

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

ANA LÍVIA DE OLIVEIRA

Avaliação nutricional e de atividade inflamatória sistêmica em pacientes com câncer colorretal submetidos a suplementação com simbióticos.

Juiz de Fora

2010

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

ANA LÍVIA DE OLIVEIRA

Avaliação nutricional e de atividade inflamatória sistêmica em pacientes com câncer colorretal submetidos a suplementação com simbióticos.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde, área de concentração em Saúde Brasileira, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Monteiro Aarestrup

**Juiz de Fora
2010**

Oliveira, Ana Lívía de.

Avaliação nutricional e de atividade inflamatória sistêmica em pacientes com câncer colorretal submetidos a suplementação com simbióticos / Ana Lívía de Oliveira. – 2010.

69 f. : il.

Dissertação (Mestrado em Saúde)–Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2010.

1. Nutrição. 2. Câncer. 3. Imunologia. I. Título.

CDU 612.39

ANA LÍVIA DE OLIVEIRA

Avaliação nutricional e de atividade inflamatória sistêmica em pacientes com câncer colorretal submetidos a suplementação com simbióticos.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde, área de concentração em Saúde Brasileira, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Saúde.

Aprovado em 28 de junho de 2010.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Fernando Monteiro Aarestrup - Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Rogério Estevam Faria
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Helvécio Cardoso Corrêa Póvoa
Universidade Federal Fluminense

Prof. Dr. Jô Yoshikuni Osugue
Faculdade de Medicina de Valença

Este trabalho é dedicado a memória do meu pai Rubens Alves de Oliveira, ser iluminado, pelo exemplo de dignidade e humildade frente ao câncer. Espírito sábio e humano que com seu amor incondicional me ensinou o verdadeiro valor da vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao professor **Dr. Fernando Monteiro Aarestrup**, por ter me dado esta oportunidade de aprendizado e pelo exemplo de perfeccionismo e pesquisador e principalmente por ter aceitado a minha insistência em realizar o mestrado.

A **SKL Functional Nutrition**, pelo exemplo de empreendedorismo e originalidade na ciência da Nutrição e por ter doado todas as amostras de Simbiótico para a execução da pesquisa.

Aos meus queridos **pacientes com câncer**, pessoas humildes e corajosas que me ensinaram a crescer como ser humano.

A toda equipe do **hospital ASCOMCER** que me ajudou a concretizar o sonho desta pesquisa.
Ao Amigo **José Lucas** pelo companheirismo e aprendizado durante todo o Trabalho.

A professora **Dra. Darcília Maria Nagen** pelo carinho e atenção que sempre me foi dispensada.

Aos **professores e colegas de mestrado** pela oportunidade de compartilhar conhecimentos.

Ao **Marcelo Mascarenhas** por ter me ajudado com todas as dúvidas quanto a estatística.

A **Secretária Carla**, que conheci na etapa final do meu trabalho e que com paciência e dedicação me ajudou na formatação e me passou tranquilidade quando eu mais precisava.

A **Banca avaliadora** pela disponibilidade e contribuição para a concretização deste trabalho.

Ao meu **esposo Dominique**, pelo seu amor e paciência nos momentos de dificuldade e por ter acreditado no meu sonho desde o início.

A minha **Mãe Maria** pelo exemplo que sempre me deu de Coragem, religiosidade e fé diante as turbulências da vida.

A minha **irmã Demira** pelo exemplo de paciência, humildade e renúncia.

Ao meu **irmão Leandro**, espírito corajoso que mesmo do outro lado da vida é uma estrela que está sempre me iluminando.

Ao meu sobrinho **Allan Rubens**, meu pequeno e grande homem, pela Alegria diante da vida.

A **Tia Perpétua** pela dedicação e carinho por toda família.

Ao amigo **Guilherme** que me ajudou no processo de auto – conhecimento e me encorajou neste momento da minha vida.

A amiga e nutricionista **Arlete** companheira de vida e profissão agradeço pelo ombro amigo e exemplo de profissional ética e humana.

A **Deus**, luz que me ajuda a seguir os meus passos e não desistir nunca.

A Todos aqui citados e os muitos outros que me ajudaram, muito obrigada.

RESUMO

A depleção nutricional é observada em pacientes com câncer colorretal em estado avançado mesmo com mediadas de peso adequadas e esta perda pode estar associada a fatores de comorbidades como: redução da imunidade, aumento de infecções, cicatrização prejudicada e fraqueza muscular. A presença de tumor maligno estimula as respostas metabólicas de fase aguda, com aumento de proteínas positivas, como a proteína-C reativa esta elevação pode simplesmente refletir um processo inflamatório inespecífico secundário a necrose tumoral ou injúria tecidual. Atualmente uma abordagem nutricional utilizada em pacientes com câncer são as dietas imunomoduladoras. O uso de prebióticos e probióticos ou a mistura dos dois os simbióticos estão entre os estudados. O objetivo deste estudo foi Avaliar o estado Nutricional e a Atividade Inflamatória Sistêmica em pacientes com câncer colorretal submetidos a suplementação com suplemento simbiótico. Foi realizado um estudo longitudinal prospectivo com pacientes com câncer colorretal .Foram coletados dados antropométricos e exames de sangue para avaliação da proteína C- reativa (PCR), Hormônio carcionembrionário (CEA), interleucina - 6 (IL6), interleucina 10(IL10) e albumina. Os índices médios da proteína C reativa eram de 11mg/dl no início do estudo, antes da administração do simbiótico, e reduziram para valores menores que 6 mg/dl no final do estudo. Os resultados sugerem que a suplementação com o simbiótico foi benéfica, pois, embora os índices de albumina e CEA se mantiveram os índices de PCR diminuíram ao longo do estudo.

Palavras-chave: Nutrição. Simbióticos. Câncer colorretal. Imunologia. Inflamação.

ABSTRACT

Nutritional depletion, found in patients with advanced colorectal cancer even with adequate weight, may be associated with co-morbidity factors such as: reduction of immunity, increased rate of infections, impaired cicatrization and muscle weakness. The presence of a malignancy stimulates the acute phase metabolic responses, with an increase of positive proteins, such as C-reactive protein, simply reflecting a non-specific inflammatory process secondary to tumor necrosis or tissue injury. Immunomodulating diets have recently been used as a nutritional approach to cancer patients. Prebiotics, probiotics and symbiotics (a mixture of the first two) have been studied. This study assessed the Nutritional Status and Systemic Inflammatory Activity of colorectal patients on symbiotic supplementation. It was a progressive longitudinal study with colorectal cancer patients. Besides anthropometric data, the following blood components were measured: C-reactive protein (CRP), carcino-embryonic antigen (CEA), interleukin-6 (IL6), interleukin-10 (IL10) and albumin. The mean CRP level at baseline, before symbiotic administration, was 11 mg/dl, with a reduction to below 6 mg/dl at the end of the study. The results suggest a beneficial effect of symbiotic supplementation, because although albumin and CEA levels were stable during the study, there was a CRP reduction throughout the study.

Key words: Nutrition. Symbiotics. Colorectal cancer. Immunology. Inflammation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

ESQUEMA 1	Caquexia e emagrecimento induzidos pelo tumor.....	22
QUADRO 1	Classificação do estado nutricional de adultos segundo o IMC.....	25
QUADRO 2	Adequação da prega cutânea tricipital.....	26
QUADRO 3	Adequação da circunferência do braço.....	26
QUADRO 4	Adequação da circunferência muscular do braço.....	26
QUADRO 5	Estado nutricional de acordo com as concentrações de albumina plasmática.....	27
ESQUEMA 2	Mecanismos de atuação dos simbióticos.....	28
QUADRO 6	Caracterização da amostra.....	38
GRÁFICO 1	Variação dos índices de massa corporal de cada paciente para o 1º, 6º e 12º meses analisados.....	39
TABELA 1	Relação entre as classificações do estado nutricional pelo IMC (média anual) e pela adequação da PCT%, CB% e CMB%.....	40
GRÁFICO 2	Diagrama de barras das dosagens da PCR no 1º, 6º e 12º meses de análise.....	41
GRÁFICO 3	Diagrama de barras das dosagens de CEA no 1º, 6º e 12º meses de análise.....	42
GRÁFICO 4	Diagrama de barras das dosagens de Albumina no 1º, 6º e 12º meses de análise.....	43
GRÁFICO 5	Variação nas dosagens do PCR (média anual) em relação os níveis do PCT%, para o grupo de pacientes analisado.....	44
GRÁFICO 6	Variação nas dosagens do CEA (média anual) em relação aos níveis do PCT%, para o grupo de pacientes analisado.....	45

GRÁFICO 7	Relação entre nível do IMC médio anual e o nível de IL 10, por diante..	46
GRÁFICO 8	Relação entre nível do IMC médio anual e o nível de IL6 por paciente...	47
GRÁFICO 9	Relação entre o estado nutricional pela adequação PCT% e o nível de IL 10 por paciente.....	48
GRÁFICO 10	Relação entre o estado nutricional pela adequação PCT% e o nível de IL 6 por paciente.....	49

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BSA	<i>Bovine Serum Albumin</i>
CARS	Compensatory anti response syndrome
CB	Circunferência Muscular do braço
CC	Circunferência de Cintura
CEA	Antígeno carcinoembrionário
Células NK	Células natural killer
CMB	Circunferência muscular do braço
FOS	Frutoologosacarídeos
IGF	Fator de Crescimento Semelhante à Insulina
IL	Interleucina
IMC	Índice de Massa Corporal
INCA	Instituto Nacional do Câncer
NF- κ B	Fator de transcrição
PBS	Phosphate Buffered Saline
PCR	Proteína C-reativa
PCT	Prega cutânea de tríceps
PIF	Indutor de Proteólise
RNA	Ácido ribonucléico
RPM	Rotações por minuto
SAC	Fator síndrome da anorexia-caquexia
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
TAA _s	Antígenos associados a tumores
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	16
2.1	Câncer como problema de Saúde Pública.....	16
2.2	Patogenia do câncer colorretal.....	17
2.3	Resposta inflamatória e nutrição no processo de carcinogênese.....	19
2.4	Avaliação e cuidado nutricional.....	24
2.5	Contribuição da terapia nutricional com suplementos simbólicos na prevenção e tratamento do câncer colorretal.....	27
3	OBJETIVOS.....	33
3.1	Objetivo Geral.....	33
3.2	Objetivos Específicos.....	33
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	34
4.1	Tipo de estudo.....	34
4.2	População.....	34
4.3	Amostra.....	34
4.4	Procedimento.....	34
4.4.1	Avaliação antropométrica.....	34
4.4.2	Avaliação bioquímica/análise sorológica.....	35
4.4.3	Análise estatística.....	37
4.5	Comitê de Ética em Pesquisa.....	37
5	RESULTADOS.....	38
5.1	Caracterização dos pacientes estudados.....	38
5.2	Avaliação nutricional dos pacientes.....	39
5.3	Avaliação bioquímica/sorológica.....	40
5.3.1	Análise da proteína C reativa.....	40
5.3.2	Análise do antígeno carcinoembrionário.....	42
5.4	Análise da albumina.....	43
5.5	Comparação entre as variáveis.....	44
6	DISCUSSÃO.....	50
7	CONCLUSÃO.....	56
	REFERÊNCIAS.....	57

APÊNDICE.....	62
ANEXOS.....	65

1 INTRODUÇÃO

Com o aumento da expectativa de vida da população brasileira, as neoplasias malignas vêm ganhando cada vez maior importância no perfil de mortalidade do país, ocupando o segundo lugar como causa de óbito e configurando-se como um problema de saúde pública (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2003).

O Adenocarcinoma Colorretal possui múltiplas origens, incluindo, desde fatores de risco de natureza hereditária (6%-8% dos casos) e doenças inflamatórias intestinais até fatores adquiridos de grande impacto como a idade, dieta, obesidade e sedentarismo. No tocante à dieta, o alto consumo de calorias, gorduras, carnes vermelhas e o baixo consumo de frutas da estação e hortaliças estão relacionados com o risco de desenvolvimento do câncer colorretal (CERVI, 2005). Entre os fatores ambientais, a dieta contribui com cerca de 35% e acredita-se que a dieta adequada pode prevenir de três a quatro milhões de casos novos de cânceres por ano (GARÓFOLO, 2004).

Dentre os fatores de risco, a obesidade abdominal se destaca, devido ao caráter epidêmico que assume em muitas partes do mundo, sendo hoje uma grande preocupação para a saúde pública (GUNTER *et al.*, 2006). Estudos demonstram que várias populações exibem rápido crescimento da obesidade concomitante ao aumento da incidência do câncer colorretal. Os principais mecanismos responsáveis pela associação entre a obesidade e esta neoplasia maligna compreendem a resistência à insulina, comum em indivíduos obesos (TREVISAN *et al.*, 2001), e à análise da obesidade como uma condição subinflamatória (JOHNSON; LUND, 2007).

Na oncologia, a imunologia tem-se dedicado à pesquisa da resposta imune do hospedeiro contra as células tumorais e dos mecanismos que facilitam a evasão dessas células da vigilância do sistema imunológico. A partir disto, têm sido feitos grandes esforços de pesquisa no desenvolvimento de métodos de modulação do sistema imunológico para reconhecimento e erradicação dos tumores. Falta conhecimento dos efeitos individuais de determinadas alterações nutricionais sobre este ou aquele fenômeno imune. Apesar de diversas observações quanto às relações da imunologia com o estado nutricional, ainda não existe um modelo conclusivo sobre estas interações (WAITZBERG, 2006).

A perda de peso e a desnutrição são os distúrbios nutricionais mais frequentemente observados nos pacientes com câncer (40% a 80%) A desnutrição está associada com a ingestão alimentar diminuída, que é influenciada pelo tumor maligno e substâncias citóxicas

utilizadas no tratamento oncológico, alterações no metabolismo energético dos nutrientes e aumento de perdas nutricionais devido à má absorção, diarreia e vômitos (WONG *et al.*, 2001).

A depleção nutricional pode ser evidenciada pela perda de massa magra. Esta perda pode estar associada a fatores de comorbidades como: redução da imunidade, aumento de infecções, cicatrização prejudicada, fraqueza muscular, pneumonia e morte (KYLE *et al.*, 2004).

Segundo a Sociedade Europeia de Nutrição Parenteral e Enteral (WEIMANN *et al.*, 2006), são considerados pacientes em grave risco nutricional aqueles com pelo menos um dos seguintes critérios: perda de peso > 10% a 15% em 6 meses, IMC < 18,5 kg/m² e albumina sérica < 3mg/dL (na ausência de disfunções hepáticas e renais). Esta avaliação amplia o rastreamento dos pacientes em risco, permitindo que indivíduos com peso normal, com sobrepeso ou obesos, em relação ao IMC, recebam a intervenção nutricional adequada, pois não são considerados pacientes em risco nutricional (MOREIRA *et al.*, 2009).

Paralelamente, pacientes com câncer frequentemente desenvolvem caquexia neoplásica, uma síndrome de perda progressiva de peso e astenia, sendo a causa mais comum de óbito neste grupo. Esta síndrome resulta da redução na absorção de nutrientes, alterações no apetite ou na dieta, mudanças metabólicas induzidas por hormônios e pela ativação do sistema imune, com liberação de citocinas (RAVASCO *et al.*, 2003) A síndrome de anorexia – caquexia ocorre com mais frequência na doença avançada (FEARON; MOSES, 2002).

Nos últimos anos, diferentes abordagens no tratamento nutricional têm sido utilizadas para promover uma alimentação capaz de corrigir os déficits observados em pacientes com câncer: orientação dietética, suplementos orais, nutrição enteral e parenteral. Vem sendo muito difundido na área médica e nutricional o uso de dietas imunomoduladoras, ou seja, ricas em imunonutrientes capazes de modular a função imunológica. Atualmente, a utilização de nutrientes imunomoduladores, associada a nutrientes antioxidantes, com a finalidade de estabilizar o catabolismo e reduzir os danos peroxidativos, tem demonstrado resultados promissores (GARÓFOLO; PETRILLI, 2006). Atualmente o uso de prebióticos e probióticos ou a mistura dos dois. Os simbióticos estão entre os imunomoduladores mais estudados.

Os probióticos foram classicamente conceituados “como um suplemento alimentar, contendo microrganismos vivos, que afetam benéficamente o hospedeiro, melhorando o balanço da microbiota intestinal”. (MACHADO *et al.*, 2001). Entretanto, a definição atual aceita “é que são microrganismos vivos, administrados em concentrações adequadas e que conferem benefícios à saúde do hospedeiro” (SANDERS, 2003). A influência benéfica dos

probióticos sobre a microbiota intestinal humana inclui fatores como efeitos antagônicos, competição e efeitos imunológicos, resultando em um aumento da resistência contra patógenos. Assim, a utilização de culturas bacterianas probióticas estimula a multiplicação de bactérias benéficas, em detrimento da proliferação de bactérias potencialmente prejudiciais, reforçando os mecanismos naturais de defesa do hospedeiro. São compostos por lactobacilos e bifidobactérias (PUUPPONEN –PIMIA *et al.*, 2002).

Prebióticos são componentes alimentares não digeríveis que afetam benéficamente o hospedeiro, estimulando seletivamente a proliferação ou atividade de populações de bactérias desejáveis no cólon. Adicionalmente, podem inibir a multiplicação de patógenos, garantindo benefícios adicionais à saúde do hospedeiro. Esses componentes atuam mais frequentemente no intestino grosso, embora eles possam ter também algum impacto sobre os microrganismos do intestino delgado. São compostos por frutooligossacarídeos e inulina presentes em alimentos como cebola, alcachofra, alho, fibras (MATTILA – SANDHOLM *et al.*, 2002).

Um produto referido como simbiótico é aquele produto no qual um probiótico e um prebiótico estão combinados. A interação entre o probiótico e o prebiótico *in vivo* pode ser favorecida por uma adaptação do probiótico ao substrato prebiótico anterior ao consumo. Isso pode, em alguns casos, resultar em uma vantagem competitiva para o probiótico, se ele for consumido juntamente com o prebiótico. Alternativamente, esse efeito simbiótico pode ser direcionado às diferentes “regiões-alvo” do trato gastrintestinal, os intestinos delgado e grosso. O consumo de probióticos e de prebióticos selecionados apropriadamente pode aumentar os efeitos benéficos de cada um deles, uma vez que o estímulo de cepas probióticas conhecidas leva à escolha dos pares simbióticos substrato-microrganismo ideais (HOLZAPFEL *et al.*, 2002).

Veremos, neste estudo, a utilização de suplemento simbiótico em pacientes com câncer colorretal e sua influência sobre o estado nutricional e na resposta inflamatória.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Câncer como problema de Saúde pública

O processo de globalização levou à integração das economias e das sociedades dos diversos países, desencadeando a redefinição de padrões de vida com padronização das condições de trabalho, nutrição e consumo. Com isso, promoveu alteração na demografia mundial, reduzindo as taxas de mortalidade e natalidade, aumentando a expectativa de vida e envelhecimento populacional. Esse processo determinou modificações nos padrões de saúde-doença, promovendo uma transição epidemiológica caracterizada pela diminuição das taxas de doenças infecciosas e um aumento da taxa de doenças crônico-degenerativas, em especial, o câncer (GUERRA *et al.*, 2005).

