

# Estado Nutricional e Atividade Inflamatória no Pré-Operatório em Pacientes com Cânceres da Cavidade Oral e da Orofaringe

## *Nutritional Status and Inflammatory Markers of Preoperative Oral Cavity and Oropharynx Cancer Patients*

## Estado Nutricional y Actividad Inflamatoria en el Pre-Operatorio en Pacientes con Cânceres de la Cavidad Oral y Orofaringe

Regiane Maio<sup>1</sup>, José Carlos Berto<sup>2</sup>, Camila Renata Corrêa<sup>3</sup>, Álvaro Oscar Campana<sup>4</sup>, Sérgio Alberto Rupp Paiva<sup>5</sup>

### Resumo

Com o objetivo de caracterizar pacientes com cânceres da cavidade oral e da orofaringe quanto ao estado nutricional energético-proteico e à presença de atividade inflamatória, foi realizado estudo de série de casos, envolvendo 48 pacientes sem tratamento anterior, encaminhados consecutivamente para cirurgia. O estado nutricional foi analisado, utilizando-se: indicadores clínicos, dietéticos, antropométricos e laboratoriais. A atividade inflamatória foi determinada por meio da alfa-1-glicoproteína ácida e da proteína-C-reativa. Verificou-se perda de peso >5% em 31% dos pacientes nos últimos seis meses. Desnutrição diagnosticada pelo índice de massa corporal foi encontrada em somente 14% dos pacientes. A adequação percentual da ingestão energética foi  $61 \pm 25$  segundo as recomendações nutricionais. Pela avaliação nutricional subjetiva, 37% dos pacientes estavam desnutridos. Encontraram-se concentrações séricas diminuídas de hemoglobina em 48%, albumina em 44% e proteína ligadora do retinol em 33%. Por outro lado, observaram-se concentrações aumentadas de alfa-1-glicoproteína ácida em 4% e de proteína-C-reativa em 10% dos pacientes. Os indicadores laboratoriais proteicos (hemoglobina e albumina) e a avaliação nutricional subjetiva mostraram maior prevalência de déficit nutricional em relação aos outros indicadores estudados. A frequência de pacientes com atividade inflamatória foi pequena, de modo que a diminuição da albumina e das demais proteínas séricas sugere desnutrição. Entre os indicadores antropométricos, a porcentagem de perda de peso em relação ao peso corpóreo anterior foi indicador mais apropriado de alterações na composição corporal que o índice de massa corporal.

**Palavras-chave:** Neoplasias Bucais; Neoplasias Faríngeas; Neoplasias de Cabeça e Pescoço; Avaliação Nutricional; Desnutrição Proteico-Energética

<sup>1</sup>Professora Adjunta do Depto. de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife (PE), Brasil.

<sup>2</sup>Mestre pelo Hospital Heliópolis (HOSPHEL) e Especialista em Cirurgia pela Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu (SP), Brasil.

<sup>3</sup>Doutora em Patologia. Depto. de Clínica Médica - Laboratório Experimental da Faculdade de Medicina da UNESP, Botucatu (SP), Brasil.

<sup>4</sup>Professor Emérito do Depto. de Clínica Médica da UNESP, Botucatu (SP), Brasil.

<sup>5</sup>Professor Adjunto do Depto. de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UNESP, Botucatu (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Regiane Maio. UFPE - Departamento de Nutrição. Avenida Professor Moraes Rego, 1.235 - Cidade Universitária - Recife (PE), Brasil. CEP: 50670-901. E-mail: regmaio@yahoo.com.br

## INTRODUÇÃO

O diagnóstico tardio das lesões primárias orais e metástases cervicais é comum, o que faz do tratamento dessas doenças uma situação particularmente grave. A constatação da doença em fase avançada e a agressividade dos tratamentos antineoplásicos associam-se à acentuada redução da ingestão alimentar e constituem as principais causas da desnutrição energético-proteica (DEP) nos indivíduos acometidos por este tipo de câncer<sup>1</sup>.

O método antropométrico é o mais utilizado para a detecção de alterações da composição corporal e desnutrição em pacientes com câncer de cabeça e pescoço (CCP). A informação mais simples obtida é a do peso corporal, sendo esta útil para se avaliar a porcentagem de alteração de peso que é considerada indicador útil na triagem e identificação de alterações nutricionais leves a extremas nesses pacientes<sup>2</sup>. A perda grave de peso durante os seis meses anteriores à cirurgia permite classificar o paciente como desnutrido grave<sup>3</sup> e informa sobre o aumento do risco de complicações pós-operatórias mais graves<sup>4,5</sup>. Em situações nas quais o paciente passará por tratamento radioterápico, a perda grave de peso no pré-tratamento pode predizer significativa perda de peso durante a radioterapia<sup>1</sup>.

As alterações dos indicadores laboratoriais bioquímicos convencionais para a avaliação nutricional e das proteínas marcadoras da inflamação sistêmica (proteína-C-reativa (PCR) e alfa-1-glicoproteína ácida (AGP)) são pouco descritas nesses pacientes. Em geral, os indicadores laboratoriais utilizados isoladamente na avaliação nutricional falham na identificação dos indivíduos com comprometimento nutricional, pois muitas condições afetam os valores séricos desse rol de indicadores. Entre essas condições, lista-se a resposta aumentada das proteínas de fase aguda, identificada pelos elevados níveis de PCR<sup>6</sup>, que constitui um fator significativo responsável pela depleção de tecido adiposo, pelo catabolismo proteico muscular e visceral<sup>7,8</sup> e pelo mau prognóstico no câncer<sup>9</sup>.

