor que 80% do suplemento prescrito. Consequentemente, a ingestão abaixo das recomendações pode ter sido insuficiente para afetar significativamente os marcadores inflamatórios.

Grandes diferenças metodológicas entre os estudos dificultam a comparação entre eles, e isso talvez, possa explicar a divergência nos resultados encontrados para um mesmo marcador. As dosagens de EPA isoladas ou combinadas a outros nutrientes variaram entre os estudos, bem como, o tempo de intervenção, estadiamento da doença e fase do tratamento oncológico.

Nosso estudo apresentou algumas limitações, como o pequeno número de pacientes na amostra e o tempo de intervenção nutricional, considerado relativamente curto (4 semanas). Além disso, a adesão à suplementação e a ingestão abaixo da dose recomendada também devem ser consideradas.

Em resumo, o presente estudo foi o primeiro a avaliar o efeito da suplementação nutricional com fórmula hipercalórica e hiperproteica enriquecida com EPA no perfil inflamatório de pacientes com câncer de cavidade oral em pré-tratamento antineoplásico. No entanto, a suplementação durante 4 semanas, não foi capaz de promover alterações significativas no perfil inflamatório desses pacientes. Não foram observadas diferenças significativas, nos parâmetros avaliados, entre quem recebeu o suplemento padrão e o suplemento enriquecido com EPA. Contudo, a concentração de PCR foi menor no grupo EPA em relação ao grupo controle após intervenção, assim como a relação PCR/albumina.

Mais ensaios clínicos, randomizados e controlados são necessários para examinar o papel potencial dos suplementos nutricionais enriquecidos com EPA no perfil inflamatório de pacientes com câncer, principalmente em pacientes em pré-tratamento oncológico.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2012. Retrieved from <http://globocan.iarc.fr/>.
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2016-Incidência de câncer no Brasil. Retrieved from <http://www.inca.gov.br/wcm/dncc/2015/index.asp>.
3. Alshadwi A, Nadersbab M, Carlson ER, Young LS, Burke PA, et al.: Nutritional Considerations for Head and Neck Cancer Patients: A Review of the Literature. *J Oral Maxillofac Surg*, **71**(11):1853-60, 2013.
4. Uster A, Ruefenacht U, Ruehlin M, Pless M, Siano M, et al.: Influence of a nutritional intervention on dietary intake and quality of life in cancer patients: a randomized controlled trial. *Nutrition*, **29**(11-12): 1342-49, 2013.
5. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, et al.: Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*, **12**(5): 489-95, 2011.
6. Fearon KCH, Moses AG: Cancer cachexia. *International Journal of Cardiology*, **85**(1): 73-81, 2002.
7. Argilés JM, Moore-Carrasco R, Fuster G, Busquets S, López-Soriano FJ: Cancer cachexia: the molecular mechanisms. *Int J Biochem Cell Bio*, **35**(4):405-09, 2003.