Nos países da América Latina, ocorreu uma rápida mudança na condição nutricional, desencadeada pelo processo de industrialização, o que afetou a prevalência do câncer. O Brasil passou a se destacar por ser uma área de importância para monitoramento e controle das tendências na incidência dessa doença. Dentre os fatores determinantes da transição nutricional e do crescente aumento das doenças crônico-degenerativas, em especial, o câncer, destacam-se o abandono de dietas ricas em fibras e grãos, frutas e vegetais, bem como o aumento do consumo de açúcares e gorduras saturadas, caracterizando aumento expressivo da densidade calórica dos alimentos ingeridos (INCA, 2002).

A incidência do câncer colorretal apresenta padrões bastante diferenciados entre as distintas regiões mundiais, o que sugere uma forte influência de fatores locais. Essa distinção pode ser observada de forma semelhante no Brasil, onde as regiões Sul e Sudeste apresentam elevada incidência dessa neoplasia em relação às regiões Norte e Nordeste, possivelmente em consequência de diferenças nos padrões dietéticos e no desenvolvimento socioeconômico (PINHO *et al.*, 2003).

O câncer colorretal configura-se como o terceiro tipo mais comum de câncer no mundo em ambos os sexos e o segundo em países desenvolvidos. Cerca de 9,4%, equivalendo a um milhão de casos novos, de todos os cânceres, são de cólon e reto. Os padrões geográficos são bem similares entre homens e mulheres; porém o câncer de reto é cerca de 20% a 50% maior em homens na maioria das populações. O número de casos novos de câncer de cólon e reto estimado para o Brasil no ano de 2010 é de 13.310 casos em homens e de 14.800 em mulheres. Estes valores correspondem a um risco estimado de 14 casos novos a cada 100 mil homens e 15 para cada 100 mil mulheres. A sobrevivência para esse tipo de

neoplasia é considerada boa, se a doença for diagnosticada em estágio inicial. A sobrevida média global em cinco anos se encontra em torno de 55% nos países desenvolvidos e 40% para países em desenvolvimento. Esse relativo bom prognóstico faz com que o câncer colorretal seja o segundo tipo de câncer mais prevalente em todo o mundo, com aproximadamente 2,4 milhões de pessoas vivas diagnosticadas com essa neoplasia. (INCA, 2010).

2.2 Patogênese do câncer colorretal

A história familiar de câncer de cólon e reto e a predisposição genética ao desenvolvimento de doenças crônicas do intestino (como as poliposes adenomatosas) configuram-se como os mais importantes fatores de risco para o desenvolvimento desse tipo de neoplasia. Além disso, uma dieta baseada em gorduras animais, baixa ingestão de frutas da estação, vegetais e cereais; assim como consumo excessivo de álcool e tabagismo, são fatores de risco para o aparecimento da doença. A idade também é considerada um fator de risco, uma vez que tanto a incidência como a mortalidade elevam-se com o aumento da idade (INCA, 2010).

O processo evolutivo a partir dos pólipos neoplásicos da mucosa colônica caracterizados como adenomas ou carcinomas intramucosos, é considerado um dos aspectos mais característicos do câncer colorretal. A maioria dos adenomas cresce lentamente, mantendo-se benignos por um tempo prolongado até se transformarem em adenocarcinoma, tempo estimado em dez anos (PINHO, 2005).

A mucosa do cólon normal é composta por criptas verticais e paralelas, abaixo das bases das criptas, observa-se a mucosa e, inferior a esta, a submucosa, que é um tecido bem vascularizado conjuntivo, tanto por vasos sanguíneos como pelos linfáticos. As criptas normais possuem atividades proliferativas, subdivididas em zonas proliferativas, sendo que a zona I apresenta células indiferenciadas, sem aspecto característico das células da mucosa, baixa produção de muco, possui mitose frequentemente e ausência de apoptoses, caracterizando uma importante função na proliferação de novas células com ocorrência de mitoses atípicas. A zona II é a região média da cripta, células com padrão histológico típico de colonócitos, com produção de muco, alta atividade proliferativa, ocorrência de mitoses e ausência de apoptoses. A superfície do epitélio do cólon é a parte mais superficial da cripta,

juntamente à luz do lúmen intestinal, com presença de colonócitos típicos, baixa produção de muco, redução da atividade mitótica e ocorrência de apoptose, seguida de descamação para luz intestinal.

O surgimento dos pólipos adenomatosos é efeito de uma alteração da dinâmica proliferativa em relação à mucosa normal, caracterizada por um crescimento da zona proliferativa, originando uma lesão polipoide visível, seguida de perda progressiva do padrão característico da zona II, com substituição dos colonócitos normais por células pouco diferenciadas e com redução da produção de muco e uma redução do número de apoptoses. Com as ocorrências acarretadas, as células se acumulam de forma progressiva na superfície da mucosa colônica. Esse acúmulo por consequência ao desequilíbrio proliferativo vai dar origem a um pólipos (COTTI *et al.*, 2000).

A maioria dos casos diagnosticados dá-se após os 60 anos de idade, porém outros autores relatam que a idade superior a 50 anos já é considerada um marcador de identificação de grupo de risco para aparecimento da doença. É diagnosticada também em população com idade inferior a 40 anos, com incidência entre 2,1% e 14,6%, ressaltando que, em pacientes jovens, também é necessário pesquisar os fatores que estão associados à sua ocorrência. Nesses pacientes, na maioria das vezes, a sintomatologia é rica e está associada muitas vezes ao estadiamento avançado de diagnóstico, diminuindo, assim, a possibilidade de cura, com maior frequência de metástases linfonodais e menor sobrevida do paciente. Isso está relacionado à maior tendência de esses pacientes mais jovens retardarem sua procura à assistência médica e pelo fato de, muitas vezes, o diagnóstico ser ignorado por ser considerado condição clínica de pacientes idosos (CARNEIRO NETO *et al.*, 2006).

No intestino grosso pode ocorrer tanto neoplasias benignas, como os adenomas que são encontrados em até 30% a 40% de pacientes assintomáticos, quanto neoplasias malignas (adenocarcinomas). Os adenocarcinomas representam 70% de todas as neoplasias malignas do trato gastrointestinal (COTTI *et al.*, 2000).

Conclui-se que os adenomas constituem área fértil para transformação maligna sob certas circunstâncias, sendo que apenas uma pequena parcela dessas lesões irá de verdade dar origem às neoplasias malignas, os adenocarcinomas colorretais. Mas, quando surge um tumor maligno na mucosa, este pode disseminar, penetrando nas camadas mais profundas da parede intestinal, alcançando a camada serosa da mucosa, com risco significativo de penetrar na camada peritoneal, acarretando possível produção de tumores metastáticos, metástases ovarianas ou ascite.

As células malignas podem também disseminar-se para os linfonodos e/ou para o fígado, sendo que o padrão da disseminação para os linfonodos ocorre de maneira hierárquica, envolvendo, primeiramente, os adjacentes à parede intestinal e em sentido ao mesentério. O acometimento metastático dos linfonodos regionais de forma isolada é o fator prognóstico mais importante do câncer colorretal. Esse acometimento linfonodal metastático está relacionado a fatores de pior prognóstico, como as doenças avançadas e metástases em órgãos a distância. Estudos recentes demonstraram que a quantidade de linfonodos regionais livres acometidos por metástase está relacionada à maior sobrevida do paciente (PEREIRA *et al.*, 2006).

As rotinas de serviço de oncologia utilizam no diagnóstico e para o seguimento dos pacientes os marcadores biológicos que são componentes celulares, estruturais e bioquímicos, presentes não só em células tumorais como também em células normais, podendo estar associada com a recorrência e diferenças na sobrevida. Seu emprego na avaliação do comportamento clínico das neoplasias constitui importante instrumento auxiliar, posto que as alterações determinantes da progressão de qualquer carcinogênese são resultado de numerosos eventos celulares que ocorrem em nível genético e bioquímico (ROCA *et al.*, 2006).

O marcador utilizado no seguimento dos pacientes com câncer colorretal é o antígeno carcinoembrionário (CEA). Seu valor pré-operatório tem sido associado ao prognóstico. O CEA é uma glicoproteína da superfamília das Imunoglobulinas, que contribui provavelmente para a característica de metastatização destes tumores. (PINHO, 2004).

2.3 Resposta inflamatória e nutrição no processo de carcinogênese

Durante a carcinogênese, um grande número de alterações genéticas ocorre, gerando nas lesões malignas uma série de antígenos associados a tumores (TAAs). Um ponto central na imunologia do câncer é o reconhecimento desses antígenos sob os aspectos da tolerância e ativação da resposta imune. Os TAAs podem ser percebidos como antígenos “próprios” e na ausência de sinais inflamatórios, a resposta imune a estes antígenos pode ser pouco desenvolvida. Contudo, com a progressão dos tumores, eles se diferem dos tecidos normais tanto na composição do arsenal antigênico como no comportamento clínico-biológico.

Do ponto de vista molecular, as células tumorais apresentam instabilidade genética, expressão anormal de fatores de crescimento e citocinas. Nos tecidos normais, observa-se um

genoma e produção de citocinas estáveis. Os tumores apresentam novos antígenos, densidade alterada destes antígenos, potencial para indução de resposta inflamatória, ativando a resposta imune inata e adquirida, e possibilidade de gerar sinais inibitórios. Muitas das vezes, não é necessário o aparecimento de novos antígenos, uma mudança da densidade de proteínas codificadas pode afetar dramaticamente a antigenicidade tumoral. Também, durante a cascata das metástases, há invasão dos tecidos, o que provoca a perda da arquitetura normal e a elaboração de sinais pró- inflamatórios, que pode acarretar a iniciação da resposta imune (DABELSTEEN; GAO, 2005).

As interleucinas regulam a resposta inflamatória e influenciam o padrão de resposta imunológica contra tumores. Dentre elas, as IL-1, IL-6, IL-10, IL-12, IL-17 e IL-23 destacam-se como importante fator de carcinogênese. A IL-6 é uma citocina pleiotrópica, originalmente identificada como fator de diferenciação de linfócitos B, a qual é produzida por uma ampla variedade de células, principalmente monócitos. É uma potente citocina inflamatória de fase aguda, porém está relacionada com a transformação maligna, no crescimento tumoral, nos mecanismos antiapoptóticos e na caquexia associada a tumores (VITA *et al.*, 2001; GALIZIA *et al.*, 2002).

A IL-10 possui efeitos opostos a IL-6, ou seja, tem efeito imunossupressivo e anti-inflamatório. A IL-10 inibe o fator de transcrição NF- κ B e, conseqüentemente, inibe a produção de citocinas pró-inflamatórias, incluindo TNF- α , IL-6 e IL-12. Possui um efeito inibitório no desenvolvimento e na progressão tumoral. Estudos mostram os efeitos da IL-10 sobre a apoptose e a supressão da angiogênese. Entretanto efeitos diretos de IL-10 sobre as células tumorais podem favorecer o crescimento tumoral. Associado ao efeito direto na modulação de células tumorais, IL-10 tem a habilidade de suprimir a resposta imune adquirida (VITA *et al.*, 1999). Níveis séricos elevados, maiores que 5pg/mL, de IL-10 têm sido correlacionados com pior prognóstico em pacientes com câncer (LECH-MARNADA *et al.*, 2006). Esses mecanismos opostos de IL-10 dependem de interações com outras citocinas ou fatores encontrados no microambiente tumoral (KUNDU; SURH, 2008).

As citocinas podem modular a expressão do antígeno tumoral, moléculas de adesão e produção de fatores imunossupressores, podendo, assim, bloquear ou facilitar o crescimento tumoral. Quando ativadas, as citocinas estimulam os hepatócitos a fabricar RNAm para produção de proteínas de fase aguda. A proteína C-reativa é a que se destaca entre as proteínas de fase aguda por apresentar meia-vida plasmática curta (aproximadamente 19h) e a sua concentração plasmática, exclusivamente, relacionada à síntese nesse período.

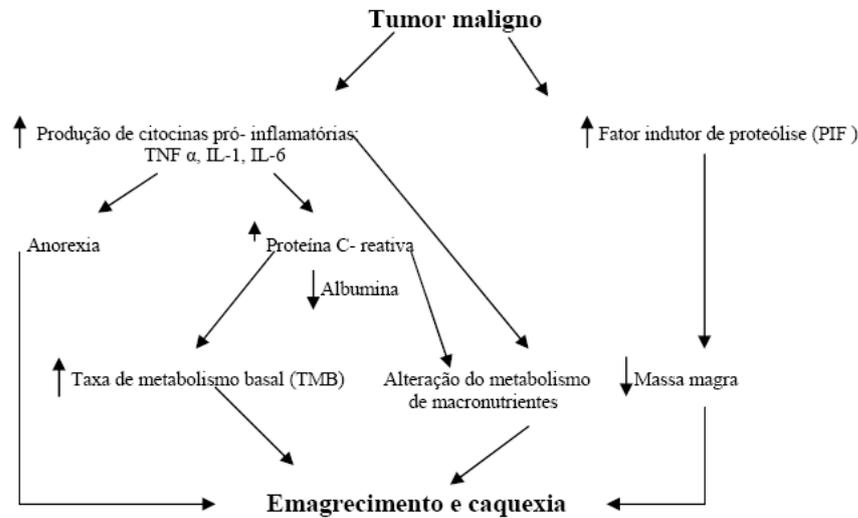
Em certas circunstâncias, a elevação da proteína C-reativa pode simplesmente refletir um processo inflamatório inespecífico, secundário à necrose tumoral ou injúria tecidual. Por outro lado, o desenvolvimento de reposta da proteína C-reativa pode refletir o potencial metastático do tumor. Estudos em pacientes com tumores colorretais indicam que aqueles com níveis séricos de proteína C-reativa elevados têm um pior prognóstico comparados àqueles em que os níveis de proteína C-reativa permanecem baixos.

Além disso, percebe-se uma relação dos níveis elevados da proteína C-reativa com maior frequência de invasão tumoral local, estádios mais avançados e altas taxas de recorrências. Sugerindo que as respostas inflamatórias locais e sistêmicas possuem um importante papel na progressão do tumor colorretal (CANNA et al., 2005; MACMILLAN et al., 1995; NIKITEAS et al., 2005; SILVA, 2006).

A presença do tumor maligno, frequentemente, induz à perda de peso, diminuição de massa muscular e tecido adiposo, que está associada ao aumento na síntese de mediadores imunológicos de resposta pró-inflamatória e produção de fatores que induzem à degradação proteica. Entre eles, os mais importantes são o Fator de Necrose Tumoral (TNF- α), as Interleucinas-1 e 6 (IL1 e IL6) e o Fator Indutor de Proteólise (PIF).

Além da redução do apetite, o TNF- α e as IL1 e IL6 estimulam as respostas metabólicas de fase aguda, com aumento de proteínas positivas, como a proteína-C reativa (PCR), fibrinogênio, α -antitripsina, ceruloplasmina, glicoproteína e haptoglobina, e com redução das proteínas negativas, como albumina, pré-albumina e transferrina. Essa resposta leva a alterações no metabolismo de nutrientes, que se caracterizam pelo aumento dos triglicerídeos circulantes, apesar da maior utilização de ácidos graxos, intolerância à glicose e catabolismo proteico acentuado. Também ocorre aumento na taxa metabólica basal, com consequente aumento no gasto energético. Além disso, o PIF estimula a proteólise, levando à perda de massa muscular. Todas essas alterações são responsáveis pelo quadro de caquexia, presente num elevado percentual de pacientes com câncer (GARÓFOLO; PETRILLI, 2006).
(Esquema 1)

Esquema 1 Caquexia e emagrecimento induzidos pelo tumor



FONTE: ANA LÍVIA,2008

O gasto energético basal de indivíduos caquéticos pode ser normal, aumentado ou diminuído. Assim, os pacientes podem ou não responder à terapia nutricional. Dessa forma, o mais prudente é prevenir o início da caquexia, por meio do controle e intervenção nutricional. Os aspectos nutricionais de pacientes com câncer devem ser sempre avaliados à luz de qualquer possibilidade terapêutica, ainda que seja paliativa. O impacto da invasão e da metástase está diretamente relacionado com o estágio em que a doença se encontra. Na maioria das vezes, predominam a anorexia e o emagrecimento involuntário, levando ao estado de caquexia, a qual está diretamente relacionada à sobrevida reduzida (WAITZBERG, 2006).

A palavra caquexia é derivada dos termos gregos *kakos* (ruim) e *hexix* (condição), sendo uma síndrome complexa e multifatorial, caracterizada por um intenso consumo generalizado dos tecidos corporais, muscular e adiposo, com uma perda progressiva e involuntária do peso, anemia, astenia, balanço nitrogenado negativo, alteração do metabolismo intermediário, incapacidade funcional e imunodepressão, geralmente associadas à anorexia.

É importante destacar que há uma diferença importante entre desnutrição e caquexia do câncer (síndrome de anorexia – caquexia) em que a desnutrição mobiliza gordura, poupando o músculo esquelético, e a caquexia mobiliza igualmente gordura e tecido muscular. A anorexia está associada, inicialmente, ao processo natural da doença ou, mais

tarde, ao crescimento tumoral com liberação de citocinas pró-inflamatórias e presença de metástases. É caracterizada pela perda espontânea e não intencional de apetite, saciedade precoce ou combinação de ambas e pode estar relacionada à náusea e vômito, à própria doença ou a uso de medicamentos. Considerada um dos sintomas mais comuns em cânceres avançados e pouca associação com tumores benignos. Esta ocorre em aproximadamente 40% de pacientes no momento do diagnóstico e em mais de dois terços em pacientes terminais (SILVA, 2006).

As respostas metabólicas derivadas desse tipo de neoplasia e do comportamento individual de cada doente parecem estar intimamente envolvidas com os danos causados pela doença avançada, associadas à diminuição da ingestão alimentar e à anorexia. Por essa intensa relação com a anorexia, o termo síndrome da anorexia-caquexia (SAC) está sendo utilizado cada vez com mais frequência.

A incapacidade de reverter a caquexia neoplásica com oferta calórica adequada nos mostra que essa síndrome não é meramente o resultado de ingestão insuficiente de nutrientes. Os tumores necessitam de grande volume de aminoácidos, glicose e ácidos graxos para multiplicação, causando mudanças importantes no metabolismo do hospedeiro, provocando alterações no metabolismo de proteína, carboidrato e lipídio (WAITSBERG, 2006).

Do ponto de vista clínico, a diminuição da massa proteica e a atrofia esquelética predis põem o indivíduo a um risco no reparo inadequado de feridas, aumentam a susceptibilidade a infecções, levam à fraqueza e à diminuição da capacidade funcional. Sob o ponto de vista bioquímico, a perda de proteína corporal está relacionada ao aumento do nível sérico do PIF, capaz de induzir tanto a degradação como inibir a síntese proteica na musculatura esquelética. O PIF está presente na urina de pacientes caquéticos portadores de tumores gastrointestinais, mas não em pacientes com pouca perda de peso (SILVA, 2006).

A gordura constitui 90% das reservas do indivíduo adulto e a depleção destes estoques é comum na caquexia. A perda de gordura é responsável pela grande parte da perda de peso e está relacionada ao aumento da lipólise, com diminuição da lipogênese e consequente queda da enzima lípase lipoproteica. A diminuição da lípase lipoproteica leva à hiperlipidemia, e o mesmo acontece com a oxidação de triglicérides administrados por via intravenosa que resulta em redução dos estoques de gordura e hiperlipidemia.

A hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, aumento dos ácidos graxos livres e depleção do estoque de gordura são situações observadas em pacientes desnutridos com tumores no trato gastrointestinal. As duas principais alterações do metabolismo de carboidratos associadas ao câncer são *turnover* elevado de glicose e disponibilidade periférica

reduzida, pois a célula cancerosa utiliza de dez a 50 vezes mais em relação a células normais a glicose preferencialmente como substrato energético. Isso indica que a presença do tumor aumenta o consumo de glicose e o esperado seria níveis de glicose reduzidos, mas isso não ocorre, pois o mecanismo está relacionado com níveis aumentados de lactato, resultante da glicólise elevada pelo tumor e aumento na gliconeogênese. O lactato que é metabolizado no fígado é então convertido em glicose (SILVA; WAITZBERG, 2006).

Essas alterações podem se tornar mais pronunciadas com a progressão da doença, contribuindo assim para uma depleção nutricional do paciente, uma vez que são processos de alto gasto energético e resultam em ciclos metabólicos sem relevância.

2.4 Avaliação e cuidado nutricional do paciente oncológico

Propõe-se que a assistência nutricional ao paciente oncológico seja individualizada e compreenda desde a avaliação nutricional, o cálculo das necessidades nutricionais e a terapia nutricional, até o seguimento ambulatorial, com o objetivo de prevenir ou reverter o declínio do estado nutricional, bem como evitar a progressão para um quadro de caquexia, além de melhorar o balanço nitrogenado, reduzir a proteólise e aumentar a resposta imune (DAVIES, 2005; MARIAN, 2005).

Uma detecção precoce das alterações nutricionais no paciente oncológico adulto permite intervenção em momento oportuno. Esta intervenção nutricional inicia-se no primeiro contato do profissional nutricionista com o paciente, através de sua percepção crítica, da história clínica e de instrumentos adequados, que definirão um plano terapêutico ideal (INCA, 2009).

O estado nutricional dos pacientes é usualmente avaliado pela combinação de parâmetros clínicos, antropométricos e laboratoriais. As medidas antropométricas são frequentemente utilizadas na determinação dos compartimentos corporais: tecido adiposo, muscular, ósseo, líquido extracelular.

O peso corpóreo é o parâmetro nutricional mais utilizado na avaliação do paciente. A suspeita da caquexia ocorre diante de uma perda involuntária de 5% em relação ao peso habitual, em um período de seis meses. Uma perda de 10% indica depleção severa e é considerada o parâmetro utilizado para estabelecer o início da síndrome da anorexia-caquexia (SAC). A perda de peso diminui a resposta do paciente ao tratamento quimioterápico e aumenta a toxicidade da droga no organismo. A mensuração do peso corporal possui algumas

limitações, como presença de edema, falência renal, ascite e estado dialítico. (RAVASCO *et al.*, 2002).

Além do peso, a prega cutânea de tríceps (PCT), a circunferência muscular do braço (CMB) e o índice de massa corporal (IMC) são outras medidas antropométricas utilizadas em pacientes oncológicos.

O índice de massa corporal (IMC) = $\text{Peso (kg)} / \text{estatura (m}^2\text{)}$, ou índice de Quelet, é um método simples e de baixo custo, utilizado para estimar tecido adiposo, porém não distingue perdas de massa magra ou gorda. As oscilações do peso corporal decorrentes da doença tornam menos sensíveis ao IMC no acompanhamento da evolução do diagnóstico nutricional, especialmente quando há necessidade de avaliar alterações da composição corporal (ROSA *et al.*, 2008).

Quadro 1 Classificação do estado nutricional de adultos segundo o IMC

IMC (kg/ m²)	Classificação
<16	Magreza grau III
16 a 16,9	Magreza grau II
17 a 18,4	Magreza grau I
18,5 a 24,9	Eutrofia
25 a 29,9	Pré – obeso / sobrepeso
30 a 34,9	Obesidade grau I
35 a 39,9	Obesidade grau II
> ou = 40	Obesidade grau III

FONTE: OMS, 1998

As pregas cutâneas medem a quantidade de tecido adiposo subcutânea, que está intimamente relacionado ao volume de gordura total do organismo. A prega cutânea tricípital (PCT) mensurada em milímetros é a mais utilizada, pois considera que a região do tríceps seja a mais representativa da camada subcutânea de gordura corporal (LOHMAN *et al.*, 1991). Os resultados obtidos são comparados com valores demonstrados em tabelas de percentis, de acordo com Frisancho (FRISANCHO, 1991).

$$\text{Adequação da PCT(\%)} = \frac{\text{PCT obtida} \times 100}{\text{PCT percentil 50}}$$

Quadro 2 Adequação da prega cutânea tricipital

	Desnutrição grave	Desnutrição moderada	Desnutrição leve	Eutrofia	sobrepeso	obesidade
PCT	<70%	70-80%	80-90%	90-110%	110-120%	>120%

Adaptado de BLACBURN, 1997

As circunferências são medidas que podem indicar o estado nutricional e o padrão de gordura corporal. São afetadas pela massa corporal gorda, massa muscular e tamanho ósseo. A circunferência do braço (CB), mensurada em centímetros, representa a soma das áreas constituídas pelo tecido ósseo, muscular e gorduroso do braço. É muito utilizada, pois sua combinação com a dobra cutânea tricipital permite, através de aplicação de fórmula, calcular a circunferência muscular do braço (CMB). $CMB = CB(\text{cm}) - 0,314 \times PCT(\text{mm})$. São medidas utilizadas para diagnosticar alterações da massa muscular corporal total e, assim, o estado nutricional proteico (ROSA *et al.*, 2008). Os resultados obtidos são comparados com valores demonstrados em tabelas de percentis, de acordo com Frisancho (FRISANCHO, 1990)

$$\text{Adequação da CB (\%)} = \frac{\text{CB obtida}(\text{cm}) \times 100}{\text{CB percentil } 50}$$

Quadro 3 Adequação da circunferência do braço

	Desnutrição grave	Desnutrição moderada	Desnutrição leve	Eutrofia	Sobrepeso	Obesidade
CB	<70%	70-80%	80-90%	90-110%	110-120%	>120%

Adaptado de BLACBURN, 1997

$$\text{Adequação da CMB (\%)} = \frac{\text{CMB obtida} \times 100}{\text{CMB percentil } 50}$$

Quadro 4 Adequação da circunferência muscular do braço

	Desnutrição grave	Desnutrição moderada	Desnutrição leve	Eutrofia
CMB	<70%	70-80%	80-90%	90%

Adaptado de BLACBURN, 1997

Os testes laboratoriais mais comuns são a dosagem plasmática de transferrina, proteína transportadora de retinol e creatinina urinária, embora tenham valor limitado em pacientes com câncer, devido ao aspecto crônico da desnutrição. A albumina sérica, na prática clínica, passa a ser o parâmetro mais utilizado, por ser de baixo custo e pela alta acurácia quando não apresenta associada disfunção hepática e/ou renal. A baixa concentração de albumina sérica está associada com o aumento da morbimortalidade em cânceres. (VILLAMAYOR, 2006).

Quadro 5 Estado nutricional de acordo com as concentrações de albumina plasmática

Concentração de albumina (g/dL)	Classificação do estado nutricional
> 3,5	Adequada
3,0 – 3,5	Depleção leve
2,4 – 2,9	Depleção moderada
<2,4	Depleção grave

Adaptado de WALLACH, 2003.

Devido a dificuldades na interpretação desses parâmetros em virtude de alterações fisiológicas, retenção hídrica, aumento da massa tumoral, alterações hormonais devido ao tratamento ou síndromes paraneoplásicas, efeitos do tratamento antineoplásico e da doença sobre o metabolismo e composição corporal, ainda não existe método de avaliação nutricional considerado "padrão ouro".

2.5 Evidencias da terapia nutricional com suplementos simbióticos na prevenção e tratamento do câncer colorretal

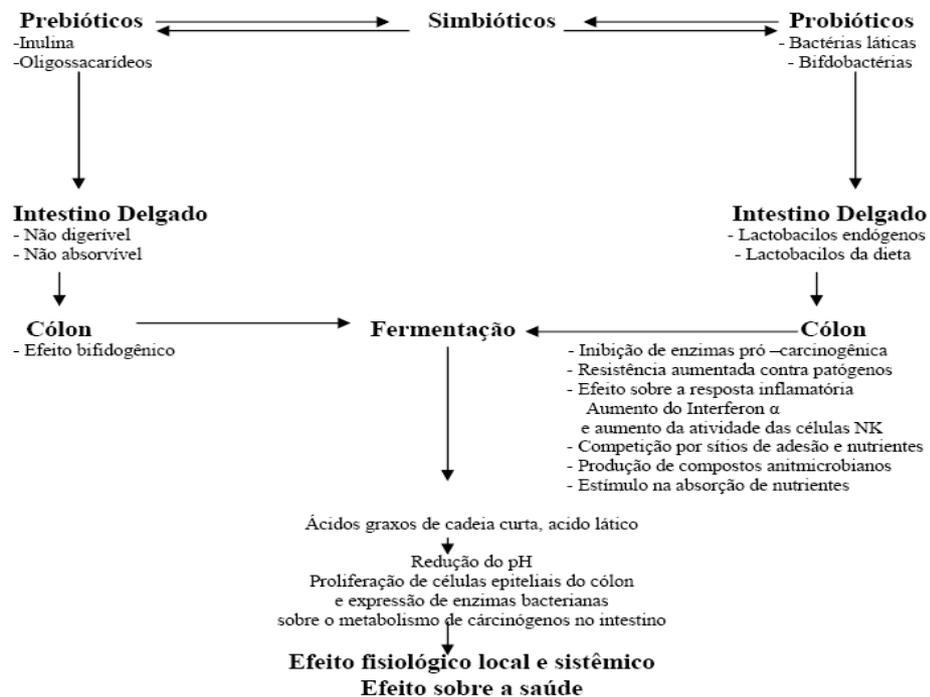
A nutrição tem papel marcante no desenvolvimento e no tratamento do câncer, mas nem sempre entendido ou valorizado. A Ligação entre a Ciência da Nutrição e a Imunologia é muito estreita na Oncologia e, ao mesmo tempo, pouco aprofundada pelos nutricionistas.

Na ótica da Ciência da Nutrição, são utilizados hoje vários nutrientes imunomoduladores para o tratamento do câncer. Estes nutrientes demonstram benefícios farmacológicos em parâmetros inflamatórios e sistema imune, destacando-se como os mais estudados o uso dos ácidos graxos poli-insaturados ômega-3, arginina, glutamina e os

nucleotídeos. Surgem novos grupos de alimentos funcionais, ou seja, aqueles que além de fornecerem a nutrição básica promovem a saúde, os prebióticos e probióticos ou a mistura dos dois. Os simbióticos estão entre os estudados no momento.

O trato gastrintestinal humano é um microecossistema cinético que possibilita o desempenho normal das funções fisiológicas do hospedeiro, a menos que microrganismos prejudiciais e potencialmente patogênicos dominem. Manter um equilíbrio apropriado da microbiota pode ser assegurado por uma suplementação sistemática da dieta com probióticos, prebióticos e simbióticos. Em virtude desse fato, nos últimos anos, o conceito de alimentos funcionais passou a concentrar-se de maneira intensiva nos aditivos alimentares que podem exercer efeito benéfico sobre a composição da microbiota intestinal (SAAD, 2006). Os simbióticos são atualmente os aditivos alimentares que compõem esses alimentos funcionais (Esquema 2).

Esquema 2 Mecanismos de atuação dos simbióticos



FONTE: ANA LÍVIA, 2008

O efeito dos probióticos sobre a resposta imune tem sido bastante estudado. Grande parte das evidências de sistemas *in vitro* e de modelos animais e humanos sugere que os probióticos podem estimular tanto a resposta imune não específica quanto a específica.

Acredita-se que esses efeitos sejam mediados por uma ativação dos macrófagos, por um aumento nos níveis de citocinas, por um aumento da atividade das células destruidoras naturais (NK - “natural killer”) e/ou dos níveis de imunoglobulinas (SAAD, 2006).

Merece destaque o fato de que esses efeitos positivos dos probióticos sobre o sistema imunológico ocorrem sem o desencadeamento de uma resposta inflamatória prejudicial. Entretanto, nem todas as cepas de bactérias lácticas são igualmente efetivas. A resposta imune pode ser aumentada, quando um ou mais probióticos são consumidos concomitantemente e atuam sinergisticamente, como parece ser o caso dos *Lactobacillus* administrados em conjunto com *Bifidobacterium* (SAAD, 2006). As bactérias mais frequentemente utilizadas como suplementos probióticos para alimentos e que são mais comumente estudadas incluem os gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, onde o local de preferência para a colonização intestinal destes gêneros é o cólon (BIELECKA *et al.*, 2002).

A hidrólise enzimática bacteriana pode aumentar a biodisponibilidade de proteínas e de gordura e aumentar a liberação de aminoácidos livres. Além de ácido láctico, ácidos graxos de cadeia curta, como propiônico e butírico, também são produzidos pelas bactérias lácticas. Quando absorvidos, esses ácidos graxos contribuem para o *pool* de energia disponível do hospedeiro e podem proteger contra mudanças patológicas na mucosa do cólon. Além disso, uma concentração mais elevada de ácidos graxos de cadeia curta auxilia na manutenção de um pH apropriado no lúmen do cólon, crucial para a expressão de muitas enzimas bacterianas sobre compostos estranhos e sobre o metabolismo de carcinógenos no intestino. Assim, a produção de ácido butírico por algumas bactérias probióticas neutraliza a atividade de alguns carcinógenos da dieta, como as nitrosaminas, resultantes da atividade metabólica de bactérias comensais em indivíduos que consomem dietas com alto teor de proteínas (SAAD,2006).

O mecanismo através do qual os probióticos poderiam inibir o desenvolvimento de câncer de cólon ainda estão em estudo. Entretanto, vários mecanismos de atuação são sugeridos, incluindo o estímulo da resposta imune do hospedeiro, a ligação e a degradação de compostos com potencial carcinogênico, alterações qualitativas e/ou quantitativas na microbiota intestinal envolvidas na produção de carcinógenos e de promotores (ex: degradação de ácidos biliares), produção de compostos antitumorígenos ou antimutagênicos no cólon, alteração da atividade metabólica da microbiota intestinal, alteração das condições físicoquímicas do cólon e efeitos sobre a fisiologia do hospedeiro (HIRAYAMA, 2000). As bifidobactérias, que colonizam o cólon em detrimento dos enteropatógenos, podem ligar-se ao carcinógeno final, promovendo sua remoção através das fezes.

As propriedades imunomoduladoras dos prebióticos sugerem uma oportunidade para prevenir o desenvolvimento ou progressão de neoplasia, reduzindo inflamação, aumentando a função imune, reduzindo a síntese de enzimas pró-carcinogênicas. Porém, há poucos dados epidemiológicos relativos aos efeitos de anticâncer específicos dos prebióticos sobre a microbiota colônica em humanos (RAFTER, 2003).

As substâncias prebióticas identificadas atualmente são os carboidratos não digeríveis, caracterizados pela lactulose, inulina e diversos oligossacarídeos como os frutooligosacarídeos (FOS), que fornecem os tipos de carboidratos que as bactérias benéficas do cólon podem fermentar. As principais fontes utilizadas na indústria alimentícia são a chicória e a alcachofra. Exemplos de prebióticos são: frutooligosacarídeos (FOS) e a inulina. Os FOS são obtidos a partir da hidrólise da inulina. Os FOS estão presentes em alimentos de origem vegetal, como cebola, alho, tomate, banana, cevada, aveia, trigo e mel. A inulina é um polímero de glicose, extraído principalmente da raiz da chicória, é encontrada também no alho, cebola, aspargos e alcachofra.

Estudos com ratos demonstraram que a administração de prebióticos (oligofrutose e inulina) na dieta suprimiu significativamente o número de focos de criptas aberrantes no cólon, quando comparado à dieta controle. Essa inibição era mais pronunciada em ratos alimentados com inulina do que naqueles que recebiam oligofrutose. O papel desempenhado pela inulina e a oligofrutose na redução da formação das criptas aberrantes, um marcador pré-neoplásico precoce do potencial maligno no processo de carcinogênese do cólon, sugere que elas têm potencial para suprimir a carcinogênese no cólon. Essa prevenção provavelmente ocorre através da modificação da microbiota colônica (MACFARLANE *et al.*, 2008).

Os dados experimentais são promissores, demonstrando uma habilidade dos prebióticos para reduzir os números de focos de cripta aberrantes pré-cancerosos em dez dos 11 estudos animais listados atualmente. Porém, traduzir estes resultados em tentativas clínicas humanas em retardar ou prevenir o crescimento de tumor, diretamente ou indiretamente, é um desafio para o futuro. Um mecanismo pressuposto de ação e os dados experimentais sugerem, provavelmente, que a combinação de prebióticos com probióticos pode prover proteção contra o desenvolvimento ou recorrência de câncer (RAFTER, 2007).

Produtos importantes formados pela fermentação de prebióticos são os ácidos graxos de cadeia curta. Destes, butirato e propionato inibem o crescimento no cólon de células cancerosas, causam apoptose, reduzem metástase e protegem de carcinógenos genotóxicos, aumentando a expressão de enzimas envolvidas em desintoxicação.

Vários estudos informaram a redução de lesões pré-neoplásicas quimicamente induzidas ou tumores de cólon em roedores tratados com inulina. O estudo de intervenção humana (Projeto SYNCAN) buscou prover a evidência experimental para redução de risco através do uso de inulina em humanos. Para um grupo de pessoas polipctomizadas, com risco alto para câncer de cólon, e outro com câncer de cólon depois de ressecção curativa foi determinada uma preparação de suplemento simbiótico. Havia efeitos funcionais claros do simbiótico porque numerosos marcadores diferentes para risco de câncer eram favoravelmente alterados. Em conclusão, há evidência experimental considerável que a inulina modula parâmetros de risco para câncer de cólon, em animais, e há uma tentativa de intervenção humana.

Em um estudo clínico duplo – cego randomizado, com o objetivo de verificar se um suplemento simbiótico reduziria o risco de câncer de cólon em 43 pacientes que retiraram pólipos e 37 pacientes com câncer de cólon, Rafter e colaboradores avaliaram amostras fecais, sanguíneas e biópsias, antes e depois da suplementação com simbióticos. Os autores observaram que a intervenção resultou em mudanças significativas na flora fecal: *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* aumentaram e *perfringens* de *Clostridium* diminuíram. Houve uma redução da capacidade de a água fecal induzir necrose em células colônicas e melhorar a função da barreira epitelial em pacientes polipctomizados. A análise de biópsias do cólon indicou uma exposição diminuída a genotoxinas nos pacientes polipctomizados ao término da intervenção. O consumo do simbiótico preveniu secreção aumentada de interleucina- 2 através de células mononucleares de sangue periférico de pacientes polipctomizados e aumentou a produção de inteferon α nos pacientes com câncer. Os pesquisadores chegaram à conclusão de que vários biomarcadores de câncer colorretal podem ser alterados favoravelmente com a suplementação com simbióticos (RAFTER, 2007).