Este trabalho tem por objetivo caracterizar pacientes com cânceres da cavidade oral e da orofaringe quanto ao estado nutricional energético-proteico e à presença de atividade inflamatória.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado estudo descritivo do tipo série de casos, no qual foram avaliados 57 pacientes com cânceres da cavidade oral e da orofaringe, encaminhados para cirurgia, sem tratamento anterior. O grupo estudado foi constituído pelos participantes da pesquisa, realizada

sobre o estado nutricional relacionado aos carotenoides<sup>10</sup>, desenvolvida no período de maio de 2001 a novembro de 2002, envolvendo os pacientes atendidos pelo Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Amaral Carvalho em Jaú (SP), Brasil.

O recrutamento dos indivíduos para pesquisa ocorreu a partir do encaminhamento dos pacientes, pelos seus responsáveis clínicos, à responsável pelo presente estudo. Os pacientes foram estudados de modo consecutivo, e a seleção dos casos foi realizada a partir da consulta da agenda do ambulatório de pacientes que seriam encaminhados à cirurgia para tratamento da doença. Para composição da casuística, consideraram-se os seguintes critérios de inclusão: indivíduos com idade igual ou maior a 20 anos, de qualquer sexo e raça; casos novos (sem nenhum tipo de tratamento prévio da doença); tumores malignos primários do tipo epidermoide confirmados histologicamente; indivíduos em qualquer estágio clínico da doença (estádios de 0 a IV). As raças foram classificadas pelo entrevistador em: branca, parda, negra e amarela, conforme critério utilizado no Censo pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). A participação no estudo foi voluntária, após obtenção do consentimento dos pacientes. O projeto de pesquisa foi conduzido após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP (Ofício nº 234/2000), em obediência à Resolução 196/96 sobre "Pesquisa envolvendo Seres Humanos", do Conselho de Saúde do Ministério da Saúde.

Todos os pacientes participantes do estudo realizaram avaliação laboratorial geral que incluía exames de glicemia, hemograma e provas de função hepática e renal. Os seguintes critérios de exclusão foram considerados: presença concomitante de insuficiência renal crônica terminal, cardiopatia, hepatopatia e pneumopatia graves, glicemia de jejum  $\geq 126$  mg/dL e pacientes em uso recente de polivitamínicos.

A partir dos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos, excluíram-se nove pacientes do total de casos avaliados, sendo dois com glicemia de jejum sugestiva de *diabetes mellitus*, dois pacientes cujas biópsias não confirmaram presença de tumor do tipo epidermoide e cinco pacientes que haviam realizado tratamentos prévios como radioterapia e/ou quimioterapia; dessa maneira, a casuística final foi reduzida a 48 pacientes.

Dos territórios anatômicos que compõem a cavidade oral, fizeram parte da casuística pacientes com cânceres de língua (dois terços anteriores - porção oral), assoalho da boca (parede inferior da boca), palato duro (dois terços anteriores do teto da boca), região retromolar

(área que fica após os dentes molares entre a mandíbula e a maxila) e região jugal (parte interna da bochecha). Com relação à orofaringe, foram incluídos os cânceres do palato mole, isto é, do terço posterior do teto da boca. Definiram-se como lesões de língua e do assoalho da boca as lesões extensas, as quais, no momento do diagnóstico, já acometiam os dois sítios, não sendo possível avaliar o local de origem da lesão. O diagnóstico da doença foi estabelecido pela análise histológica. O estágio clínico da doença foi fornecido pelo cirurgião, conforme a classificação dos tumores malignos, baseada no sistema TNM da União Internacional Contra o Câncer (UICC), 1987<sup>10</sup>.

A ingestão recente de energia e proteínas foi obtida pelo recordatório de 24 horas<sup>10</sup>. Foi realizada entrevista pessoal, conduzida pela pesquisadora, que registrou todos os alimentos e bebidas ingeridos nas últimas 24 horas antes da cirurgia. A análise da ingestão alimentar foi realizada pela conversão das medidas caseiras, descritas pelos pacientes, em gramas e mililitros, conforme a tabela de composição de alimentos de Pinheiro *et al.*<sup>11</sup> Esses dados foram incorporados ao Programa de Apoio à Nutrição do Centro de Informática em Saúde Pública da Escola Paulista de Medicina - *NutWin*, versão 1.5.2.1.

Foram verificadas as medidas antropométricas de peso (kg), estatura (m), circunferência do braço (CB) (cm), dobra cutânea tricipital (DT) (mm), dobra cutânea bicipital (DB) (mm), dobra cutânea subescapular (DSE) (mm), dobra cutânea supraílica (DSI) (mm), circunferência da cintura (cm) e circunferência do quadril (cm). As dobras cutâneas foram obtidas com adipômetro apropriado (*LANGE CALIPER, Cambridge Scientific, USA*) e as circunferências com fita métrica padrão. A medida da circunferência da cintura foi realizada na menor circunferência abaixo das costelas e acima do umbigo, e a do quadril na maior circunferência na extensão posterior das nádegas. A partir desses dados, foram calculados os seguintes indicadores derivados: índice de massa corporal (IMC): calculado a partir das medidas de peso (kg) e estatura (m), dividindo-se o peso pela estatura ao quadrado ( $IMC=P/E^2$ ); circunferência muscular do braço (CMB): medida derivada da determinação da CB (cm) e DT (mm), utilizando-se a seguinte fórmula:  $CMB=CB-(0,314 \times DT)$ , expressa em centímetros; porcentagem de gordura corporal: obtida a partir da somatória das quatro dobras cutâneas (tricipital, bicipital, subescapular e supraílica); e relação cintura-quadril: obtida pela divisão da circunferência da cintura pela circunferência do quadril<sup>10</sup>. Para o cálculo do percentual de gordura corporal total, utilizou-se o Programa de Apoio à Nutrição do Centro de Informática em Saúde Pública da Escola Paulista de Medicina -