8. Martin F, Santolaria F, Batista N, González-Reimers E, Brito MJ, et al.: Cytokine levels (IL-6 and IFN-gamma), acute phase response and nutritional status as prognostic factors in lung cancer. *Cytokine*, **11**(1): 80- 6, 1999.
9. Argilés JM, López-Soriano FJ, Busquets S: Novel approaches to the treatment of cachexia. *Drug Discov Today*, **13**(1-2): 73-8, 2008.
10. Murphy RA, Yeung E, Mazurak VC: Influence of eicosapentaenoic acid supplementation on lean body mass in cancer cachexia. *British Journal of Cancer*, **105**(10): 1469–73, 2011.
11. Pappalardo G, Almeida A, Ravasco P: Eicosapentaenoic acid in cancer improves body composition and modulates metabolism. *Nutrition*, **31**(14):549–55, 2015.
12. Sperling RI, Benincaso AI, Knoell CT, Larkin JK, Austen KF, et al.: Dietary u-3 polyunsaturated fatty acids inhibit phosphoinositide formation and chemotaxis in neutrophils. *J. Clin Invest*, **91**(2): 651–60, 1993.
13. Schacky CV, Kiefl R, Jendraschak E, Kaminski WE: N-3 fatty acids and cysteinyl-leukotriene formation in humans in vitro, ex vivo and in vivo. *J Lab Clin Med*, **121**(2):302–09, 1993.
14. Babcock TA, Novak T, Ong E, Jho DH, Welton WS, et al.: Modulation of lipopolysaccharide-stimulated macrophage tumor necrosis factor-a production by u-3 fatty acid is associated with differential cyclooxygenase-2 protein expression and is independent of interleukin-10. *J Surg Res*, **107**(1):135–39, 2002.
15. De Caterina R, Cybulsky MI, Clinton SK, Gimbrone MA, Libby P: The omega-3 fatty acid docosahexaenoate reduces cytokine-induced expression of proatherogenic and proinflammatory proteins in human endothelial cells. *Arterioscler Thromb*, **14**(11): 1829–36, 1994.
16. Khalfoun B, Thibault F, Watier H, Bardos P, Lebranchu Y: Docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids inhibit in vitro human endothelial cell production of interleukin-6. *Adv Exp Biol Med*, 400:589–97, 1997.
17. Caughey G, Mantzioris E, Gibson R, Clelnd L, James M: The effect on human tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. *American Journal of Clinical Nutrition*, **63**(1): 116-22, 1996.
18. Novak TE, Babcock TA, Jho DH, Helton WS, Espat NJ: NF-kappa B inhibition by omega-3 fatty acids modulates LPS-stimulated macrophage TNFalpha transcription. *Am J Physiol*, **284**(1):84–89, 2003.
19. Zhao Y, Joshi-Barve S, Barve S, Chen LH: Eicosapentaenoic acid prevents LPS-induced TNF-alpha expression by preventing NF-kappaB activation. *J Am Coll Nut*, **23**(1): 71–78, 2004.

20. Peltola H, Valmari P: Serum C-reactive protein as detector of pretreated childhood bacterial meningitis. *Neurology*, **35**(2):251-53, 1085.
21. Doumas BT, Watson WA, Biggs HG: Albumin standards and the measurement of serum albumin with bromcresol green. *Clin Chim Acta*, **31**(1): 87-96, 1971.
22. Corrêa CR, Angelili AO, Camargo NR, Barbosa L, Burini RC: Comparação entre a relação PCR/albumina e o índice prognóstico inflamatório nutricional (IPIN). *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, **38**(3):183-90, 2002.
23. Ross PJ, Ashley S, Norton A, Priest K, Waters JS, et al.: Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancer? *Br J Cancer*, **90**(10): 1905–11, 2004.
24. Barber MD, Fearon KC, Tisdale MJ, McMillan DC, Ross JA: Effect of a fish oil-enriched nutritional supplement on metabolic mediators in patients with pancreatic cancer cachexia. *Nutr Cancer*, **40**(2):118–24,2001.
25. Van der Meij B, Langius J, Smit E, Spreeuwenberg MD, von Blomberg BM, et al.: Oral nutritional supplements containing (n-3) polyunsaturated fatty acids affect the nutritional status of patients with stage III non-small cell lung cancer during multimodality treatment. *J Nutr*, **140**(10): 1774–80, 2010.
26. Read JA, Beale PJ, Volker DH, Smith N, Childs A, et al.: Nutrition intervention using an eicosapentenoic acid (EPA)-containing supplement in patients with advanced colorectal cancer. Effects on nutritional and inflammatory status: a phase II trial. *Support Care Cancer*, **15**(3):301-07, 2007.
27. Casas-Rodera, P, Gomez-Candela C, Benitez S, Mateo R, Armero M, et al.: Immunoenhanced enteral nutrition formulas in head and neck cancer surgery: a prospective, randomized clinical trial. *Nutrición Hospitalaria*, **23**(2), 105–110, 2008.
28. Silva JA, Trindade EB, Fabre ME, Mengotto VM, Gevaerd S, et al.: Fish oil supplement alters markers of inflammatory and nutritional status in colorectal cancer patients. *Nutrition and Cancer*, **64**(2):267-73, 2012.
29. Finocchiaro C, Segre O, Fadda M, Monge T, Scigliano M, et al.: Effect of n-3 fatty acids on patients with advanced lung cancer: a double-blind, placebo-controlled study. *British Journal of Nutrition*, **108**(2): 327–33, 2011.
30. Forrest LM, Mcmillan DC, Mcardle CS, Angerson WJ, Dunlop DJ: Comparison of an inflammation-based prognostic score (GPS) with performance status (ECOG) in patient receiving platinum-based chemotherapy for inoperable nonsmall-cell lung cancer. *British Journal Cancer*, **90**: 1704-06, 2004.
31. Scott HR, Mcmillan DC ,Forrest LM, Brown DJ, Mcardle CS, et al.: The systemic inflammatory response, weight loss, performance status and survival in patients with inoperable non-small cell lung cancer. *British Journal of Cancer*, **87**:264–67, 2002.