Um estudo experimental avaliou o efeito de suplemento simbiótico na prevenção contra o câncer colorretal. Os animais eram divididos em seis grupos iguais, com dietas semipurificadas alimentados durante 30 semanas. Eram induzidos por duas injeções semanais de azoximetano (15 mg. / kg). Os grupos experimentais eram alimentados como se segue: só com fibra dietética ou só com *Bifidobacterium lactis* ou com a junção dos dois. Animais alimentados com fibra em combinação com B.lactis mostraram incidência significativamente baixa e multiplicidade de neoplasma colônicos ($P < 0.01$) por $> 50\%$ comparados com o grupo de controle. A combinação de simbiótico protegeu significativamente contra o desenvolvimento de câncer colorretal dentro do modelo experimental. A Combinação do

simbiótico parece ser uma estratégia preventiva superior à de probiótico isolado (LE LEU *et al.*, 2010).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Verificar a influência do suplemento alimentar simbiótico LACTOFOS® (6g/dia) sobre o estado nutricional e atividade inflamatória em pacientes com câncer colorretal.

3.2 Objetivos específicos

- 1 - Avaliação do estado nutricional dos pacientes através de medidas de peso, IMC, PCT, CB, CMB para verificar composição corporal de tecido adiposo e massa muscular
- 2 Verificar os níveis séricos de Proteína C-reativa ultrasensível, IL6 e IL10 , para avaliar a resposta inflamatória
- 3 Verificar os níveis de CEA , para analisar a progressão da carcinogênese e o seu comportamento clínico .
- 4 Verificar os níveis séricos de albumina para avaliar o estado nutricional dos pacientes

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo: Longitudinal prospectivo

4.2 População: Pacientes recrutados no Hospital Maria José Baeta Reis - ASCOMCER na cidade de Juiz de Fora-MG, no período de maio de 2008 a maio de 2009.

Crítérios de inclusão: Pacientes ambulatoriais, com o diagnóstico de adenocarcinoma colorretal, com idade igual ou superior a 18 anos, de ambos os sexos, classificados no estágio clínico de I a IV segundo atual classificação TNM da American Joint Committee on Cancer (AJCC) e da International Union Against Cancer (UICC) – (ANEXO 1) e somente aqueles que assinarem o termo de consentimento livre e esclarecidos (APÊNDICE 1). O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora – MG sob o número 391/2007.

Crítério de exclusão: Pacientes com doenças inflamatórias, incluindo infecções e doença do colágeno, assim como tumores em outros órgãos. Pacientes em uso de anti-inflamatórios e antibióticos por qualquer motivo.

4.3 Amostra: Nove pacientes portadores de câncer colorretal que foram submetidos a cirurgia oncológica e ao uso de LACTOFOS® (6g/dia) – (ANEXO 2)

4.4 Procedimento: Todos os pacientes foram submetidos a avaliação do estado nutricional e subsequente, análise sorológica. A cada três meses, os indivíduos recebiam sachês para uso diário com os suplementos simbióticos e eram submetidos a avaliação antropométrica e bioquímica.

4.4.1 Avaliação antropométrica

A avaliação nutricional dos pacientes de ambos os grupos constará de parâmetros clínicos e físicos, dietéticos, sociais, antropométricos e laboratoriais. O diagnóstico nutricional permite a classificação do estado nutricional e a obtenção das necessidades nutricionais dos pacientes que foram submetidos a avaliação antropométrica, por meio do

peso e altura, e classificados pelo Índice de Massa Corporal (IMC) segundo WHO (1995) Circunferência Muscular do Braço (CB), Circunferência Muscular Braquial (CMB), pelos critérios de Blackburn et al.(1977). Todas essas aferições foram realizadas pela própria pesquisadora a fim de minimizar erros.

- **Peso e estatura**

O peso corporal do paciente foi aferido de três em três meses, utilizando-se uma balança calibrada Filizola®, com capacidade de 150 kg e precisão de 100 g, estando o paciente em pé, no centro da base da balança, descalço e com roupas leves. Para aferição da altura, foi utilizado o estadiômetro afixado à balança, posicionando o indivíduo em pé, descalço, com os calcanhares juntos, costas retas e os braços estendidos ao lado do corpo.

- **Circunferência do braço (CB) e prega cutânea Tricipital (PCT)**

A CB foi obtida de três em três meses por fita métrica de fibra de vidro inextensível, em centímetros com precisão de milímetros através das técnicas de medição propostas por Lohman et al.(1991), utilizando-se a média de três aferições e a PCT foi obtida com adipômetro da marca Sanny®.

4.4.2 Avaliação bioquímica / análise sorológica

Em todos os pacientes, foram realizadas coletas de amostras de sangue. As amostras foram centrifugadas a 2500 rotações por minuto (RPM) durante 10 minutos (centrifuga CELM COMBATE) a fim de separar o soro (material do estudo) dos elementos figurados (glóbulos vermelhos, brancos e plaquetas). Uma parte do soro foi imediatamente utilizada para dosar o nível de proteína C-reativa, e a outra parte foi armazenada a - 20°C até a análise de interleucina-10. Todas as amostras foram adequadamente registradas por meio das iniciais do paciente e data da coleta.

Em relação aos parâmetros bioquímicos, foram utilizadas as dosagens séricas de albumina (Valor Referência - VR: 3,5 a 5,2 g/dL) e do CEA praticadas na rotina do serviço de oncologia e dosadas no laboratório do Hospital Maria José Baeta Reis – ASCOMCER, no período de três em três meses.

- **Dosagem de Proteína C-Reativa ultrasensível**

A análise foi realizada no laboratório do Hospital Maria José Baeta Reis, no período de três em três meses, a partir de amostras estáveis a 2°C a 8°C. A dosagem foi realizada imediatamente após a coleta do sangue. Amostras lipêmicas e hemolizadas foram descartadas. Valores acima de 10mg/L foram indicativos de presença de atividade inflamatória (CROZIER *et al.*, 2007). Método: As partículas de látex recobertas com anticorpos anti-PCR humano do Kit BioTécnica (Minas Gerais) foram aglutinados pela PCR presente na amostra. A proteína C-Reativa (PCR) sérica provoca uma aglutinação das partículas de látex recobertas com anticorpos anti-PCR. A aglutinação das partículas de látex é proporcional à concentração de PCR que foi quantificada por turbidimetria pelo aparelho Cobas Mira S / Plus da Roche. Limite inferior de detecção foi menor que 0,3mg/L.

- **Dosagem de IL6 e IL-10 pelo método de ELISA**

Foram dosadas, no final do estudo, IL6 e IL10. Placas de ELISA (Ensaio imunossorbente ligado à enzima) foram sensibilizadas com um primeiro anticorpo, 1µg/mL de anticorpo anti-hIL-10 (PeProtech Inc, New Jersey), diluídos em PBS (*Phosphate Buffered Saline*), incubadas durante 12 horas à temperatura ambiente. Após este período, as placas foram lavadas quatro vezes, usando 300µL de 0,05% Tween-20 em PBS em cada poço. Em seguida, foram adicionados 300µL de 1% BSA (*Bovine Serum Albumin*) em PBS em cada poço, incubados por uma hora em temperatura ambiente. Após este período, as placas foram aspiradas e lavadas quatro vezes, usando 300µL de 0,05% Tween-20 em PBS em cada poço e, em seguida, adicionados 100µL em cada poço, em triplicata, os padrões de IL-10 (3ng/ml) (PeProtech Inc, New Jersey) e as amostras de soro dos pacientes.

As placas foram então incubadas por mais 2 horas à temperatura ambiente. Terminada a incubação, as placas foram lavadas quatro vezes, usando 300µL de 0,05% Tween-20 em PBS em cada poço e o segundo anticorpo biotinizados (anti-hIL-10 0,5g/ml) (PeProtech Inc, New Jersey) foi adicionado e incubado por mais 2 horas à temperatura ambiente. A seguir, mais quatro lavagens, usando 300µL de 0,05% Tween-20 em PBS em cada poço, foram feitas e adicionado o conjugado enzimático constituído do complexo streptoavidina-peroxidase, na diluição de 1/2.000 (PeProtech Inc, New Jersey), seguida de incubação por mais 30 minutos em temperatura ambiente. Após este período, a reação foi

revelada pela adição do substrato, contendo Tampão Citrato (pH 5,5) com ABTS. A reação foi bloqueada com ácido sulfúrico 4N e a leitura feita em leitor de ELISA (SPECTRAMAX 190, *Molecular Devices*) a 450 nm. As amostras foram quantificadas por comparação com as curvas padrões de IL6 e IL-10. Os limites de detecção do método variaram de 47 a 3.000 pg/mL.

4.4.3 Análise estatística

A análise dos dados foi realizada por meio de técnicas de estatística descritiva e inferencial, por isso não é possível inferir (ampliar para população além da amostra) os resultados a partir do que foi verificado, uma vez que esta amostra não apresenta características probabilísticas que permitam este tipo de análise.

Podemos justificar a ausência de critérios probabilísticos em função do limitado número de voluntários para o desenvolvimento desta pesquisa, além de eventualidades como o não comparecimento das pessoas selecionadas nos períodos de avaliação, a ocorrência de óbitos durante o levantamento, entre outros casos.

Para a construção deste estudo, nas etapas de análise estatística e elaboração de gráficos e tabelas, foram utilizados o software SPSS® (Statistical Packed for Social Sciences) versão 13 e o aplicativo Microsoft Excel® versão 2007.

4.5 Comitê de Ética em Pesquisa

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora, com o parecer de número 391/2007, protocolo CEP-UFJF.

5 RESULTADOS

Os resultados deste estudo foram obtidos por meio da análise de nove pacientes portadores de câncer colorretal, avaliados no ambulatório do Hospital Maria Baeta Reis da cidade de Juiz de Fora - MG, no período entre maio de 2008 e maio de 2009. Todos os pacientes foram avaliados de três em três meses, no período de um ano.

5.1 Caracterização dos pacientes estudados

Foram entrevistados para participar deste trabalho 28 pacientes. Foram 19 abandonos no estudo tendo em vista as seguintes razões: óbito (cinco), falta de aderência ao tratamento (seis), razões pessoais (oito).

A tabela 6 apresenta a caracterização do grupo estudado. A amostra resultante foi constituída de nove pacientes com idades variando de 40 a 80 anos. A maioria do grupo estudado encontrava-se na faixa etária de 50 a 60 anos (sete pacientes). Em relação ao estadiamento, não havia nenhum paciente no estágio I; estádios II e III, quatro pacientes e, no estágio IV, um paciente.

Quadro 6 Caracterização da amostra

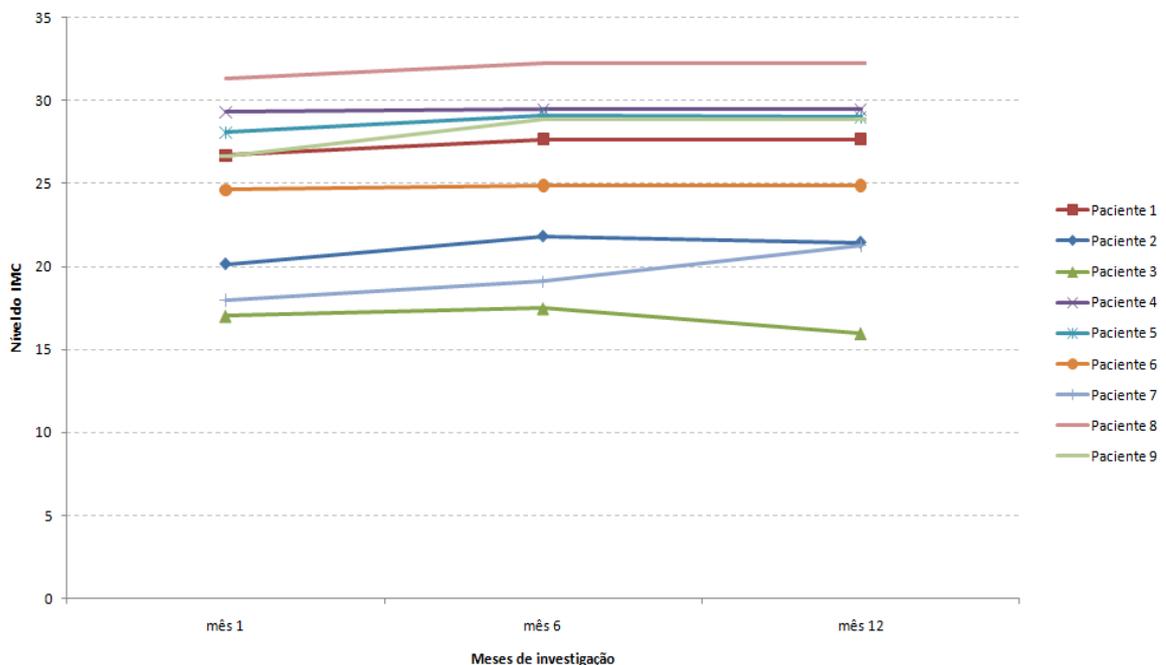
<u>Variável</u>	<u>Pacientes (n=9)</u>
<u>Sexo</u>	
Feminino	3
Masculino	6
<u>Faixa etária</u>	
>40 a ≤ 50	1
>50 a ≤ 60	6
> 60 a ≤ 70	1
> 70 a ≤ 80	1
<u>Estadiamento</u>	
I	0
II	4
III	4
IV	1

FONTE: ANA LÍVIA, 2009

5.2 Avaliação nutricional dos pacientes

O índice de massa corporal (IMC) é a medida de avaliação nutricional mais utilizada nos centros de oncologia para a verificação do estado nutricional dos pacientes com câncer colorretal. São apresentadas no gráfico 1 as variações de IMC para os pacientes a cada seis meses. Foi observado predominância de pacientes classificados pelo IMC com valores $>25\text{m/Kg}^2$ (cinco pacientes)

Gráfico 1 Variação dos IMCs de cada paciente para o 1º, 6º e 12º meses analisados



FONTE: ANA LÍVIA, 2009

No gráfico 1 (diagrama de linhas que demonstra a variação do índice de massa corporal para cada paciente no 1º, 6º e 12º meses), com os resultados expressos pelo IMC (m/Kg^2), cinco pacientes apresentaram durante o estudo IMC $>25\text{m/Kg}^2$ para os meses observados no gráfico, sendo caracterizados como sobrepeso, o que demonstra o perfil clássico de sobrepeso dos pacientes com câncer colorretal. No entanto, observa-se que o paciente 7 apresentou, durante todo o estudo, estado nutricional de magreza pelo IMC, e o paciente 8 iniciou o estudo com estado nutricional de magreza e terminou em estado nutricional de eutrofia.

A tabela 1 demonstra a relação entre a classificação nutricional dos pacientes pelo IMC e pela adequação da PCT%, CB% e CMB% entre os sexos. Entre as três mulheres, foi

observado que uma delas, embora fosse classificada como obesa grau 1 pelo IMC, era classificada como desnutrida moderada pelas medidas de adequação PCT%, CB% e CMB%, evidenciando o início de quadro de caquexia. Entre os seis homens observados, um era eutrófico pelo IMC e desnutrido leve pelas medidas de adequação PCT%, CB% e CMB%. Um paciente era considerado como sobrepeso pelo IMC e desnutrido pelas medidas de adequação PCT%, CB% e CMB%, o que evidencia, assim como no grupo feminino, início de quadro de perda de massa muscular e tecido adiposo.

A avaliação pelas circunferências e dobras cutâneas demonstra que o IMC não é o único padrão para a avaliação nutricional dos pacientes com câncer colorretal e que pode superestimar o estado nutricional de alguns pacientes que estão desenvolvendo quadro de perda de massa muscular e tecido adiposo típico de quadro de caquexia neoplásica.

Tabela 1 Relação entre as classificações do estado nutricional pelo IMC (média anual) e pela adequação da PCT%, CB% e CMB%

Sexo	Classificação nutricional pelo IMC	Classificação nutricional pela PCT%,CB% e CMB%	N. de casos observados	Porcentagem
Mulher	Magreza I	Desnutrição leve	1	11%
	Eutrofia	Desnutrição leve	1	11%
	Obesidade grau I	Desnutrição moderada	1	11%
Homem	Eutrofia	Desnutrição leve	1	11%
		Eutrofia	2	22%
	Pré-obeso	Desnutrição leve	1	11%
		Eutrofia	1	11%
		Obesidade	1	11%
Total			9	100%

FONTE: ANA LÍVIA, 2009

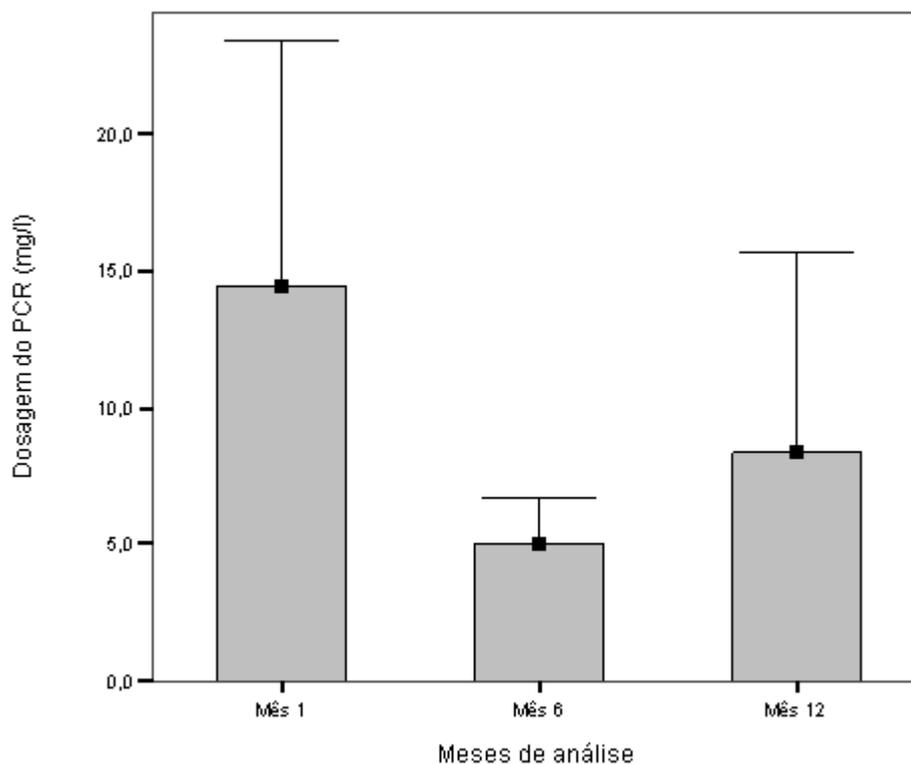
5.3 Avaliação bioquímica/ sorológica

5.3.1 Análise da proteína C reativa

O gráfico 2 demonstra as dosagens de proteína C reativa no 1º, 6º e 12º meses de análise. Observa-se diferença das médias e intervalos de confiança nos meses analisados, ocorrendo diminuição significativa do primeiro mês para os meses sexto e décimo segundo.

No primeiro mês, a média era de 14,7 mg/L; no sexto mês, era de 5,0mg/ L e, no décimo segundo mês, era de 8,3mg/ L.

Gráfico 2 Diagrama de barras da PCR no 1º, 6º e 12º meses de análise



Fonte: Dados coletados pela autora.