*NutWin*, versão 1.5.2.1. O padrão de referência adotado para o IMC foi o da Organização Mundial da Saúde<sup>10</sup>. Dessa maneira, os pacientes que tiveram valores de IMC de 18,5 a 24,9 kg/m<sup>2</sup> foram classificados no grupo daqueles com IMC normal, e aqueles com IMC menor que 18,5 kg/m<sup>2</sup> e maior que 24,9 kg/m<sup>2</sup> nos grupos IMC diminuído e IMC aumentado, respectivamente. Para avaliação da perda de peso nos últimos seis meses, a perda de peso foi categorizada em graus: leve (< que 5%), moderado (entre 5% e 10%) e grave (> que 10%)<sup>12</sup>. A avaliação nutricional subjetiva (ANS) foi realizada segundo Destky *et al.*<sup>12</sup>, sendo apenas acrescentados, em relação aos sintomas, aqueles relacionados aos pacientes com cânceres da cavidade oral e da orofaringe (disfagia, odinofagia e alteração do paladar).

Para realização dos exames hematológicos e bioquímicos no soro, foram coletadas amostras de sangue (20mL) em veia periférica, com punção única, obtidas pela manhã, após período de repouso e jejum superior a oito horas. A avaliação laboratorial constou dos seguintes exames: hemoglobina, hematócrito, glóbulos brancos, linfócitos totais, albumina, proteína ligadora do retinol (RBP), transtiretina (TTR), colesterol total (CT) e suas frações, triacilgliceróis (TGs), AGP, PCR e retinol. A maioria dessas dosagens foi feita utilizando-se os procedimentos padronizados pelo Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Amaral Carvalho, com exceção das proteínas séricas, cujas dosagens ocorreram no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da UNESP. As análises hematológicas foram feitas da seguinte maneira: - os dados hematimétricos foram obtidos em contador eletrônico automático de células, modelo T890, marca *Coulter*, - a contagem específica dos glóbulos brancos e a análise da série vermelha foram feitas por microscopia óptica em esfregaço sanguíneo. Os valores normais utilizados para hemoglobina (g/dL) foram: 14-18 (homem) e 11,5-16 (mulher), e para hematócrito (%) foram: 41-50 (homem) e 36-45 (mulher). Os valores normais para os leucócitos (10E3mm<sup>3</sup>) foram 4-10.000. Os exames bioquímicos foram dosados e analisados pelo analisador bioquímico automático, modelo RAXT, marca *Technicon*<sup>®</sup>- EUA: proteínas totais (método biureto), albumina (método verde de bromocresol). As RBP e TTR foram analisadas pelo método de nefelometria (Nefelômetro modelo 100 *Behring*). Os TGs, o CT e sua fração lipoproteica de alta densidade (HDL-c) foram determinados pelos métodos colorimétricos enzimáticos (TG e CT) e reação homogênea direta (HDL-c), no analisador bioquímico automático, modelo RAXT, marca *Technicon*<sup>®</sup>- EUA. A lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) foi calculada

segundo a fórmula de Friedewald *et al.*<sup>10</sup>  $LDL-c=CT-(HDL-c+TG/5)$ , válida se  $TG<400$  mg/dL. Para a lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL-c), utilizou-se o cálculo:  $VLDL-c=TG/5$ <sup>10</sup>. As AGP e PCR foram determinadas, como indicadoras de atividade inflamatória crônica e aguda, respectivamente, e quantificadas pelo método de nefelometria. A análise do retinol foi realizada em aliquotas de 400µl de soro. Esse nutriente foi extraído pelo método descrito por Yeum *et al.*<sup>13</sup>. As concentrações do retinol foram analisadas utilizando a metodologia por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). Foi utilizado o cromatógrafo *Alliance da Waters 2.695* com detector *Waters 2.996* - fotodiodo. A coluna utilizada foi a *C18, Pecosphere-3*, e o comprimento de onda do detector foi fixado em 325nm. Concentrações séricas de retinol menores que 70 mol/L foram consideradas indicativas de deficiência de vitamina A<sup>14</sup>.

As variáveis qualitativas foram descritas por meio de porcentagens e as quantitativas expressas em valores médios e desvios-padrão (valores com distribuição normal) ou em valores medianos e percentis 25 e 75 (distribuição não paramétrica). Para a análise de correlação entre as variáveis estudadas, foi empregado o coeficiente de Correlação de *Spearman*. Para as análises referidas acima, foi empregado o pacote estatístico *Sigma Stat for Windows*, versão 3.1 (SPSS; Chicago, IL, EUA). A significância dos resultados foi fornecida ao nível de 5%.

## RESULTADOS

A casuística foi composta de 37 (77%) homens e 11 (23%) mulheres. A faixa etária foi de 39 a 77 anos, sendo a média de 56 anos de idade. Dos 48 pacientes estudados, a maioria (67%) tinha mais de 50 anos. Destes, 25%, 29% e 13% estavam nas quinta, sexta e sétima décadas de vida, respectivamente. O grupo estudado constituiu-se predominantemente de indivíduos da raça branca (98%).

Quanto à distribuição da localização do tumor primário, o acometimento da língua (2/3 anteriores) por neoplasia foi mais frequente e ocorreu em 35,4% dos casos; o câncer de assoalho de boca foi o seguinte mais prevalente (25%); o restante dos pacientes apresentou cânceres na área retromolar (12,5%), palato duro (8,3%), região jugal (2,2%) e palato mole (10,4%). O acometimento dos dois sítios (língua e assoalho bucal) ocorreu em três casos (6,3%). Com relação ao estágio clínico da doença, 48% dos pacientes apresentavam-se em fase inicial (estágios I e II) da doença, enquanto 52%, em fase avançada (estágios III e IV).