32. de Luis DA, Izaola O, Cuella L, Terroba MC, de la Fuente B, et. al.: A randomized clinical trial with two doses of a omega 3 fatty acids oral and arginine enhanced formula in clinical and biochemical parameters of head and neck cancer ambulatory patients. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **17**(8): 1090–1094, 2013.
33. de Luis DA, de la Fuente B, Izaola O, Martin T, Cuellar L, et al.: Clinical effects of a hypercaloric and hyperproteic oral supplement enhanced with w3 fatty acids and dietary fiber in postsurgical ambulatory head and neck cancer patients. *Nutr Hosp*, **31**(2):759-63, 2015.
34. Zhu MW, Tang DN, Hou J, Wei JM, Hua B, et al.: Impact of fish oil enriched total parenteral nutrition on elderly patients after colorectal cancer surgery. *Chin Med J*, **125**:178-81, 2012.
35. Braga M, Gianotti L, Vignali A, Carlo VD. Preoperative oral arginine and fatty acid supplementation improves the immunometabolic host response and outcome after colorectal resection for cancer. *Surgery*, **132**(5):805-14, 2002.

Figuras e tabelas

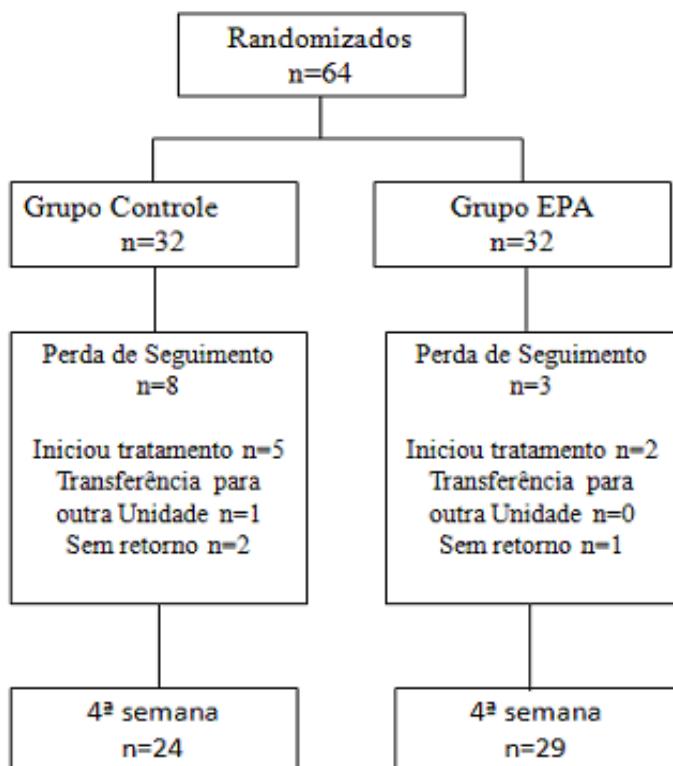


Fig. 1. Disposição dos pacientes nos grupos e perdas de seguimento.