FONTE: ANA LÍVIA, 2009

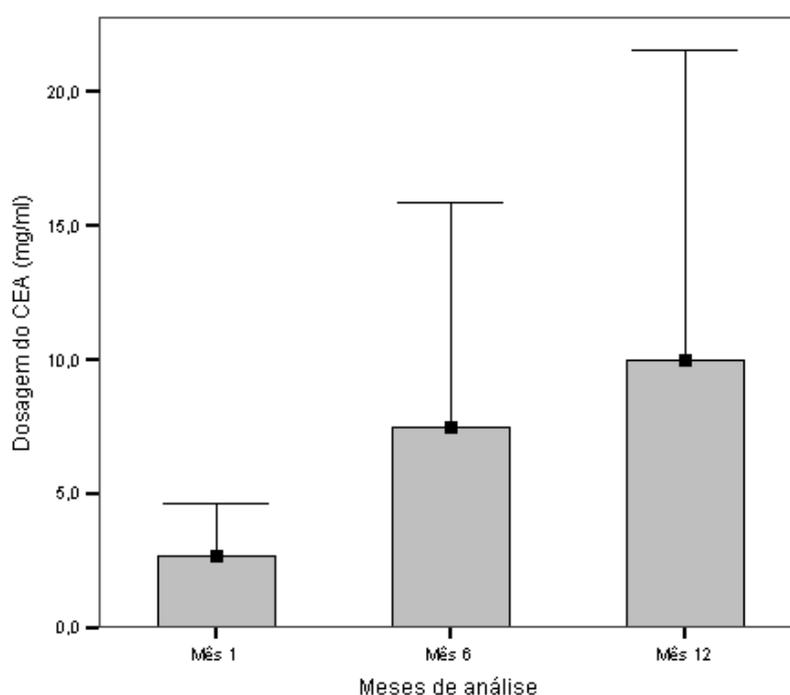
No gráfico 2, o diagrama de barras demonstra a média do PCR 1º, 6º e 12º meses de análise. Além desta informação, o diagrama apresenta a margem superior para o intervalo de confiança dos dados ao nível de confiança de 95%. A partir dos dados, pode-se observar que tanto as médias e como as margens superiores do intervalo de confiança apresentaram decréscimo dos níveis de PCR do primeiro mês para décimo segundo mês. Tendo sido o sexto mês o que apresentou os menores valores para a PCR. No primeiro mês, os pacientes não faziam uso do suplemento e existia uma variação grande nos níveis da proteína. No sexto mês, observa-se que todos os pacientes apresentaram valores de PCR com menor dispersão. No mês décimo segundo mês, houve aumento na média e dispersão nos valores de PCR se comparada ao sexto mês, porém, em comparação ao primeiro mês de análise, observa-se que a média, dispersão e o valor máximo do intervalo de confiança são menores do que no primeiro

mês analisado. Os dados acima sugerem o benefício do uso do suplemento simbiótico na diminuição da PCR.

5.3.2 Análise do antígeno carcinoembrionário

O gráfico 3 demonstra as dosagens do CEA no 1º, 6º e 12º mês de análise. O CEA é o marcador de carga tumoral utilizado em pacientes com câncer colorretal. Observa-se que tanto a média quanto as margens superiores do intervalo de confiança aumentaram do 1º ao 12º mês.

Gráfico 3 - Diagrama de barras das dosagens de CEA no 1º, 6º e 12º meses de análise



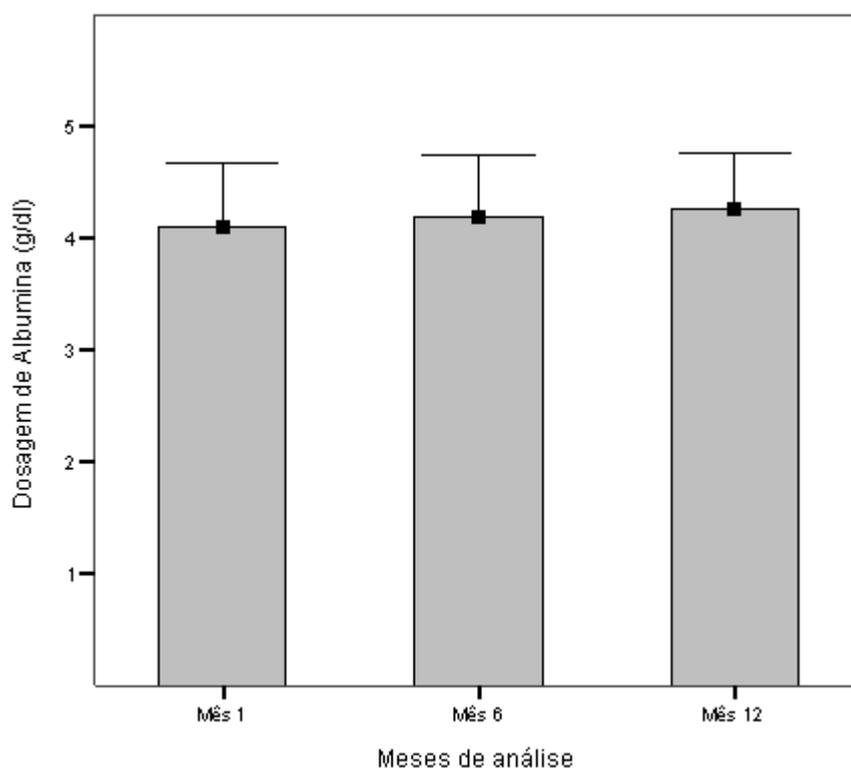
FONTE: ANA LÍVIA, 2009

No gráfico 3 (diagrama de barras dos níveis séricos do CEA no 1º, 6º e 12º meses de análise), os níveis séricos de CEA aumentaram desde o 1º até o 12º mês de estudo. No 1º mês, a média era de 3ng/mL com pequena dispersão na margem superior do intervalo de confiança. Observa-se que, no 12º mês, a média era de 10,1 ng/mL e a margem superior do intervalo de confiança possuía grande dispersão. Pelo exposto no quadro, percebe-se que o suplemento simbiótico não influenciou a carga tumoral.

5.4 Análise da albumina

O gráfico 4 demonstra as dosagens de albumina no 1º, 6º e 12º meses. Um dado observado é que os valores da albumina estiveram acima de 3,5 mg/L após a suplementação com o simbiótico em todo o estudo.

Gráfico 4- Diagrama de barras das dosagens de Albumina no 1º, 6º e 12º meses de análise



Fonte: Dados coletados pela autora.

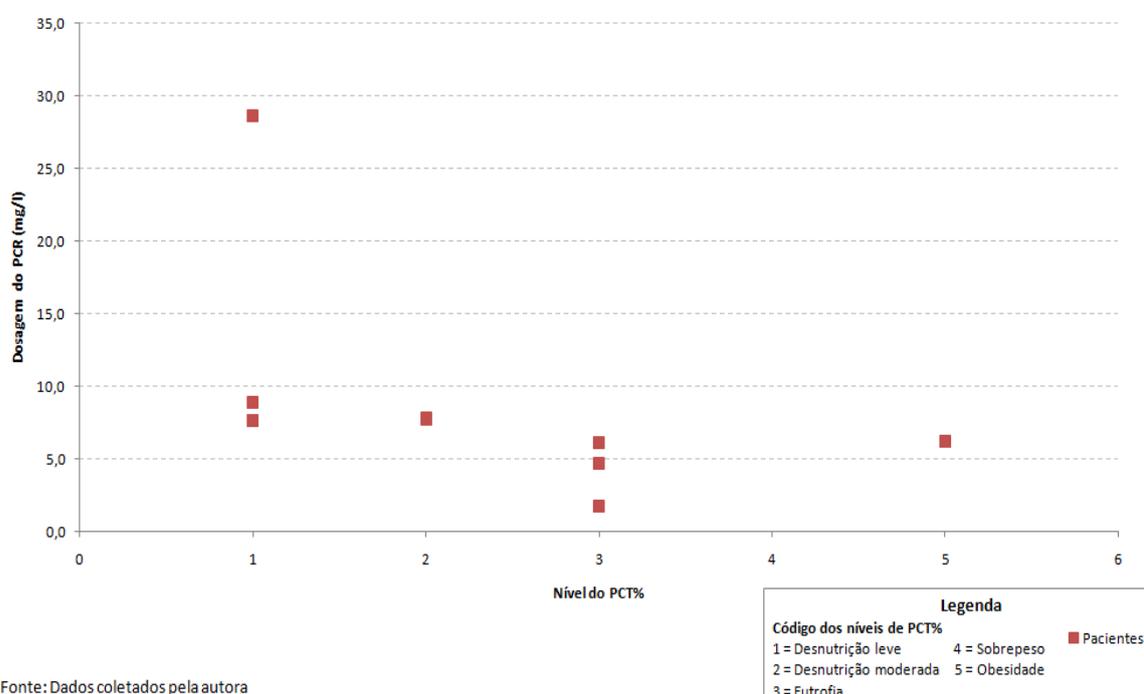
FONTE: ANA LÍVIA, 2009

No gráfico 4 (diagrama de barras com dosagens de albumina no 1º, 6º e 12º meses de estudo), um dado que cabe ressaltar é que os valores da albumina estiveram acima de 3,5 mg/L e com margem superior do intervalo de confiança com pequena dispersão após a suplementação com o simbiótico. Quanto à classificação nutricional pela albumina, considera-se que pacientes com valores acima de 3,5 mg/L estão com o estado nutricional adequado. Com os dados acima, conclui-se que, provavelmente, o suplemento alimentar simbiótico colaborou para que os valores de albumina se mantivessem ou não diminuíssem durante o período de estudo.

5.5 Comparação entre as variáveis

O gráfico 5 demonstra a comparação entre a média da PCR no ano de estudo com a adequação da PCT dos pacientes.

Gráfico 5- Variação nas dosagens do PCR (média anual) em relação os níveis do PCT%, para o grupo de pacientes analisado

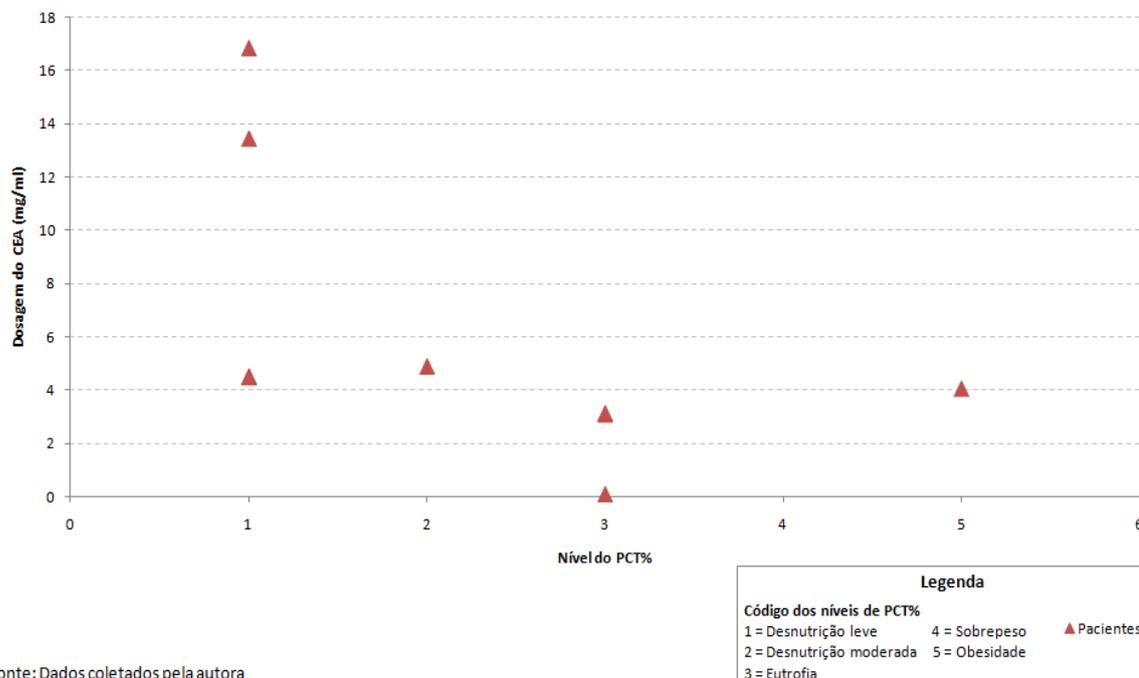


FONTE: ANA LÍVIA, 2009

No gráfico 5 (Diagrama de pontos da variação nas dosagens de PCR - média anual em relação ao nível de PCT), observa-se que três pacientes apresentaram quadro de desnutrição leve pela adequação da prega cutânea tricípital, medida que demonstra perda de tecido adiposo. Estes mesmos pacientes apresentaram níveis de PCR acima de 6 mg/L, um destes pacientes apresentou valor de PCR de 28,7 mg/L.

O gráfico 6 demonstra a comparação entre a média do CEA no ano de estudo com a adequação da PCT dos pacientes. Observa-se que pacientes que apresentaram valores maiores do CEA eram considerados desnutridos de graus leves ou moderados.

Gráfico 6 -Variação nas dosagens do CEA (média anual) em relação aos níveis do PCT%, para o grupo de pacientes analisado

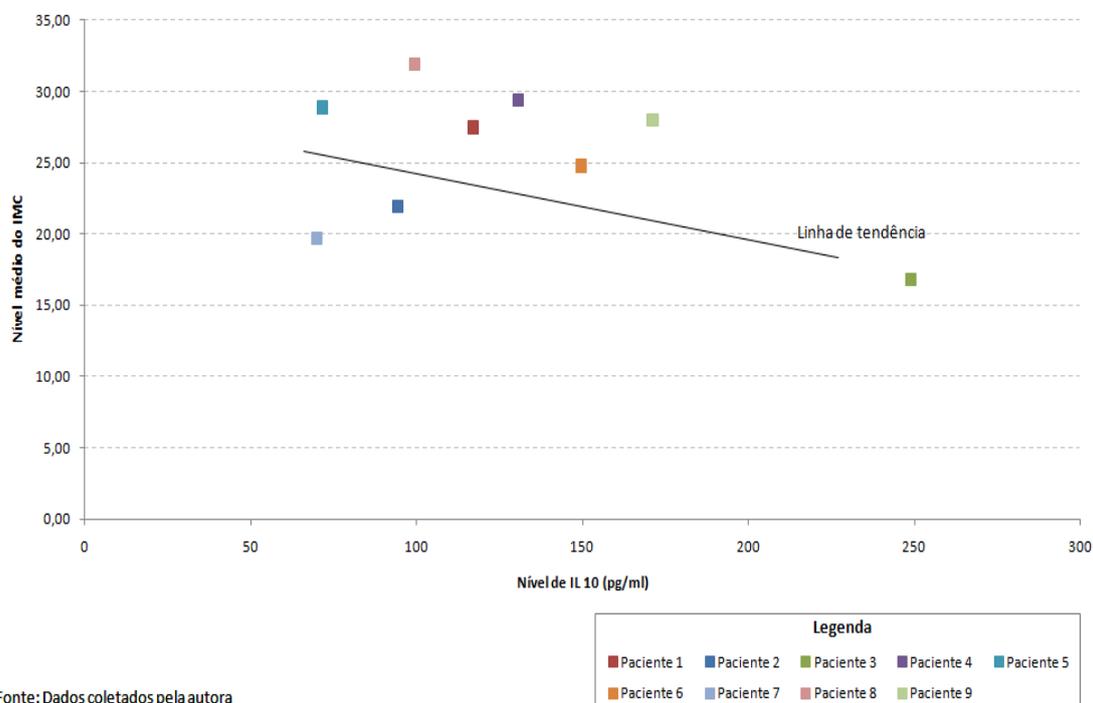


FONTE: ANA LÍVIA, 2009

No Gráfico 6 (Diagrama de pontos que demonstra a variação nas dosagens do CEA média anual em relação aos níveis de prega cutânea tricípital), dois pacientes com desnutrição leve, com base nessa medida antropométrica PCT, apresentaram valores de CEA maiores que 12 ng/mL. E um paciente com desnutrição moderada, com valores de CEA acima de 4ng/ mL. Observa-se neste gráfico, que pacientes com maior carga tumoral podem apresentar menores valores de prega cutânea tricípital, o que reflete a probabilidade de estarem caquéticos ou virem a desenvolver a caquexia.

O gráfico 7 demonstra a relação entre os níveis médios de IMC no período de estudo com a dosagem de IL 10 entre os pacientes.

Gráfico 7 Relação entre nível do IMC médio anual e o nível de IL 10, por paciente

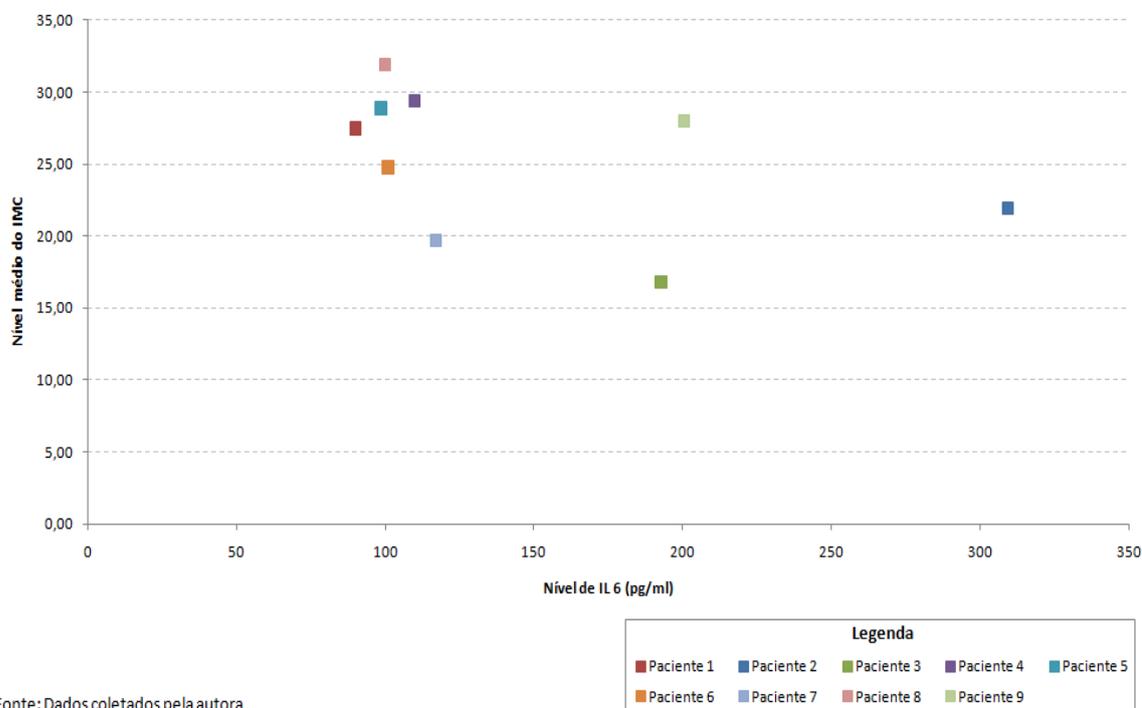


FONTE: ANA LÍVIA, 2009

No gráfico 7 (diagrama de pontos), observa-se que pacientes considerados eutróficos, com sobrepeso e obesos apresentaram valores de IL10 entre 60 e 18 pg/ml e o paciente 3, portador de quadro de desnutrição, apresentou o valor de IL10 de 252pg/mL.