As ingestões recentes de energia e proteínas foram  $1.484\pm658$  kcal/dia ( $24\pm10$  kcal/kg/dia) e  $67\pm35$ g/dia ( $1\pm0,5$  g/kg/dia), respectivamente. Ingestão energética abaixo de 1.000 kcal/dia foi verificada em 11 (23%) dos pacientes.

Os valores médios e desvios-padrão ou medianos (percentis 25 e 75) das variáveis antropométricas encontram-se na Tabela 1. Com relação à distribuição da frequência de pacientes quanto aos valores de IMC, foram observados valores de IMC diminuídos, normais e aumentados em 7 (14%), 32 (67%), 9 (19%) dos pacientes estudados, respectivamente. Quanto ao percentual de perda de peso nos últimos seis meses, observou-se perda de peso moderada (entre 5% e 10%) e grave (> que 10%) em 6 (12%) e 9 (19%) pacientes, respectivamente. Perda de peso leve (< que 5%) foi encontrada em 11 (23%), enquanto 22 (46%) pacientes não referiram perda de peso. Quando se comparou a frequência de pacientes com perda de peso moderada a grave (acima de 5%) em relação à gravidade da doença (estadiamento clínico do câncer), foi observado valor significativamente maior ( $P=0,008$ ) nos pacientes com doença avançada (estágios clínicos III e IV) (64%) em relação aos pacientes com doença em fase inicial (estágios clínicos I e II) (22%). Pela ANS, 30 (63%), 14 (29%) e 4 (8%) foram classificados como A=bem

Tabela 1. Valores das variáveis antropométricas de pacientes com cânceres da cavidade oral e da orofaringe<sup>1</sup>

Variáveis	Resultados	
	Homens	Mulheres
P atual, kg	63 ± 12	53 ± 11
P usual, kg	65 (57 – 72)	58 ± 13
% PP	3 (0 – 8)	8 ± 7
Estatutura, m	1,65 ± 0,06	1,54 ± 0,07
IMC, kg/m <sup>2</sup>	23 ± 4	22 ± 4
CB, cm	26 ± 3	25 ± 3
CMB, cm	24 ± 3	21 ± 2
PT, mm	7 (5 – 8)	13 ± 5
PB, mm	4 (3 – 5)	7 ± 3
PSE, mm	13 ± 5	17 ± 8
PSI, mm	11 ± 5	16 ± 8
% de gordura	20 ± 5	32 ± 5
Relação C/Q	0,97 ± 0,08	0,86 (0,83-0,88)

<sup>1</sup>n=48. Os valores são apresentados na forma de médias e desvios-padrão, e medianas e percentis 25 e 75. P=peso; PP=perda de peso; IMC=índice de massa corporal; CB=circunferência do braço; CMB=circunferência muscular do braço; PT=prega cutânea tricipital; PB=prega cutânea bicipital; PSE=prega cutânea subescapular; PSI=prega cutânea suprailíaca; C/Q=cintura-quadril; % de gordura: em relação à somatória das quatro pregas cutâneas (PT,PB,PSE e PSI)

nutrido, B=desnutrido moderado ou suspeita de desnutrição e C=desnutrido grave, respectivamente. Dessa forma, os pacientes com comprometimento nutricional englobaram B+C=18 (37%) pacientes.

Os valores médios de hemoglobina foram de  $11 \pm 2$  g/dL para as mulheres, e  $14 \pm 2$  g/dL para os homens. Quanto ao hematócrito, verificou-se valor médio de  $34 \pm 6$  para as mulheres, e valores medianos de 42 (37-45%) para os homens. Esses valores médios ou medianos apresentaram-se dentro da faixa de normalidade, com exceção das médias de Hb e Ht ligeiramente inferiores nas mulheres. Verificou-se que a Hb e o Ht apresentaram-se abaixo dos valores de referência em 23 (48%) e 22 (46%) pacientes estudados, respectivamente. A mediana dos glóbulos brancos foi 8.100 (7.000-9.700)  $n^\circ/mm^3$ , e a média da contagem total de linfócitos (CTL)  $2.035 \pm 682$   $mm^3$ . Os glóbulos brancos estiveram acima do valor de referência em 8 (17%) pacientes, enquanto que a CTL encontrou-se menor que  $1.500/mm^3$  em 12 (25%) deles. Os valores médios e desvios-padrão ou medianos (percentis 25 e 75) das proteínas séricas e lipídios séricos encontram-se na Tabela 2. Para todas as variáveis relacionadas às proteínas no soro, os valores médios ou medianos estiveram dentro da faixa de normalidade. Ao utilizar os valores de referência, encontraram-se valores diminuídos de albumina, RBP e TTR em 21 (44%), 16 (33%) e 6 (14%) pacientes, respectivamente. Entre as proteínas reagentes de fase aguda, verificaram-se valores aumentados de AGP e PCR em 2 (4%) e 5 (10%), respectivamente. Destes 7 pacientes, um apresentou aumento das duas proteínas (AGP e PCR). Deficiência de vitamina A (retinol sérico  $<70 \mu mol/L$ ) foi verificada em três pacientes. Quanto às variáveis lipídicas, o valor da mediana de HDL colesterol mostrou-se diminuído em relação ao valor normal; individualmente, 38 (79%) pacientes apresentaram resultados abaixo do normal. O LDL-colesterol apresentou-se com valores limítrofes em 5 (10%) e elevados em 4 (8%) pacientes. Com relação ao CT, observaram-se valores limítrofes em 9 (19%) e elevados em 2 (4%) pacientes. Quanto aos triglicérides do soro, 5 (10%), 2 (4%) e 1 (2%) pacientes

mostraram valores limítrofes, elevados e muito elevados, respectivamente.