Tabela 1 - Características iniciais dos grupos

Variáveis	C (n=24)	EPA (n=29)	<i>p</i> -valor
Idade (anos)			
Média (\pm DP)	53,3 (\pm 8,8)	57,28 (\pm 9,1)	0,121
Sexo			
Masculino			
N (%)	17 (70,8)	25 (86,2)	0,194
Feminino			
N (%)	7 (29,2)	4 (13,8)	
Estadiamento			0,159
N (%)			
I	3 (12,5)	1 (3,4)	
II	3 (12,5)	5 (17,2)	
III	1 (4,2)	7 (24,1)	
IVa	15 (62,5)	12 (41,4)	
IVb	2 (8,3)	4 (13,8)	
Tabagista/ex-tab.			
N (%)	19 (79,2)	28 (96,5)	0,08
Tempo (anos)			
Média (\pm DP)	32,8 (\pm 12,2)	37,2 (\pm 10,6)	0,219
Etilista/ex-etil.			
N (%)	19 (79,2)	28 (96,5)	0,08
Tempo (anos)			
Média (\pm DP)	31,3 (\pm 11,7)	32,7 (\pm 12,7)	0,704
Albumina (g/dl)			
Mediana (Mín/Máx.)	4,3 (2,70/5,20)	4,40 (3,20/4,80)	0,274
Pré-albumina (g/dl)			
Mediana (Mín/Máx.)	0,22 (0,11/0,30)	0,21 (0,06/0,34)	0,295
PCR (mg/dl)			
Mediana (Mín/Máx.)	1,46 (0,06/20,11)	0,41 (0,04/50,55)	0,33
PCR/albumina			
Mediana (Min/Máx.)	0,38(0,01/7,45)	0,16 (0,01/14,44)	0,248
IL-6 (pg/ml)			
Mediana (Min/Máx.)	2,17 (0,00/14,34)	2,58 (0,00/16,97)	0,745

PCR= Proteína C Reativa; IL-6= Interleucina 6

Tabela 2 - Perfil de proteínas plasmáticas e IL-6 no grupo controle antes e após suplementação nutricional

Variáveis	T0			T1			<i>p</i> -valor
	Mediana	Mín.	Máx.	Mediana	Mín.	Máx.	
Albumina (g/dl)	4,30	2,70	5,20	4,20	2,90	4,70	0,034*
Pré-albumina (g/dl)	0,22	0,11	0,30	0,22	0,11	0,30	0,615
PCR (mg/dl)	1,46	0,06	20,11	2,26	0,04	15,18	0,917
PCR/albumina	0,38	0,01	7,45	0,54	0,01	4,74	0,673
IL-6 (pg/ml)	2,17	0,00	14,34	2,65	0,00	10,17	0,334

PCR= Proteína C Reativa; IL-6= Interleucina 6; * p<0,05

Tabela 3- Perfil de proteínas plasmáticas e IL-6 no grupo EPA antes e após suplementação nutricional

Variáveis	T0			T1			<i>p- valor</i>
	Mediana	Mín.	Máx.	Mediana	Mín.	Máx.	
Albumina (g/dl)	4,40	3,20	4,80	4,10	3,40	4,80	0,004*
Pré-albumina (g/dl)	0,21	0,06	0,34	0,23	0,06	0,36	0,506
PCR (mg/dl)	0,41	0,04	50,55	1,27	0,04	23,37	0,758
PCR/albumina	0,16	0,01	14,44	0,28	0,01	6,87	0,566
IL-6 (pg/ml)	2,58	0,00	16,97	2,43	0,00	10,18	0,158

PCR= Proteína C Reativa; IL-6= Interleucina 6; * p<0,05

Tabela 4 - Comparação entre Grupo Controle x EPA após intervenção

Variáveis	C (n=24)			EPA (n=29)			<i>p</i> -valor
	Mediana	Mín.	Máx.	Mediana	Mín.	Máx.	
Albumina (g/dl)	4,20	2,90	4,70	4,10	3,40	4,80	0,274
Δ albumina (g/dl)	0,10	-0,50	0,80	0,10	-0,60	0,70	0,693
Pré-albumina (g/dl)	0,22	0,11	0,30	0,23	0,06	0,36	0,295
Δ Pré-albumina (g/dl)	0,00	-0,60	0,10	0,00	-0,23	0,10	0,470
PCR (mg/dl)	2,26	0,04	15,18	1,27	0,04	23,37	0,330
Δ PCR (mg/dl)	-0,02	-10,58	9,36	0,17	-28,42	9,61	0,546
PCR/albumina	0,54	0,01	4,74	0,28	0,01	6,87	0,385
IL-6 (pg/ml)	2,65	0,00	10,17	2,43	0,00	10,18	0,851
Δ IL-6 (pg/ml)	0,15	-8,01	3,93	0,20	-3,62	4,09	1,000

PCR= Proteína C Reativa; IL-6= Interleucina 6; Δ= Variações entre o momento inicial e final do estudo.