O gráfico 8 demonstra a relação entre os níveis médios de IMC no período de estudo com a dosagem de IL 6 entre os pacientes. Pacientes com IMC acima de 25kg/ m², ou seja, com sobrepeso ou obesos, apresentaram valores de IL6 menores.

Gráfico 8 Relação entre nível do IMC médio anual e o nível de IL 6 por paciente



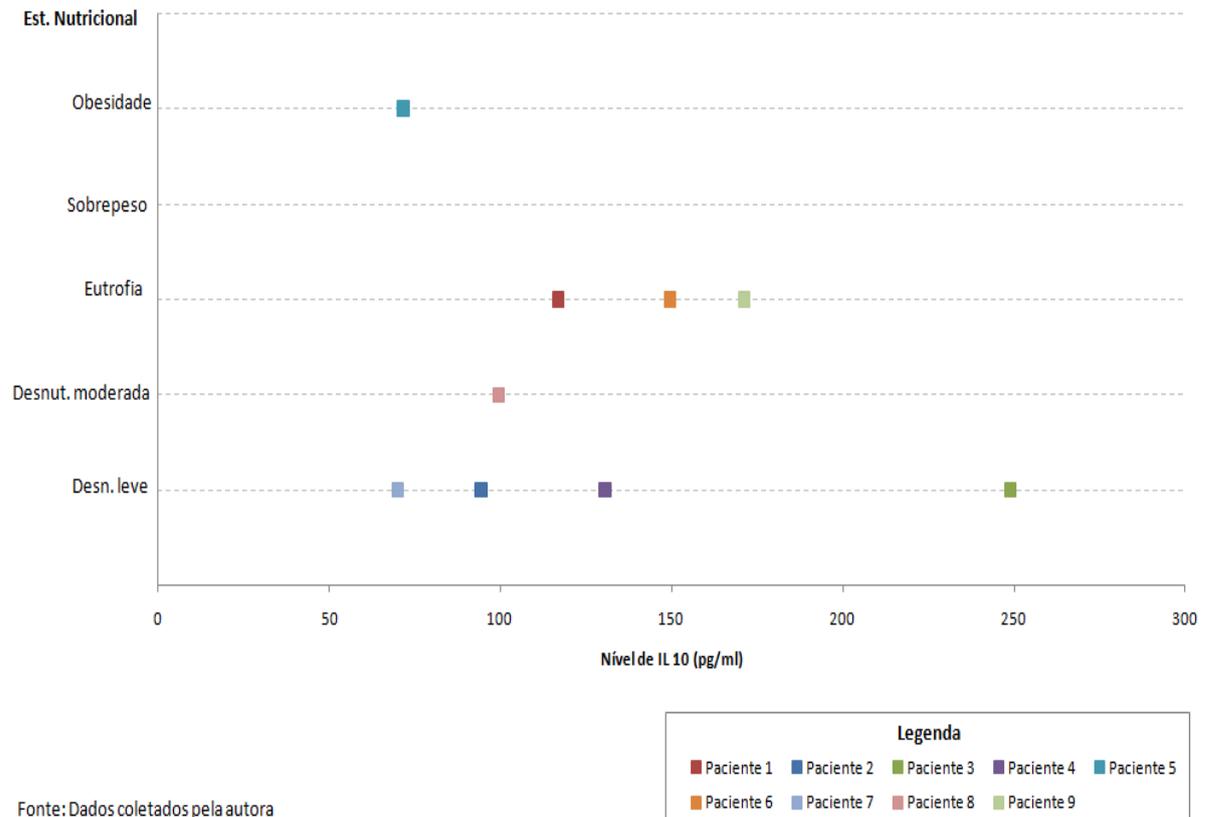
Fonte: Dados coletados pela autora

FONTE: ANA LÍVIA, 2009

No Gráfico 8 (Diagrama de pontos - este gráfico demonstra a relação entre IMC médio anual dos pacientes e o nível de IL6), cinco pacientes dos seis com quadro de sobrepeso ou obesidade, ou seja, com $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$, apresentaram menores índices de IL6, entre 50 e 100 pg/mL. Observa-se que o paciente 3 apresenta IMC de 17 kg/m^2 evidenciando por esta medida de avaliação nutricional, quadro de desnutrição.

O gráfico 9 demonstra a relação do estado nutricional classificado pela adequação da PCT% e o nível de IL10 por paciente.

Gráfico 9 Relação entre o estado nutricional pela adequação PCT% e o nível de IL 10 por paciente

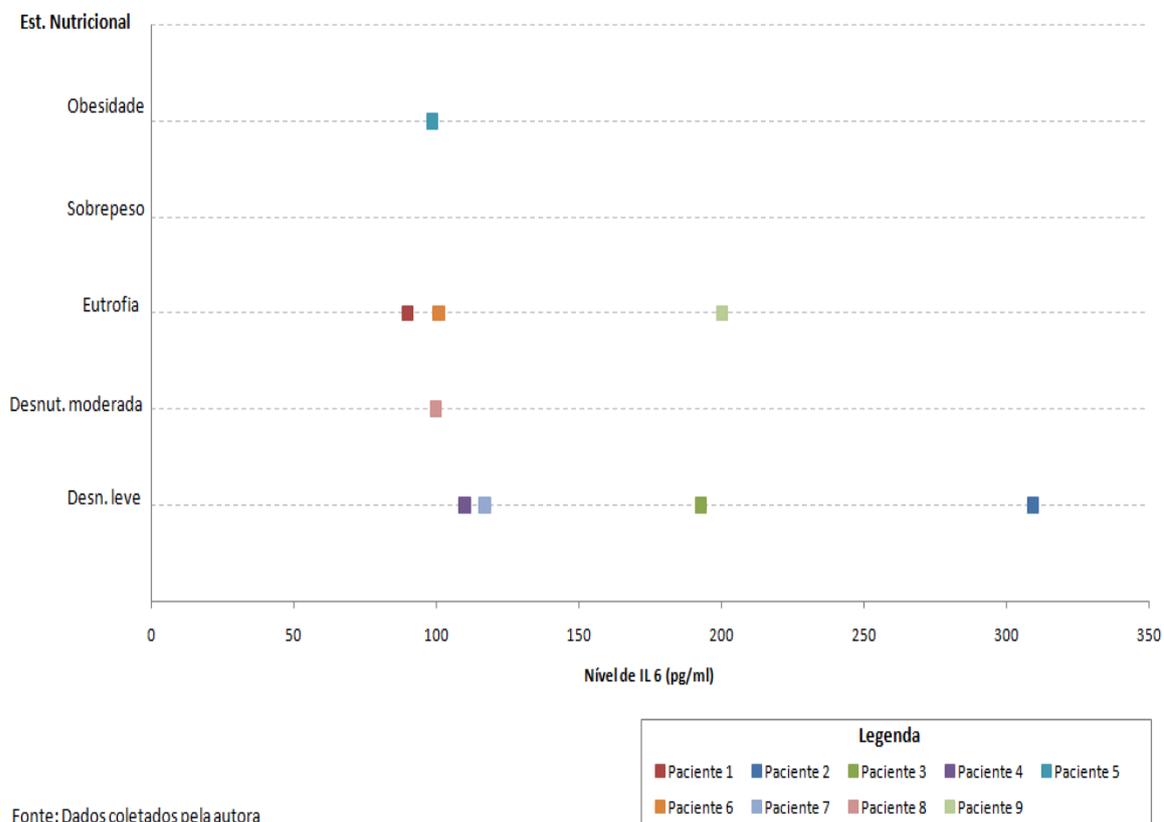


FONTE: ANA LÍVIA, 2009

No gráfico 9 (diagrama de pontos), observa-se que a maioria dos pacientes (oito) estava com níveis de IL10 entre 50 e 170 pg/mL. O paciente 2, que era obeso, apresentou valor de IL10 de 61 pg/ mL e o paciente 3, que era desnutrido, apresentou valor de 250pg/mL.

O gráfico 10 demonstra a relação entre o estado nutricional pela adequação da PCT% e o nível de IL6 por paciente.

Gráfico 10 Relação entre o estado nutricional pela adequação PCT% e o nível de IL 6 por paciente



FONTE: ANA LÍVIA, 2010

O gráfico 10 (diagrama de pontos) apresenta a relação entre o estado nutricional pela PCT% e o nível de IL6. Dos pacientes estudados, cinco apresentaram valores de IL6 entre 80 a 110 pg/mL. Dos quatro pacientes desnutridos pela PCT, três apresentaram valores maiores que 110pg/mL sendo que o paciente 2, que era desnutrido, apresentou valor de IL6 de 310 pg/mL.

6 DISCUSSÃO

O estado nutricional do paciente com câncer influencia a sua qualidade de vida e a sobrevida. O conhecimento do perfil nutricional dos pacientes oncológicos permite uma intervenção dietoterápica adequada aos sintomas, catabolismo da doença e necessidades nutricionais de modo a prover nutrientes para a manutenção e recuperação do estado nutricional.

Os dados deste estudo demonstraram predomínio de indivíduos do sexo masculino (66,6%) com idade de 50,2 anos, e localizados nos estádios III e IV na sua maioria. A população estudada apresentou-se predominantemente eutrófica e com alto percentual de sobrepeso e obesidade de acordo com o IMC. Em vários estudos realizados, o IMC elevado é constantemente associado ao maior risco de câncer colorretal (ADANS *et al.*, 2007).

A obesidade parece influenciar, principalmente, os estágios iniciais da carcinogênese, sendo associada a maior risco de adenoma colorretal avançado, importante precursor do câncer colorretal (CHUNG *et al.*, 2006).

Trabalhos mais recentes mostraram que a circunferência de cintura e a relação cintura-quadril, ambos marcadores de gordura abdominal ou tecido adiposo visceral, têm melhor associação com o desenvolvimento do câncer colorretal do que o IMC. Os achados sugerem que a distribuição do tecido adiposo, mais do que a adiposidade global, está mais fortemente associada com o risco de desenvolvimento de câncer colorretal (OH *et al.*, 2007; PISHON *et al.*, 2006).

Dentre as anormalidades associadas à obesidade, encontra-se a resistência à insulina, que, segundo alguns estudos, poderia causar a neoplasia colorretal por meio de três mecanismos. Primeiro, levaria tecidos que não são seus alvos clássicos, como o cólon, a uma exposição elevada de insulina com concomitante ausência de mecanismos específicos de regulação de suas ações mutagênicas. Consequentemente, a proliferação e a redução da apoptose nas linhagens de células do câncer colorretal seriam estimuladas. Segundo, o aumento nas concentrações de substratos energéticos para os colonócitos contribuiria para a carcinogênese por meio do estímulo da síntese de espécies reativas de oxigênio. E, em terceiro, a resistência à insulina causaria alterações no sistema do Fator de Crescimento Semelhante à Insulina (IGF), com correspondente aumento no crescimento celular e na redução da morte celular, influenciando o desenvolvimento, a progressão e o potencial metastático do câncer de cólon (FREEZA *et al.*, 2006). Somadas a isso, evidências crescentes

sugerem que a obesidade pode predispor ao câncer colorretal por meio do seu efeito no sistema imune inato e consequente inflamação intestinal subclínica (MACINNIS *et al.*, 2006).

O tecido adiposo secreta fatores endócrinos (leptina, adiponectina e citocinas) e recruta um grande número de macrófagos, os quais liberam uma variedade de sinais moleculares e citocinas pró-inflamatórias, criando, assim, um ambiente favorável à carcinogênese (GLADE, 2006). Diante da provável superioridade da influência da distribuição da gordura corporal na carcinogênese colorretal, a ausência dos valores da circunferência da cintura e da relação cintura quadril na avaliação nutricional da nossa população pode ser considerada uma limitação em sua caracterização.

Além disso, o IMC também possui limitações, como a não diferenciação entre excesso de peso por obesidade daquele decorrente de hipertrofia muscular e massa óssea e de diferenças na sua interpretação conforme etnia, idade e sexo. Entretanto, é fundamental destacarmos que o IMC ainda é considerado uma ótima alternativa clínica para mensuração da adiposidade e possui grande eficiência em estudos populacionais (MOREIRA *et al.*, 2009). Quanto ao câncer de cólon, sua associação com o IMC foi amplamente estudada, é bem consistente, comumente aceita e não pode ser desconsiderada (GIOVANNUCCI *et al.*, 2007). Deve-se considerar que o IMC, mesmo sendo um parâmetro bastante utilizado pela facilidade de obtenção das medidas e baixo custo, sofre interferência de diversos fatores, incluindo os distúrbios hidroeletrólíticos e estágio da doença (SILVA *et al.*, 2009).

Maio *et al.* (2000), ao verificarem a CMB e a PCT em 13 pacientes oncológicos, observaram valores abaixo da referência para esses parâmetros em 53,8% dos indivíduos, com maior déficit da CMB. No entanto, nesta pesquisa, tanto o déficit da CMB quanto da PCT foram elevados e com valores semelhantes, atingindo 71% e 75% dos pacientes, respectivamente, revelando déficit tanto de reservas musculares quanto adiposas importantes.

Em um estudo feito com 100 pacientes com câncer colorretal submetidos a cirurgia, foi evidenciado que mais da metade da população relatou história de perda ponderal, sendo esta grave em 47% do total. O elevado percentual de perda ponderal grave em pacientes com câncer colorretal contrasta com os percentuais igualmente altos do excesso de peso e eutrofia. Este fato leva à preocupante constatação de que, no momento anterior ao diagnóstico da doença, estes indivíduos encontravam-se excessivamente acima do peso ideal, o que condiz com a afirmação de que a obesidade é cada vez mais prevalente entre os indivíduos e um reconhecido fator de risco para o câncer colorretal (MOREIRA *et al.*, 2009).

Em um estudo canadense feito com tomógrafo para análise de composição corporal com 441 pacientes com câncer de pulmão, foi observado que 47,4% dos pacientes apresentavam IMC > que 25 kg/m², por esta classificação estavam com sobrepeso ou obesos. A análise de imagens pela tomografia demonstrou que havia depleção de massa muscular de 46,8% entre estes indivíduos, sendo que, destes, havia uma proporção de sarcopenia em 61% em homens e 31% em mulheres. O estudo concluiu que a caquexia neoplásica esteve presente mesmo em pacientes com sobrepeso e obesos e que este é um fator prognóstico e de risco nutricional para os pacientes com câncer (BARACOS *et al.*, 2010).

No presente estudo, foi verificado que pacientes classificados como sobrepeso ou obesos pelo IMC apresentaram quadro de desnutrição leve a moderada nas medidas de PCT e CMB, estas duas últimas medidas de avaliação nutricional demonstram perda de massa muscular e tecido adiposo característico de caquexia neoplásica. Cabe aos profissionais de saúde, em especial os nutricionistas, atenção quanto às medidas antropométricas do paciente oncológico, visto que somente o IMC limita a avaliação e superestima o estado nutricional do paciente omitindo a presença da síndrome de anorexia caquexia.

Diferenças no fenótipo do tumor ou no genótipo do hospedeiro e suas interações podem contribuir para o desenvolvimento da caquexia, cuja característica principal é a perda de peso, decorrente da redução na ingestão alimentar, aumento no gasto energético ou ambos (FEARON *et al.*, 2002). O déficit do estado nutricional, principalmente quando evidenciado pela perda de massa corporal magra, está associado ao aumento no tempo de hospitalização e na morbimortalidade. Tal associação decorre do fato de que uma elevação percentual na perda de massa magra está diretamente associada ao aumento de fatores de comorbidade. Entre eles, redução da imunidade, com aumento de infecções; prejuízos nos processos de cicatrização; fraqueza muscular, pneumonia e morte (KYLE *et al.*, 2004).

A avaliação laboratorial contribui no diagnóstico da desnutrição energética e proteica subclínica ou marginal, permitindo a correção de problemas nutricionais em estágios iniciais. Entretanto, na neoplasia, pode haver dificuldade na interpretação desses parâmetros em função das alterações fisiológicas, retenção hídrica, aumento da massa tumoral e alterações hormonais consequentes do tratamento ou síndromes paraneoplásicas. Os testes mais utilizados nos grandes centros são: a dosagem plasmática de transferrina, pré-albumina, proteína transportadora de retinol e creatinina urinária. No entanto, estes possuem alto custo, além de dificuldade operacional de coleta e análise. Na rotina hospitalar de órgãos públicos, a albumina sérica é bastante utilizada, tendo em vista o reduzido custo (SILVA, 2006). No presente trabalho, foi observado que os pacientes, durante todo o estudo, apresentaram

albumina sérica com valores superiores a 3,5 g/dL o que demonstra que, tratando-se deste parâmetro, estavam com estado nutricional adequado segundo Wallach (2003).

Em um estudo não randomizado, com o objetivo de verificar as repercussões da resposta inflamatória de 36 pacientes com câncer de pâncreas avançado, comparando-os com seis indivíduos saudáveis, Barber *et al.* (1999) avaliaram as concentrações séricas de várias proteínas. Os autores observaram um aumento das proteínas positivas (proteína-C reativa, a-1-ácido-glicoproteína, a-1-antitripsina, haptoglobina e ceruloplasmina) e uma redução das proteínas negativas (albumina e transferrina) nos pacientes, em relação aos controles. Quando a suplementação com óleo de peixe, suplemento imunomodulador, foi efetuada, observou-se aumento das proteínas negativas e redução das proteínas positivas em relação aos pacientes que receberam o suplemento padrão.

A proteína C reativa é uma proteína positiva de fase aguda que indica gravidade de doença inflamatória. A concentração sérica de PCR associa-se com a atividade de citocinas pró-inflamatórias, como a IL 1 e IL6, que podem ser responsabilizadas pela menor síntese de proteínas negativas de fase aguda. (ROSA *et al.*, 2008). Estudos recentes têm demonstrado que nível sérico da PCR acima de 10mg/L, nos pacientes com câncer colorretal, pode ser considerado como um fator independente de pior prognóstico (CROZIER *et al.*, 2009; ROXBURGH *et al.*, 2009).

Estudo realizado por Koike *et al.* (2008) avaliou a PCR como um marcador independente de prognóstico em pacientes portadores de câncer colorretal em estádios iniciais. Foram avaliados os níveis pré-operatórios da PCR em 300 pacientes e correlacionados com as características clinico-patológicas, como tamanho tumoral, metástases linfonodais, metástases hepáticas sincrônicas, invasão angiolinfática, albumina sérica, contagem de linfócitos e perda de peso. Em sua análise univariada, revelou que apenas a PCR e o CEA são preditores de pior sobrevida; enquanto, na análise multivariada, apenas a PCR foi preditora de pior sobrevida.

A utilização da razão PCR/ albumina como indicador do estado inflamatório e do risco nutricional do paciente grave está sendo proposta como protocolo para a avaliação nutricional pelos nutricionistas (ROSA *et al.*, 2008).

No presente estudo, foi verificado que, após a suplementação com o simbiótico, ocorreu diminuição das dosagens séricas de PCR durante o estudo, o que evidencia a possibilidade do benefício do suplemento alimentar com simbiótico.