Na análise univariada, as variáveis significativamente correlacionadas com as concentrações séricas de RBP e TTR foram: PCR sérica, retinol sérico e ingestão proteica (Tabela 3).

Tabela 2. Valores séricos das proteínas e lipídios de pacientes com cânceres da cavidade oral e da orofaringe<sup>1</sup>

Variáveis	Resultados	Valor normal
PT, g/dL	6,0 (5,7-6,3)	6,3-8,2
Alb, g/dL	3,53 $\pm$ 0,59	3,5-5,5
RBP, g/L	0,03 (0,02-0,04)	0,03-0,06
TTR, g/L	0,2 (0,2-0,2)	0,2-0,4
PCR, mg/dL	0,1 (0,1-0,5)	0-1
AGP, mg/dL	64 (56-76)* 72 $\pm$ 17**	40-120 50-130
CT, mg/dL	166 $\pm$ 43	< 200
TG, mg/dL	112 (96-135)	< 150
HDL, mg/dL	31 (26-37)	> 40
LDL, mg/dL	107 $\pm$ 31	< 100
VLDL, mg/dL	22 (19-27)	6-40

<sup>1</sup>n=48; para TTR n=44 e LDL n=47. \*Feminino; \*\*Masculino. Os valores são apresentados na forma de médias e desvios-padrão, e medianas e percentis 25 e 75. PT=proteínas totais; Alb=albumina; RBP=proteína ligadora de retinol; TTR=transretiretina; PCR=proteína-C-reativa; AGP=alfa-1-glicoproteína ácida; CT=colesterol total; TG=triglicerídeos; HDL=lipoproteína de densidade alta; LDL=lipoproteína de densidade baixa e VLDL=lipoproteína de muito baixa densidade. Fonte dos valores de referência: Lipídios=Consenso da Sociedade Brasileira de Cardiologia (III DIRETRIZES, 2001); Proteínas=valores fornecidos pelos Kits utilizados (Labtest Diagnóstica e Dade Behring)

## DISCUSSÃO

No Brasil, avulta a importância do câncer de boca por incluir o câncer de lábio, no qual a exposição à

Tabela 3. Coeficientes de correlação entre os valores das proteínas séricas com indicador de atividade inflamatória (PCR), retinol sérico e ingestão energética e ingestão proteica recentes de pacientes com cânceres da cavidade oral e da orofaringe

Proteínas séricas	PCR sérica	Retinol sérico	Ingestão proteica	Ingestão energética
Albumina	-0,27	0,50 <sup>1</sup>	0,21	0,21
RBP	-0,32 <sup>3</sup>	0,36 <sup>3</sup>	0,35 <sup>3</sup>	0,26
TTR	-0,32 <sup>3</sup>	0,43 <sup>2</sup>	0,30 <sup>3</sup>	0,22

RBP=proteína ligadora de retinol; TTR=transretiretina; PCR=proteína-C-reativa. Coeficientes de correlação de Spearman para os pares de variáveis, exceto para as correlações da albumina sérica com as variáveis retinol sérico e ingestão proteica, em que foi calculada a correlação de Pearson.

<sup>1</sup>P<0,001; <sup>2</sup>P<0,01; <sup>3</sup>P<0,05

radiação ultravioleta atua como fator determinante de risco. Em outras regiões da boca, o câncer acomete principalmente tabagistas e os riscos aumentam quando o tabagista é também alcoolista. Levando-se em conta essas diferenças em relação aos fatores de risco, o câncer de lábio não foi incluído no presente estudo. Neste contexto, constata-se que o acometimento da língua e do assoalho da boca por neoplasias é mais frequente<sup>10</sup>, o que também foi verificado neste estudo. Quanto ao diagnóstico inicial, é comum a presença de doença nos estágios mais avançados<sup>10</sup>. Nos pacientes estudados, observou-se que 52% deles apresentaram lesões avançadas, nos quais o estágio clínico III foi o mais frequente (40%).

O diagnóstico do estado nutricional energético-proteico é comumente realizado por meio de diversos métodos: clínico, antropométrico, dietético e/ou laboratorial. Esses métodos apresentam alcances diagnósticos diferentes<sup>6</sup>. Em se tratando do paciente com CCP, é comum a existência de comprometimento nutricional pela redução da ingestão dietética no momento da procura ao serviço médico<sup>1</sup>. No grupo estudado, a adequação percentual da ingestão energética recente foi apenas em torno de 60% ( $61 \pm 25$ ) segundo a ingestão dietética recomendada (RDA). Por outro lado, o recordatório de 24 horas não mostrou déficit de ingestão proteica, cuja média foi  $1,0 \pm 0,5$  g/kg/dia. Contudo, sabe-se que a deficiente ingestão energética pode desviar o uso da proteína para produção de energia, além de acarretar também menor consumo de outros macros e micronutrientes, causando assim maior risco de deficiências dos mesmos e de desnutrição.