Consideração adicional deve ser feita quanto à condição clínica do paciente, quando se decide efetuar uma suplementação com imunomoduladores. É importante destacar que,

durante estados mórbidos mais graves, como infecções, sepse e falência orgânica múltipla, por exemplo, o organismo reage por meio de uma resposta inflamatória bifásica, caracterizada pela produção de diferentes citocinas. A primeira fase, hiperinflamatória - *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS), é caracterizada por hiperatividade dos leucócitos e liberação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6 e TNF- α . Na segunda fase, hipoinflamatória *compensatory anti response syndrome* (CARS), há redução da capacidade dos leucócitos em destruir microrganismos, devido à exacerbação da resposta anti-inflamatória, aumentando o risco de infecção secundária. Nessa fase, há produção de IL-4, IL-10, IL-13 e TGF- β , que são citocinas de caráter anti-inflamatório (GRIMMINGER, 2002).

Os mecanismos que estão presentes na resposta inflamatória e que podem influenciar no desenvolvimento do câncer ainda não estão claros. Entretanto sabe-se que parte da resposta inflamatória reflete o aumento de citocinas pró-inflamatórias e de fatores de crescimento, que podem promover o crescimento tumoral e influenciar na sobrevida. Ramsey *et al.* (2006), em seu estudo, verificaram a correlação entre os níveis da PCR, IL-6 e IL-10. Constataram que os níveis da PCR estavam associados com o aumento do estágio tumoral e com as concentrações de IL-6 e IL-10, entretanto, após a ressecção completa do tumor, não houve uma normalização dos níveis das concentrações da IL-6 e IL-10, significando que essas concentrações não estavam relacionadas unicamente com o tumor. Concluindo que a PCR estaria autorregulada por citocinas pró-inflamatórias, e refletindo uma reação imune sob o tumor.

Galizia *et al.* (2002) avaliaram o significado prognóstico dos níveis séricos de IL-10 e IL-6, no pré-operatório e no pós-operatório, em pacientes portadores de câncer colorretal submetidos a ressecção curativa. Seus resultados mostraram um significativo valor prognóstico de IL-10 tanto no pré-operatório quanto no pós-operatório. Além disso, observaram que todos os pacientes que mantiveram seus níveis de IL-10 elevados no pós-operatório apresentaram recorrência em um determinado momento. Contudo, a IL-6 não apresentou resultados significativos.

O projeto SYNCAN foi um projeto inovador apoiado pela comunidade europeia. Foi um trabalho que testou a eficácia de suplementos simbióticos em reduzir o câncer de cólon em modelos experimentais e estudos de intervenção dietética com o suplemento em humanos. Do estudo clínico deste projeto, participaram 37 pacientes que fizeram ressecção curativa e 43 com risco de desenvolver câncer colorretal que retiraram pólipos. Dos pacientes que fizeram ressecção curativa, 19 utilizaram suplemento simbiótico e 18 usaram placebo. O efeito da intervenção com simbióticos em vários marcadores imunológicos foi examinado no pacientes

que fizeram ressecção curativa. Não foi observado influência do suplemento na secreção de IL10, IL12 e TNF- α . O consumo do simbiótico preveniu o aumento de IL2 e aumentou a produção de interferon γ (RAFTER *et al.*, 2007). No presente estudo, foi observado que pacientes que com quadro de desnutrição apresentaram índices de IL10 diminuídos e IL6 aumentados.

7 CONCLUSÃO

1 – Com relação às medidas antropométricas, os profissionais de saúde, em especial os nutricionistas, devem estar atentos quanto ao uso do IMC que pode superestimar o estado nutricional do paciente e “mascarar” um futuro quadro de síndrome de anorexia caquexia. Aferir medidas de PCT para verificar compartimento corporal adiposo e CB e CMB para verificar compartimento protéico somático. Sugere-se com esta pesquisa, que seja adotada a medida de Circunferência de cintura para pacientes com câncer colorretal para verificação de acúmulo de tecido adiposo visceral.

2 - A dosagem de PCR diminuiu durante o estudo, o que evidencia o benefício de suplemento alimentar simbiótico na resposta inflamatória. Foi observado que pacientes que com quadro de desnutrição apresentaram índices de IL10 diminuídos e IL6 aumentados.

3 - O estudo demonstra que, embora os pacientes tivessem aumentado o CEA durante todo o estudo, foram mantidos os valores de albumina acima de 3,5 g/dL demonstrando que os pacientes, por este parâmetro, estavam com estado nutricional adequado sugerindo que provavelmente o simbiótico colaborou para a sua manutenção.

Novos estudos devem ser feitos com um número de amostra significativo, pois evidências demonstram a necessidade de uso de suplementos imunomoduladores no tratamento dietoterápico de pacientes com câncer colorretal.

REFERÊNCIAS

- ADANS, K.F. et al. Body mass and colorectal cancer risk in the NIH- AART cohort. **Am. J Epidemiol**, v.166, p 36 – 45, 2007.
- AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER (AJCC). **Colon and rectum**. Philadelphia: Lippincott–Raven, p.113, 2002.
- BARACOS, V. E. et al . Body composition in patients with non – small cell lung cancer: contemporary view of cancer cachexia with the use of computed tomography image analysis. **Am J Clin Nutr**, v. 91, n. 4, p 1133 -1137, 2010.
- BARBER, M.D. et al. Fish oil-enriched nutritional supplement attenuates progression of the acute-phase response in weight-losing patients with advanced pancreatic cancer. **J Nutr**,v. 129, p.1120-5, 1999.
- BIELECKA, M. et al. Selection of probiotics and prebiotics for synbiotics and confirmation of their in vivo effectiveness. **Food Res. Int**, v. 35, n. 2, p.125- 131, 2002.
- BLACKBURN, G.L, et al. Nutritional and metabolic assement of the hospitalized patient. **J. P.E.N.**, v.1, p.11-21, 1997
- CANNA, K. et al. The relationship between tumors T-lymphocyte infiltration, the systemic inflammatory response and survival in patients undergoing curative resection for colorectal cancer. **British Journal of Cancer**, v.92, n.4, p.651-4, fev. 2005.
- CHUNG, Y W. et al, Association of obesity, serum glucose and lipids with the risk of advanced colorectal adenoma and cancer: case control study in Korea. **Dig Liver Des**, v.38, n. 9, p.668-672, 2006.
- CARNEIRO NETO, J.D. et al. Câncer Colorretal: Características Clínicas e Anatomopatológicas em Pacientes com Idade Inferior a 40 anos. **Revista Brasileira de Coloproctologia**. v. 26, n. 4, p. 430 - 434, out./dez. 2006.
- CERVI, A. HERMSDORFF. Tendência da Mortalidade por Doenças Neoplásicas em 10 Capitais Brasileiras, de 1980 a 2000. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 8, n.4, p. 407-418, 2005.
- COTTI, GCC et. al. Genética do câncer colorretal. **Revista Médica**, v. 79, n. 2/4, p. 46-49, abr./dez. 2000.
- CROZIER, J.E.M. et al. Relationship between emergency presentation, systemic inflammatory response, and cancer-specific survival in patients undergoing potentially curative surgery for colon cancer. **The American Journal of Surgery**, v.197, p.544-549, 2009.

CROZIER, J.E.M. et al. Preoperative but not postoperative systemic inflammatory response correlates with survival in colorectal cancer. **British Journal of Surgery**, v.94, p.1028-1032, 2007.

DABELSTEEN, E.; GAO, S. ABO blood-group antigens in oral cancer. **Journal of Dental Research**, v. 84, n.1, p.21-28. jan. 2005.

DAVIES, M. Nutritional screening and assesment in câncer – associated malnutrition. **European Journal of oncology Nursing**, v.9, p. 564-73, 2005.

FEARON, K. C.; MOSES, A.G. Cancer cachexia. **International Journal cardiol**, v.85, n.1, p. 73 -81, 2002.

FREZZA, E.E. et al. Influence of obesity on the risk of developing colon cancer. **Gut**, v. 55, n.2, p.285-91, 2006.

FRISANCHO, A. R. New norms of upper limb fat and muscle are for assement of nutritional status. **American J. Clinical Nutrition**, v.34, p.40-45, 1991.

GALIZIA, G. et al. Prognostic significance of circulating IL-10 and IL-6 serum levels in colon cancer patients undergoing surgery. **Clinical Immunology**, v.102, n.2, p.169-178, feb. 2002.

GARÓFOLO, A.; PETRILLI, A.S. Balanço entre ácidos graxos ômega-3 e 6 na resposta inflamatória em pacientes com câncer. **Revista de Nutrição**, v.19, n.5, p.611- 621, 2006.

GARÓFOLO, A. et al. Dieta e câncer: um enfoque epidemiológico. **Revista de Nutrição**, v. 17, n. 4, p. 496-500, out./dez. 2004.

GIOVANNUCCI, E. The role of obesity and related metabolic disturbances in cancers of the colon, prostate and pancreas. **Gastroenterology**, v.132, n.6 ,p.2208-2, 2007.

GLADE, M.J. Nutrition in obesity and cancer. Sixth Conference of the European Chapter American College of Nutrition. **Nutrition**, v.23, n.6, p. 507 – 13, oct. 2006.

GUERRA, M.R. et al. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 51, n. 3, p. 228 – 229, 2005.

GUNTER, M.J. et al. Obesity nd colorrrrectal cancer: epidemiology, mechanisms and candidate genes. **J. Nutr Biochem**, v.17, n.3, p.145-156, 2006.

HIRAYAMA, K. The role of probiotic bactéria in cancer prevention. **Microbes infect**, v. 2, p. 681-86, 2000.

HOLZAPFEL, W.H. et al. Introduction to pre- and probiotics. **Food Res. Int.**, v.35, n.2, p.109-116, 2002.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). Prevenção e Controle de Câncer. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.48, n.3, p.326, jul./ago. 2002.

_____. **Consenso Nacional de Nutrição Oncologica**. Rio de Janeiro: INCA, 2009.

_____. **Estimativas 2010**. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br>>. Acesso em: 25 abr. 2010.

JOHSON, I.T.; LUND, E.K. Nutrition, obesity and colorectal cancer. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 26, n.4, p.161-181, 2007.

KUNDU, J.K.; SURH, Y-J. Inflammation: gearing the journey to cancer. **Mutation Research**, v.659, p.15-30, 2008.

KYLE, U.G. et al. Is nutritional depletion by nutritional risk index associated with increased length of hospital stay? A population-based study **JPEN**, v. 28, n.2, p. 99-104, 2004.

KOIKE, Y. et al. Preoperative C-Reactive Protein as a prognostic and therapeutic marker for colorectal cancer. **Journal of Surgical Oncology**, v.98, p.540-544, 2008.

LECH-MARNADA, (colocar primeiro nome) et al. Elevated IL-10 plasma levels correlate with poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma. **European Cytokine Network**, v. 17, n. 1, p.60-66(rever página final), mar. 2006.

LE LEU, R. K. et al. Synbiotic intervention of Bifidobacterium lactis and resistant starch protects against colorectal cancer development in rats. **Carcinogenesis**, v.32, n.2, p.246-51, 2010.

LOHMAN, T.G. et al. **Anthropometric standardization reference manual**. Abridged Edition, 1991.

MACFARLANE, G.T. et al. Bacterial metabolism and health-related effects of galacto-oligosaccharides and other prebiotics. **J Appl Microbiol**, v.104, n.2, p.305- 44, 2008.

MACHADO, D.F. *et al.* Prebióticos, probióticos e simbióticos e seus efeitos na biodisponibilidade do cálcio. **Revista Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição**, v. 22, p. 73 -83, 2001.

MACINNIS, R.J. et al. Body size and composition and risk of rectal cancer. **Cancer Causes Control**, v.17, n.10, p.1291-1297, 2006.

MAIO, R.; TAGLIARINI, J.V; BURINI, R.C. Implicações nutricionais protéico-energéticas da presença e/ou tratamento dos cânceres de cabeça e pescoço. **Rev Bras Otorrinol**, v.66, n.15, p.673 -678, 2000.

MARIAN, A. Nutritional support strategies of malnourished cancer patients. **European Journal of Oncology Nursing**, v.9, p.74-83, 2005.

MATTILA-SANDHOLM, T. et al. Technological challenges for future probiotic foods. **Int. Dairy. J. Amsterdam**, v.1, p.173-182, 2002.

MCMILLAN, D.C. et al., A Prospective Study of Tumor Recurrence and the Acute-Phase Response After Apparently Curative Colorectal Cancer Surgery. **The American Journal of Surgery**, v.170, p.319-322, Oct. 1995.

MOREIRA, R.C. et al. Relação entre o estadiamento do câncer colorretal e o estado nutricional na internação hospitalar em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, v.24, n. 4, p.211-216, 2009.

NIKITEAS, N.I. et al. Serum IL-6, TNF α and CRP levels in Greek colorectal cancer patients: Prognostic implications. **World Journal of Gastroenterology**, v.11, n.11, p.1639-1643, mar. 2005.

OH, T.H. et al. Visceral obesity as a risk factor for colorectal neoplasm. **JGastroenterol Hepatol**, v.23, n.3, p. 411-17, 2007.

PEREIRA, J.T. et al. Acometimento Metastático Linfonodal no Câncer Colorretal. **Arq. Gastroenterol**, v. 43, n. 2, p. 89, abr./jun. 2006.

PISHON, T. et al. Body size and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer Nutrition (EPIC). **J Natl Cancer Inst**, v.98, p.920 – 931, 2006.

PINHO, M. Marcadores Tumorais em Câncer Colorretal. In: ROSSI, B.M., et al. **Câncer de cólon, reto, ânus**. São Paulo: Lemar e Tecned editora, p.87-104, 2004.

PINHO, M.S.L. A Estória Biomolecular do Pólipo Adenomatoso. **Revista Brasileira Coloproctologia**, v. 26, n. 2, p. 199, 2005.

PINHO, M.S.L. et al. Incidência do câncer colorretal na região de saúde de Joinville (SC). **Rev Bras Coloproctol**, v. 23, n. 2, p.73- 76, 2003.

PUUPPONEN-PIMIÄ, R. et al. Development of functional ingredients for gut health. **Trends food. Science Technology**, v.13, p.3 – 11, 2002.

RAFTER, J. Probiotics and colon cancer. *Best Pract. Res.Clin. Gastroenterol*, v.17, p.849-859, 2003.

RAFTER, J. et al. Dietary synbiotics reduce cancer risk factors in polypectomized and colon cancer patients. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 85, p. 488-96, 2007.

RAMSEY, S. et al. The longitudinal relationship between circulating concentrations of C-reactive protein, interleukin-6 and interleukin-10 in patients undergoing resection for renal cancer. **British Journal of Cancer**, v.95, p.1076-1080, 2006.

RAVASCO, P. et al. Nutritional deterioration in câncer: the role of disease and det. **Clinical oncology**, v.15, n. 8, p. 443-450, 2003.

ROCA, F. et al. Prognostic value of E-cadherin, beta-catenin, MMPs (7 and 9), and TIMPs (1 and 2) in patients with colorectal carcinoma. **Journal of Surgical Oncology**, v.93, n.2, p.151-60, feb. 2006.

ROSA, G. et al. **Avaliação Nutricional do paciente hospitalizado – Uma abordagem teórico – prática**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

ROXBURGH, C.S.D. et al. Comparison of the prognostic value of inflammation-based pathologic and biochemical criteria in patients undergoing potentially curative resection for colorectal cancer. **Annals of Surgery**, v.249, n.5, p.788-793, May 2009.

SAAD, S.M.I. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.42, n. 4, p.1 – 16, 2006.

SANDERS, M.E. Probiotics: considerations for human health. **Revista de Nutrição**, v. 61, n. 3, p. 91-99, 2003.

SILVA, M.P. Síndrome da Anorexia – caquexia em portadores de câncer. **Rev. Brás. Canc.** v 52, n.1, p.59-77, 2006.

TREVISAN, M. et al. Markers of insulin resistance and colorectal cancer mortality. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.** v.10, n.9, p.937 -941, 2001.

VILLAMAYOR, B. T. Nutritional assement at the time of hospital admission: study initiation among different methodologies. **Nutr Hosp**, v 21, n. 2, p.163-72, 2006.

VITA, F. et al. Interleukin-6 serum level correlates with survival in advanced gastrointestinal cancer patients but is not a independent prognostic indicator. **Journal of Interferon and Cytokine Research**, v.21, p.45-52, 2001.

_____. Serum interleukin-10 levels in patients with advanced gastrointestinal malignancies. **Cancer**, v.86, n.10, p.1936-1943, nov. 1999.

WALLACH, J. **Interpretação de exames laboratoriais**. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan, 2003.

WAITZBERG, D. L. **Dieta, nutrição e câncer**. São Paulo: Editora Atheneu, p. 99-420, 2006.

WEIMANN, A.B. et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition:sugery inding organ transplantation. **Clinical Nutrition**, v.25, n.2, p.224-244, 2006.

WONG, P.W. et al. Nutritional support in critically ill patients with cancer. **Crit Care Clin**, v.17, n.3, 2001.

WHO – Word Health organization. **Obesity: Preventing and managing the global epidemic**, Geneve, 1998. Report of a WHO consultation on obesity.

APÊNDICE

APÊNDICE 1

Laboratório de Imunopatologia e Patologia Experimental do Centro de Biologia da Reprodução da Universidade Federal de Juiz de Fora

Pesquisador responsável: Ana Livia de Oliveira
Endereço: Universidade Federal de Juiz de Fora, Martelos – Cidade Universitária
CEP: 36015- 400 Juiz de Fora, MG – Brasil – Caixa postal 328MG
Telefones: (32) 3229-3251 FAX: (32)3229- 3255
E –mail: alnutricionista@hotmail.com.br

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

O senhor (a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar do estudo “intitulado “**A influência de suplemento alimentar simbiótico sobre o estado nutricional, resposta inflamatória e correlação prognostica em pacientes com câncer colorretal**”.

O objetivo do estudo é verificar a influência do suplemento alimentar simbiótico sobre o seu estado nutricional, ou seja, ver se ele: mantém o seu peso, previne um quadro de desnutrição no seu tratamento e se melhora o seu intestino evitando prisão de ventre e diarreia. Observaremos também a influência deste suplemento sobre um marcador inflamatório que se chama proteína C reativa que identifica a resposta inflamatória em relação ao tumor de intestino. Os testes que identificam a inflamação estão mostrando bons resultados em prever o comportamento do tumor, porém é preciso entender melhor estes testes.

Atualmente a Ciência da Nutrição utiliza vários nutrientes que são chamados imunomoduladores e alimentos funcionais no tratamento do câncer. Estes nutrientes demonstram benefícios em parâmetros inflamatórios e no sistema de defesa do corpo. Vários estudos são feitos no mundo todo para verificar o benefício destes alimentos. Um dos suplementos estudados é o suplemento alimentar simbiótico que tem esse nome, pois mistura em sua composição bactéria benéficas ao intestino e prebióticos que são componentes alimentares não digeríveis que estimula o crescimento e a ação das bactérias boas para o intestino. Este suplemento simbiótico recompõe a flora intestinal. Já existem estudos que comprovam que o suplemento alimentar simbiótico reduz o risco de desenvolvimento do câncer de intestino, no entanto se faz necessários novos estudos.

Para participar deste estudo o senhor (a) fará uma avaliação nutricional (consulta com a nutricionista), tomará o suplemento alimentar que iremos lhe dar e fará exame de sangue.

Da realização dos procedimentos:

Na consulta nutricional o senhor(a) será pesado(a), medido(a), será feita avaliação física para observarmos os seus olhos, boca, tórax, barriga e pernas e faremos perguntas quanto a sua alimentação.

O suplemento alimentar simbiótico o senhor receberá da pesquisadora em dia e hora marcada de acordo com a necessidade do estudo.