No presente trabalho, o IMC esteve diminuído em poucos pacientes (sete), similarmente ao verificado por Schantz *et al.*<sup>15</sup> Contudo, sabe-se que o IMC reflete a massa corpórea total, e é de valor limitado, por exemplo, em indivíduos com edema. O paciente com câncer pode apresentar aumento de mediadores inflamatórios como as citocinas. Essa situação pode fazer com que ocorra diminuição da massa celular corporal, mas, também, expansão de outro compartimento, como o líquido extracelular<sup>16</sup>. Assim, o peso corpóreo e, conseqüentemente, o IMC podem estar normais, apesar da diminuição da massa celular corporal devido a hipermetabolismo e ao aumento da degradação proteica<sup>16</sup>. Por outro lado, entre os pacientes com valores de IMC na faixa de normalidade ou acima da faixa normal (valores de IMC acima de  $18,5 \text{ kg/m}^2$ ), 14 (34%) apresentavam perda de peso moderada a grave (acima de 5%). Dessa maneira, o paciente pode apresentar valor de IMC atual, ainda na faixa de normalidade, ou mesmo acima da faixa normal, apesar da perda significativa de peso em relação ao seu peso corpóreo anterior. Isso

sugere que esses pacientes também sejam desnutridos. Acresce que 12% dos pacientes estudados apresentaram perda de peso de 10% ou mais durante os seis meses antes da cirurgia, o que inclui esses indivíduos no grupo de risco para complicações pós-operatórias mais graves, como verificado por Van Bokhorst-De Van Der Schueren *et al.*<sup>4</sup>. Com relação à perda de peso no indivíduo com câncer, esta pode estar relacionada à presença da doença em fase avançada<sup>10</sup>. No presente estudo, ao se comparar a frequência dos pacientes com perda de peso (moderada a grave), foi observado valor significativamente maior (64%) nos pacientes com doença avançada que naqueles com doença inicial (22%).

Utilizando a avaliação nutricional subjetiva, no grupo de pacientes estudado, 37% deles apresentaram comprometimento nutricional no pré-operatório. Esse valor foi inferior aos 53% e 64% de DEP detectada, antes mesmo do diagnóstico, por Bertrand *et al.*<sup>5</sup> e Wood *et al.*<sup>17</sup>, respectivamente. As diferenças observadas na proporção de desnutridos dependem dos critérios e indicadores nutricionais e da heterogeneidade dos pacientes estudados quanto à localização do tumor, à gravidade da doença e aos tratamentos impostos (cirurgia, radioterapia e quimioterapia).

Os testes laboratoriais, entre os quais as proteínas de transporte sintetizadas pelo fígado, contribuem para o diagnóstico de desnutrição subclínica. Nos pacientes estudados, verificaram-se concentrações séricas diminuídas de albumina (44%), RBP (33%) e transtiretina (TTR) (14%). Vários fatores afetam as concentrações séricas dessas proteínas. Concentrações sanguíneas de albumina menores que 3,5g/dL sugerem início de desnutrição. Contudo, a hipoalbuminemia pode ser resultado de outras condições, como: presença de resposta de fase aguda (que pode diminuir a síntese, aumentar o catabolismo e/ou aumentar a permeabilidade vascular da albumina), hiper-hidratação, doença hepática (que causa síntese diminuída e/ou ascite), doenças renal e inflamatória intestinal (que levam às perdas urinária ou gastrointestinal)<sup>6</sup>. No presente estudo, não foram identificados quais fatores seriam responsáveis pela diminuição das concentrações séricas de albumina. No exame físico, nenhum paciente apresentou ascite, somente dois apresentaram edema; e nenhum deles tinha outras doenças diagnosticadas que não o câncer da cavidade oral ou da orofaringe. A presença de resposta inflamatória também não foi evidente na maioria dos pacientes estudados; também não foi encontrada correlação significativa da albumina sérica com a PCR ( $r = -0,27$ ). Apesar da ausência de correlação significativa, dos cinco pacientes estudados que tiveram aumento nas concentrações séricas de PCR, três apresentaram valores

séricos diminuídos de albumina ( $\leq 3$  g/dL). Quanto às outras proteínas séricas, concentrações diminuídas de RBP e TTR podem ocorrer em situações em que há aumento das proteínas de fase aguda<sup>6</sup>. Foram também observadas no presente estudo correlações inversas significantes entre as concentrações séricas de PCR com as concentrações séricas de RBP ( $r=-0,321$ ) e TTR ( $r=-0,325$ ). É também descrito que as concentrações sanguíneas de RBP e TTR diminuem com dietas recentes restritas em proteínas e/ou energia<sup>6</sup>. No grupo estudado, observou-se que somente os valores de ingestão proteica recente estiveram significativamente correlacionados com os valores séricos de RBP ( $r=0,35$ ) e TTR ( $r=0,30$ ) (Tabela 3). Por outro lado, as concentrações séricas de RBP podem estar diminuídas por causa da deficiência de vitamina A<sup>6</sup>. A deficiência de vitamina A definida pelas concentrações séricas de retinol menores que  $70 \mu\text{mol/L}$ <sup>14</sup> foi verificada em somente três dos pacientes estudados, dos quais somente um apresentou valores diminuídos de RBP. Cabe nesse item ressaltar a correlação positiva significativa encontrada no grupo estudado entre os valores séricos de retinol com os valores séricos de sua proteína transportadora: RBP ( $r=0,357$ ).

A prevalência e a incidência de anemia no câncer são elevadas; evidências disponíveis sugerem que a anemia afeta adversamente a sobrevida em pacientes com câncer, sendo, entretanto, tratada em apenas cerca de um terço dos pacientes<sup>18</sup>. Utilizando-se o ponto de corte preconizado no *European Cancer Anaemia Survey* (hemoglobina menor que  $12,0$  g/dL)<sup>19</sup>, 15 (31,25%) dos pacientes estudados estavam anêmicos. Esse valor é menor que os valores considerados neste estudo, 23 (48%), de acordo com os valores de referência por sexo. Múltiplos fatores estão envolvidos na anemia relacionada ao câncer<sup>18,20</sup>. No grupo estudado, a anemia não pôde estar relacionada ao tratamento antineoplásico, uma vez que os pacientes não tinham sido submetidos a tratamento prévio. Da mesma forma, a anemia não parece ser devido à ação de citocinas inflamatórias secretadas em consequência do tumor, tendo em vista os valores normais de PCR encontrados na maioria dos pacientes. Possivelmente, outros fatores ligados à doença maligna e às deficiências nutricionais explicam a anemia desses pacientes.

Com relação ao metabolismo lipídico, a diminuição da concentração da fração HDL-colesterol ( $<40$  mg/dL) foi detectada na maioria (79%) dos pacientes estudados. A diminuição isolada do HDL-colesterol foi a alteração predominante, enquanto a hipercolesterolemia isolada foi observada em 8% dos pacientes que mostraram aumento da fração LDL-colesterol e em 4%, aumento do CT. No entanto, valores limítrofes de CT e da fração LDL-colesterol foram encontrados em 19% e 10% dos

pacientes, respectivamente. Assim, as dislipidemias podem representar riscos à saúde cardiovascular desses pacientes, e devem ser consideradas nas terapias clínica e nutricional do paciente com CCP.

O comprometimento da imunidade também foi importante no grupo estudado que seria encaminhado para intervenção cirúrgica. A linfopenia, detectada pela CTL menor que  $1.500/\text{mm}^3$ , foi verificada em 25% dos pacientes. A CTL é indicador integrante da avaliação nutricional; essa contagem tende ao aumento em indivíduos com infecção bacteriana, apesar de seu estado nutricional<sup>10</sup>. Entre os pacientes estudados, a leucocitose ocorreu em 17% deles.

## CONCLUSÃO

Nesta série de casos, foi observado que a desnutrição no pré-operatório é elevada em pacientes com cânceres da cavidade oral e da orofaringe; a porcentagem de perda de peso em relação ao peso corpóreo anterior foi indicador mais apropriado de alterações na composição corporal do que o IMC; entre os indicadores clínicos, antropométricos e laboratoriais proteicos, as prevalências de déficits encontradas foram, em ordem decrescente, as seguintes: hemoglobina (48%), albumina (44%), avaliação nutricional subjetiva (37%), RBP (33%), porcentagem de perda de peso moderada a grave (31%), CTL (25%), TTR (14%) e IMC (14%); a baixa ingestão energética recente encontrada no grupo estudado pode ser um fator que contribui para os problemas nutricionais; a frequência de pacientes com atividade inflamatória foi pequena, de modo que a diminuição das proteínas séricas sugere desnutrição; a RBP e a TTR foram significativamente correlacionadas com a PCR sérica, o retinol sérico e a ingestão proteica.

De acordo com os resultados do presente estudo, puderam-se identificar os indicadores nutricionais mais apropriados para detecção da desnutrição nesses pacientes. Sugere-se que esses indicadores sejam implementados na rotina dos Serviços de Cirurgia de Cabeça e Pescoço para melhorar a qualidade técnico-científica da atenção à saúde. Assim, compreende-se que são necessárias investigações científicas que busquem identificar as práticas assistenciais adotadas pelos profissionais de saúde, a estrutura e a organização da atenção relacionadas à prevenção da DEP em pacientes com CCP.

## AGRADECIMENTOS

Aos cirurgiões Guilherme A. Cestari Filho, Antonio F. Bortolucci, João F. Neto, Afonso do C. Javaroni e

José V. Tagliarini, pelo gentil encaminhamento dos pacientes. Ao Hospital Amaral Carvalho e à Faculdade de Medicina de Botucatu, que viabilizaram a realização deste estudo.