O senhor(a) tomará todos os dias um sachê do suplemento contendo 6gr do suplemento por um período de um ano. O sachê deve ser diluído pela manhã em 200ml de água, sucos ou leite. Não diluir o suplemento em líquidos quentes. Só misturar com alimentos frios.

No exame de sangue serão coletados 5ml de sangue da veia para realização do teste (proteína C reativa).

Risco e desconforto:

A consulta nutricional será semelhante com a de rotina.

O suplemento alimentar simbiótico pode causar nos dois primeiros dias flatulência (acúmulo anormal de gases no intestino).

A coleta de sangue pode causar pequeno desconforto igual àqueles que o (a) senhor(a) eventualmente teve quando foi fazer um exame de sangue.

Compensação:

Em nenhum momento os participantes receberão qualquer compensação financeira, por participar da pesquisa. Entretanto, o laboratório de Imunopatologia e Patologia Experimental do Centro de Biologia da Reprodução da Universidade Federal de Juiz de Fora e os pesquisadores do estudo assumirão a responsabilidade de dar assistência integral diante das complicações e danos que por ventura forem comprovados decorrentes da participação no estudo.

Benefícios para o participante da pesquisa:

Ao participar do estudo, o senhor (a) estará contribuindo para um melhor entendimento da influencia do suplemento alimentar simbiótico sobre o estado nutricional, resposta inflamatória e prognóstico dos tumores de intestino.

Garantia de acesso:

Em qualquer etapa do estudo o senhor(a) terá acesso aos profissionais responsáveis pelo estudo para esclarecimento de dúvidas. A principal investigadora é a Nutricionista Ana Livia de Oliveira que pode ser encontrada nos telefones (32) 3229- 3251 ou (32) 3217 -2633 ou (32) 8812- 0004.

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, o senhor (a) poderá consultar o CEP – Comitê de Ética em Pesquisa / UFJF, Campus Universitário da UFJF, Pró –Reitoria de pesquisa. CEP 36036 -900 .Telefone – (32) 3229 -3788.

Para participar deste estudo o senhor (a) não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Será esclarecido (a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido pelo pesquisador.

O pesquisador irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo.

Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão.

O (A) Sr (a) não será identificado em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

Este termo de consentimento encontra – se impresso em duas vias, sendo que a primeira via será arquivada pela pesquisadora responsável, no laboratório de Imunopatologia e Patologia Experimental do Centro de Biologia e da Reprodução da UFJF e a segunda via ficará com o (a) senhor (a).

Eu, _____, portador do documento de Identidade _____ fui informado (a) dos objetivos do estudo **“A influência de suplemento alimentar simbiótico sobre o estado nutricional, resposta inflamatória e correlação prognostica em pacientes com câncer colorretal”** de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, _____ de _____ de 200 .

Nome	Assinatura participante	Data
------	-------------------------	------

Nome	Assinatura pesquisador	Data
------	------------------------	------

Nome	Assinatura testemunha	Data
------	-----------------------	------

ANEXOS

ANEXO 1

TNM - CLASSIFICAÇÃO PATOLÓGICA

As categorias pT, pN e pM correspondem às categorias T, N e M. pN0: O exame histológico do espécime de uma linfadenectomia regional incluirá, geralmente, 12 ou mais linfonodos. Se os linfonodos são negativos, mesmo que o número usualmente examinado não seja encontrado, classifica-se como pN0.

GRADUAÇÃO HISTOPATOLÓGICA
GRUPAMENTO POR ESTADIOS

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
T2		N0	M0
Estadio IIA	T3	N0	M0
Estadio IIB	T4	N0	M0
Estadio IIIA	T1	N1	M0
T2		N1	M0
Estadio IIIB	T3	N1	M0
T4		N1	M0
Estadio IIIC	Qualquer T	N2	M0
Estadio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

ANEXO 2

Produtos Lactofos - A) Suplemento Alimentar simbiótico

É a associação da fibra prebiótica com 4 tipos de cepas probióticas que em sinergia, tem um efeito benéfico no organismo, reconstituindo e reequilibrando a flora intestinal de forma natural. Atua como regulador da flora intestinal e vaginal, agindo nos quadros de constipação, diarreia e manifestações urogenitais indesejáveis.

Os lactobacillus presentes no lactofos são:

Lactobacillus Casei possui importante função imunomoduladora aumentando as defesas naturais do organismo

Lactobacillus Rhamnosus tem maior aderência à mucosa intestinal e maior competitividade com os patógenos. Eficiente no combate a inflamações intestinais

Lactobacillus Acidophilus tem ação anti-microbiana contra Staphylococcus aureus, Salmonella, Escherichia Coli, Clostridium. Produz enzima lactase em grande quantidade, sendo essencial para indivíduos com intolerância a lactose (formação de gases, mau hálito, cólicas intestinais).

Bifidobacterium bifidum utiliza como estratégia no combate aos patógenos e fungos a fixação, multiplicação e competição pelos nutrientes. Melhora a absorção de ferro, cálcio e magnésio.

Informação de Composição

Composição	
Frutooligosacarídeos	6 gramas
Lactobacillus casei	10⁹ a 10⁶ UFC
Lactobacillus rhamnosus	10⁹ a 10⁶ UFC
Lactobacillus acidophilus	10⁹ a 10⁶ UFC
Bifidobacterium bifidum	10⁹ a 10⁶ UFC

Indicação

- Idosos, adultos e crianças
- Pessoas que fazem uso de medicamentos que agridem a flora intestinal
- Portadores de dislipidemias
- Disbiose intestinal (Constipação/Diarreia)
- Disbiose vaginal
- Alergias alimentares

Apresentação: Caixa com 10 saches de 6 gramas



Disponível site: [www. http://www.sklypharma.com.br](http://www.sklypharma.com.br)

Informação Nutricional

Porção de 6g de Lactofos - 1 sachê		
	Quant por porção	% VD*
Valor Energético	9,5 Kcal ou 40 Kj	0,5%
Carboidratos	0,3g	0,1%
Proteínas	0g	0%
Gorduras Totais	0g	0%
Gorduras Saturadas	0g	0%
Gorduras Trans	0g	0%
Fibra Alimentar (Frutooligosacarídeo)	5,5g	22%
Sódio	0mg	0%
*% Valores Diários com base em uma dieta de 2000 kcal ou 8400 kj. Seus valores diários podem ser maiores ou menores dependendo de suas necessidades energéticas. **VD não estabelecida.		

Ingestão Diária Recomendada

Adultos

1 a 2 saches ao dia

Crianças

até 2 anos de ½ a 1 sache ao dia

acima de 2 anos 1 a 2 saches ao dia

OBS: diluído em água, alimentos líquidos, sólidos ou pastosos. Não misturar com alimentos quentes.



XVI - pesquisar, analisar e avaliar as novas tecnologias disponíveis para a segurança dos produtos e o uso racional dos mesmos.

Art. 36-C A Gerência de Tecidos, Células e Órgãos compete:

I - elaborar, revisar e analisar a legislação de vigilância sanitária de tecidos, células e órgãos;

II - harmonizar a legislação de vigilância sanitária no âmbito do MERCOSUL e outros países;

III - desenvolver atividades com os órgãos afins da Administração federal, estadual, municipal e do distrital, com o objetivo de exercer o efetivo cumprimento da legislação;

IV - promover meios para garantir a qualidade de Tecidos, Células e Órgãos nos padrões requeridos pelas normas técnicas;

V - coordenar as ações de inspeção na área de bancos de células e tecidos;

VI - determinar interdição de órgãos executores de atividades de bancos de células e tecidos, em face da violação da legislação ou de risco à saúde;

VII - implementar os sistemas de informação dos serviços de banco de células e tecidos e avaliando a qualidade e a produção dos serviços e produtos disponibilizados para uso no país;

VIII - fomentar a capacitação de recursos humanos visando a execução de ações de vigilância sanitária;

IX - promover programas de Cooperação Técnica com organismos e instituições nacionais e internacionais, visando o desenvolvimento da área;

X - divulgar informações e publicações relativas à área;

XI - implementar os sistemas nacionais de retrovigilância e implantovigilância estaduais, municipais e distrital, visando recolher e avaliar informações sobre os efeitos indesejáveis e/ou inesperados da utilização de células, tecidos e órgãos transplantados ou enervados, a fim de prevenir seu aparecimento ou recorrência;

XII - fomentar a acreditação e certificação dos serviços referentes à área;

XIII - autorizar a importação e exportação de células e tecidos;

XIV - implementar e implantar o Sistema de Avaliação Externa da Qualidade para bancos de células e tecidos;

XV - pesquisar, analisar e avaliar as novas tecnologias disponíveis para a segurança dos produtos e o uso racional dos mesmos."

Art. 5º Alterar o Anexo I da Portaria nº 174, de 3 de março de 2004, que passa a vigorar com a redação do Anexo I desta Portaria.

Art. 6º Ficam revogados os artigos 36-A, 37, 38 e 38-A do Anexo II da Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000.

Art. 7º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CLAUDIO MAIEROVITCH PESSANHA HENRIQUES

ANEXO I

QUANTITATIVO DE CARGOS EM COMISSÃO E DE CARGOS COMISSIONADOS TÉCNICOS DA ANVISA

Nível	Valor (R\$)	Situação Lei 9986/2000		Situação Nova	
		Quantidade	Despesa (R\$)	Quantidade	Despesa (R\$)
CD I	8.362,80	1	8.362,80	1	8.362,80
CD II	7.944,66	4	31.778,64	4	31.778,64
CGE I	7.526,52	5	37.632,60	0	0,00
CGE II	6.680,24	21	140.485,04	22	147.185,28
CGE III	6.272,10	48	301.060,80	46	288.516,60
CGE IV	4.181,40	0	0,00	23	96.172,20
CA I	6.680,24	0	0,00	6	40.141,44
CA II	6.272,10	5	31.360,50	2	12.544,20
CA III	1.381,62	0	0,00	0	0,00
CAS I	1.588,02	0	0,00	4	6.272,12
CAS II	1.358,96	4	5.435,84	5	6.794,80
CCT V	1.589,98	42	66.779,16	44	69.959,12
CCT IV	1.161,80	58	67.390,20	84	97.599,60
CCT III	689,86	67	46.880,62	58	40.581,88
CCT II	616,87	80	49.357,60	21	12.956,37
CCT I	546,30	152	83.037,60	19	10.379,70
TOTAL			869.881,40		869.254,75

DIRETORIA COLEGIADA

RESOLUÇÃO-RE Nº 74, DE 16 DE ABRIL DE 2004

O Diretor de Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere a Portaria nº 149, do Diretor - Presidente, de 20 de fevereiro de 2004, considerando o disposto no inciso II do art. 71 e o § 3º do art. 111 do Regimento Interno aprovado pela Portaria nº 593 de 25 de Agosto de 2000, republicada no DOU de 22 de Dezembro de 2000; considerando o art. 3º do Decreto-lei nº 986, de 21 de Outubro de 1969, resolve:

Art.1º Conceder o registro de alimentos e bebidas, registro único de alimentos e bebidas - importado, alteração de fórmula do produto, alteração de embalagem, alteração de marca do produto, alteração do nome/designação do produto, alteração do prazo de validade do produto, alteração do tipo de embalagem, registro de aditivo e condjuvante de tecnologia, recurso interposto deferido, retificação de publicação de registro, inclusão de marca, na conformidade da relação anexa.

Art.2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

RICARDO OLIVA

ANEXO

NOME DA EMPRESA AUTORIZAÇÃO/ CADASTRO
NOME DO PRODUTO UF
NUMERO DO PROCESSO NUMERO DE REGISTRO
EMBALAGEM VALIDADE PRODUTO
CLASS/CAT DESCRICAO VALIDADE REGISTRO
MARCA DO PRODUTO
ASSUNTO PETICAO

ADVANCED NUTRITION LTDA 5.09518-1
COMPLEXO DE COLÁGENO ENRIQUECIDO C/ VITAMINAS "A" E "C" AREAL RJ
25001.101676/2002-19 5.9518.0038.001-1
PLÁSTICO 18 Meses
VIDRO 18 Meses
METALICA 18 Meses
NOVOS ALIMENTOS E INGREDIENTES 04/2009
GELAMIN
452 Registro de Alimentos e Bebidas
BEBIDAS FRUKI LTDA 5.09792-5
REPOSITOR ENERGÉTICO P/ ATLETAS SABOR FRUTAS TROPICAIS COLORIDO ARTIFICIAMENTE LAJEADO RS
25025.009778/2003-88 5.9792.0003.001-8
PET MULTICAMADA (CAMADA INTERNA DE MATERIAL RECICLADO) 03 Meses
ALIMENTOS P/ PRATICANTES DE ATIVIDADES FISICAS 05/2008
FRUKITO / BIG BROTHER BRASIL
457 Inclusão de Marca
DANISCO CULTOR BRASIL LTDA 6.02578-1
PREPARAÇÃO ENZIMÁTICA A BASE DE ALFA-AMILASE E HEMICELULASE PIRAPOZINHO SP
25004.162746/2003-14 6.2578.0008.001-6
PLÁSTICO 12 Meses
ADITIVOS 04/2009

GRINDSTED POWERBAKE
444 Registro de Aditivo e Coadjuvante de Tecnologia
PREPARAÇÃO ENZIMÁTICA A BASE DE HEMICELULASE E ALFA-AMILASE PARA PANIFICAÇÃO PIRAPOZINHO SP
25004.162744/2003-69 6.2578.0010.001-7
PLÁSTICO 12 Meses
ADITIVOS 04/2009
GRINDAMYL POWERBAKE
444 Registro de Aditivo e Coadjuvante de Tecnologia
PREPARAÇÃO ENZIMÁTICA A BASE DE ALFA-AMILASE E HEMICELULASE PIRAPOZINHO SP
25004.162746/2003-58 6.2578.0009.001-1
PLÁSTICO 12 Meses
ADITIVOS 04/2009
GRINDSTED POWERBAKE
444 Registro de Aditivo e Coadjuvante de Tecnologia
LABORATORIO PANIZZA LTDA-EPP 6.02059-8
LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS, L. CASEI, L. RHAMNOSUS, B. LONGUM E FRUTOOLIGOSSACARÍDEOS EM SACHE TABOAO DA SERRA/SP
25004.050842/2002-55 6.2059.0022.001-1
CELULOSICA 24 Meses
PLÁSTICO 24 Meses
METALICA 24 Meses
ADITIVOS 04/2009
SUBSTANCIA ATIVA OU PROBIOTICO C/ALEG.DE PROFUNCOU OU DE SAUDE. 04/2009
NUTRAMED / LACTOFOS
435 Recurso Interposto Deferido
LABORATORIOS B. BRAUN S/A 4.09660-0
ALIMENTO P/ SITUAÇÕES METAB. ESPECIAIS P/ NUT. ENTERAL SBR. ARTIF. BAUNILHA CHILE
25001.010143/99 4.9660.0009.001-1
PLÁSTICO 02 Ano(s)
ALIMENTOS PARA DIETAS ENTERAIS 05/2006
NUTRICOMP ADN RENAL
411 Alteração do Tipo de Embalagem
ALIMENTO P/ SITUAÇÕES METAB. ESPECIAIS P/ NUT. ENTERAL SBR. ARTIF. BAUNILHA CHILE
25001.010143/99 4.9660.0009.001-1
PLÁSTICO 02 Ano(s)
ALIMENTOS PARA DIETAS ENTERAIS 05/2006
NUTRICOMP ADN RENAL
456 Alteração de Rotulagem
MA VITTI INDUSTRIA E COMERCIO LTDA 5.09540-4
PALMITO ACAI EM CONSERVA MARABA PA
25010.106109/98 5.9540.0001.001-8
VIDRO 03 Ano(s)
METALICA 03 Ano(s)
VEGETAIS EM CONSERVA (PALMITO) 08/2008
HEMMER / LORENZ / PREMIUM / TAUVA / DI SALERMO
490 Retificação de Publicação de Registro
NESTLE BRASIL LTDA 4.00076-7
FLOCOS DE CEREIAIS C/ PEDAÇOS DE FRUTAS SAO JOSE DO RIO PARDO/SP
25004.241453/2000-93 4.0076.1802.001-1
PLÁSTICO 06 Meses
ALIMENTOS ADICIVO DE NUTRIENTES ESSENCIAIS 08/2007
NESTLE FOODSERVICES

411 Alteração do Tipo de Embalagem
FLOCOS DE CEREIAIS C/ PEDAÇOS DE FRUTAS SAO JOSE DO RIO PARDO/SP
25004.241453/2000-93 4.0076.1802.001-1
PLÁSTICO 06 Meses
ALIMENTOS ADICIVO DE NUTRIENTES ESSENCIAIS 08/2007
NESTLE FOODSERVICES
442 Alteração do Prazo de Validade do Produto
FLOCOS DE CEREIAIS C/ PEDAÇOS DE FRUTAS SAO JOSE DO RIO PARDO/SP
25004.241453/2000-93 4.0076.1802.001-1
PLÁSTICO 06 Meses
ALIMENTOS ADICIVO DE NUTRIENTES ESSENCIAIS 08/2007
NESTLE FOODSERVICES
451 Alteração do Nome / Designação do Produto
FLOCOS DE CEREIAIS C/ PEDAÇOS DE FRUTAS SAO JOSE DO RIO PARDO/SP
25004.241453/2000-93 4.0076.1802.001-1
PLÁSTICO 06 Meses
ALIMENTOS ADICIVO DE NUTRIENTES ESSENCIAIS 08/2007
NESTLE FOODSERVICES
454 Alteração de Fórmula do Produto
FLOCOS DE CEREIAIS C/ PEDAÇOS DE FRUTAS SAO JOSE DO RIO PARDO/SP
25004.241453/2000-93 4.0076.1802.001-1
PLÁSTICO 06 Meses
ALIMENTOS ADICIVO DE NUTRIENTES ESSENCIAIS 08/2007
NESTLE FOODSERVICES
456 Alteração de Rotulagem
PALACIO DOS REGIMES IND. COM. PRODS. ALIM. LTDA 5.08079-7
PO P/ PREPARO DE COBERTURA DE CACAU P/DIETAS DE INGESTAO CONTROLADA DE AÇUCARES
MONTEIRO LOBATO/SP
25004.210117/2002-55 5.8079.0043.001-5
PLÁSTICO 18 Meses
ALIMENTOS P/ DIETAS DE INGESTAO CONTROLADA DE AÇUCARES 04/2009
BRILHO NEGRO
452 Registro de Alimentos e Bebidas
CHOCOLATE GRAMULADO P/ INGESTAO CONTROLADA DE AÇUCARES MONTEIRO LOBATO/SP
25004.210119/2002-22 5.8079.0042.001-1
PLÁSTICO 01 Ano(s)
ALIMENTOS P/ DIETAS DE INGESTAO CONTROLADA DE AÇUCARES 04/2009
PACIO DOS REGIMES
452 Registro de Alimentos e Bebidas
PERFORMANCE TRADING IMP. EXP. E COMERCIO LTDA 6.02109-0
OLEO DE PRIMULA EM CAPSULAS ESTADOS UNIDOS
25004.021259/2001-74 6.2109.0023.001-8
PLÁSTICO 24 Meses
NOVOS ALIMENTOS E INGREDIENTES 04/2009
OPTIMUM NUTRITION / EVENING PRIMROSE OIL

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)