**Declaração de Conflito de Interesses: Nada a Declarar.**

## REFERÊNCIAS

1. Maio R, Tagliarini JV, Burini RC. Implicações nutricionais protéico-energéticas da presença e/ou tratamento dos cânceres de cabeça e pescoço. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2000;66:673-8.
2. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME. Nutritional deterioration in cancer: the role of disease and diet. *Clin Oncol* 2003;15:443-50.
3. Donaldson M, E Bradley PJ. Current management of the nutritional needs of the head and neck cancer patient. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;8:107-12.
4. Van Bokhorst-De Van Der Schueren MA, Van Leeuwen PA, Sauerwein HP, Kuik DJ, Snow GB, Quak JJ. Assessment of malnutrition parameters in head and neck cancer and their relation to postoperative complications. *Head Neck* 1997;19:419-25.
5. Bertrand PC, Piquet M-A, Bordier I, Monnier P, Roulet M. Preoperative nutritional support at home in head and neck cancer patients: from nutritional benefits to the prevention of the alcohol withdrawal syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002;5:435-40.
6. Shenkin A, Cederblad G, Elia M, Isaksson B. Laboratory assessment of protein-energy status. *Clin Chim Acta* 1996;253:S5-9.
7. Kaysen GA. Inflammation: cause of vascular disease and malnutrition in dialysis patients. *Semin Nephrol* 2004;24:431-6.
8. Fujino Y, Ishimura E, Okuno S, Tsuboniwa N, Maekawa K, Izumotani T, et al. C-reactive protein is a significant predictor of decrease in fat mass in hemodialysis patients. *Biomed Pharmacother* 2005;59:264-8.
9. Nakashima J, Kikuchi E, Miyajima A, Nakagawa K, Oya M, Ohigashi T, Murai M. Simple stratification of survival using bone scan and serum C-reactive protein in prostate cancer patients with metastases. *Urol Int* 2008;80:129-33.
10. Maio R. Fatores determinantes da concentração de licopeno no tecido oral neoplásico em pacientes com cânceres da cavidade oral e da orofaringe. [tese]. Botucatu (SP): Universidade Estadual Paulista; 2005.
11. Pinheiro ABV, Lacerda EMA, Benzecry EH, Gomes MCS, Costa VM. Tabela para avaliação do consumo alimentar em medidas caseiras. Rio de Janeiro: Produção independente; 1998.
12. Destky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, Jeejeebhoy KN. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987;11:8-13.
13. Yeum KJ, Booth SL, Sadowski JA, Liu C, Tang G, Krinsky NI, Russel RM. Human plasma carotenoid response to the ingestion of controlled diets high in fruits and vegetables. *Am J Clin Nutr* 1996;64:594-602.
14. IOM (Institute of Medicine). Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. DC: National Academy Press Washington: 2000. [acesso em jun 2008]. Disponível em: <<http://www.nap.edu/openbook>>
15. Schantz SP, Zhang Z-F, Spitz MS, Sum M, Hsu TC. Genetic susceptibility to head and neck cancer: interaction between nutrition and mutagen sensitivity. *Laryngoscope* 1997;107:765-81.
16. Paiva SAR, Campana AO, Okoshi MP, Godoy I. Terapia nutricional como coadjuvante no tratamento do paciente com insuficiência cardíaca. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo* 2004;14:186-96.
17. Wood RM, Lander VL, Mosby EL, Hiatt R. Nutrition and the head and neck patient. *Oral Surg Med Oral. Pathol* 1989;68:391-5.
18. Foubert J. Cancer-related anaemia and fatigue: assessment and treatment. *Nurs Stand* 2006;20:50-7.
19. Ludwig H, Van Belle S, Barret-Lee PG, Bokemeyer C, Gascon P, Kosmidis P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004;40:2293-2306.
20. Silva MPN. Síndrome da anorexia-caquexia em portadores de câncer. *Revista brasileira de cancerologia* 2006;52:59-77.



**Abstract**

This article aimed to characterize patients with oral cavity and oropharynx cancer as to their protein-energy nutritional state and presence of *inflammatory markers*. Thus, a case series was conducted with 48 patients who were consecutively sent to surgery without any previous treatment. Their nutritional state was analyzed using laboratory, anthropometric, dietary and clinical indicators. Inflammatory markers were determined by alpha 1-acid glycoprotein and C-reactive protein. There was weight loss >5% in 31% of the patients within the last six months. The body mass index detected malnutrition in 14% of the patients. The adequacy level of energetic intake was  $61 \pm 25$  according to nutritional recommendations. According to subjective global assessment, 37% of the patients were malnourished. There were low serum concentrations of hemoglobin in 48% of patients, albumin in 44%, retinol-binding protein in 33%, total lymphocyte count in 25%, transthyretin in 14%. On the other hand high concentrations of alpha 1-acid glycoprotein were found in 4% of patients and C-reactive protein in 10%. Laboratory protein indicators (hemoglobin and albumin) and the subjective global assessment showed higher prevalence of nutritional deficit when compared to other indicator studied. The occurrence of patients with systemic inflammatory response was small, thus low serum proteins suggest malnutrition. Among the anthropometric indicators, the percentage of weight loss as to previous body weight seems to be a more appropriate indicator of changes in body composition than the body mass index.

**Key words:** Mouth Neoplasms; Pharyngeal Neoplasms; Head and Neck Neoplasms; Nutrition Assessment; Protein-Energy Malnutrition

**Resumen**

Con el fin de caracterizar pacientes con cánceres de la cavidad oral y orofaringe en cuanto al estado nutricional energético-protéico y a la presencia de actividad inflamatoria, fue realizado un estudio sobre una serie de casos, abarcando 48 pacientes sin tratamiento anterior, encaminados de manera consecutiva para cirugía. El estado nutricional fue evaluado a través de indicadores clínicos, dietéticos, antropométricos y de laboratorios. La actividad inflamatoria fue determinada por medio de alfa-1-glicoproteína ácida y proteína-C-reactiva. Se ha comprobado una pérdida de peso >5% en 31% de los pacientes durante los últimos seis meses. La desnutrición diagnosticada por el índice de masa corporal fue encontrada sólo en 14% de los pacientes. La adecuación porcentual de la ingesta energética fue  $61 \pm 25$ , según las recomendaciones nutricionales. A través de la evaluación nutricional subjetiva, el 37% de los pacientes sufrían de desnutrición. Se encontraron concentraciones séricas disminuidas de hemoglobina en 48%, albúmina en 44% y proteína transportadora de retinol en un 33%. Por otra parte, se observaron concentraciones aumentadas de alfa-1-glicoproteína ácida en 4% y de proteína-C-reactiva en 10% de los pacientes. Los indicadores de laboratorio proteicos (hemoglobina y albúmina), y la evaluación nutricional subjetiva, mostraron una mayor prevalencia de desnutrición en relación con otros indicadores estudiados. La frecuencia de pacientes con actividad inflamatoria fue pequeña, por lo que la disminución de la albúmina y demás proteínas séricas sugiere la malnutrición. Entre los indicadores antropométricos, el porcentaje de pérdida de peso sobre el peso del cuerpo anterior fue el indicador más adecuado de los cambios en la composición corporal, que el índice de masa corporal.

**Palabras clave:** Neoplasias; Neoplasias de la Boca; Neoplasias Faríngeas; Neoplasias de Cabeza y Cuello; Evaluación Nutricional; Desnutrición Proteico-Energética