

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA:  
CIÊNCIAS EM GASTROENTEROLOGIA

**TRANSFERRINA E PRÉ-ALBUMINA SÉRICAS COMO  
MARCADORAS DA RESPOSTA DO SUPORTE  
NUTRICIONAL EM PACIENTES COM CÂNCER DE  
ESÔFAGO**

Dissertação de Mestrado

LÉA TERESINHA GUERRA

Maio de 2008

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA:  
CIÊNCIAS EM GASTROENTEROLOGIA

**TRANSFERRINA E PRÉ-ALBUMINA SÉRICAS COMO  
MARCADORAS DA RESPOSTA DO SUPORTE  
NUTRICIONAL EM PACIENTES COM CÂNCER DE  
ESÔFAGO**

Dissertação apresentada como parte dos  
requisitos para obtenção do título de  
Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Cleber Dario Pinto Kruehl

Co-Orientador: Dr. André Ricardo da Rosa

LÉA TERESINHA GUERRA

Maio de 2008

**G934t** Guerra, Lea Teresinha

Transferrina e pré-albumina séricas como marcadoras da resposta do suporte nutricional em pacientes com câncer de esôfago / Léa Teresinha Guerra ; orient. Cleber Dario Pinto Krueel ; co-orient. André Ricardo da Rosa. – 2008.

100 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Gastroenterologia. Porto Alegre, BR-RS, 2008.

1. Neoplasias esofágicas 2. Nutrição 3. Transferrina 4. Prealbumina 5. Proteínas sanguíneas 6. Apoio nutricional I. Krueel, Cleber Dario Pinto II. Rosa, André Ricardo da III. Título.

NLM: WI 250

## DEDICATÓRIA

Ao meu pai **Eloy** e a minha mãe **Cenir**, que me deram educação, amor, amizade e todas as condições para eu alcançar os meus objetivos.

Ao meu esposo, **Júlio**, pelo amor, companheirismo e exemplo de dedicação em tudo que faz.

Ao meu filho, **Gabriel**, que me traz alegria, felicidade e amor imensuráveis.

## AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao meu Orientador, Prof. Dr. **Cleber Dario Pinto Kruel**, por ter acreditado na minha capacidade para realizar esse trabalho, além do estímulo, orientação, paciência, compreensão e sabedoria.

Ao meu co-Orientador, Dr. **André Ricardo Pereira da Rosa**, pelo incentivo, apoio e amizade.

Ao Prof. Dr. **Loreno Brentano**, por ter acreditado na importância do trabalho do nutricionista junto ao Grupo de Cirurgia do Esôfago, Estômago e Intestino Delgado do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (GCEEID do HCPA).

À bioquímica **Maria Clara Medina Correa**, pelo trabalho na dosagem da pré-albumina, fundamental para a execução desse trabalho.

À colega e amiga **Elaine Terezinha Micheli**, pelo coleguismo, disponibilidade e apoio. Uma ajuda sem direito ao esquecimento!

Ao acadêmico de Medicina **Ricardo Filipe Romani**, pela colaboração, participação, dedicação e comprometimento com que participou dessa pesquisa.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos Professores Dra Elza Daniel de Mello e Dr. Mario Reis Álvares-da-Silva, que comentaram o projeto de pesquisa e propuseram várias observações relevantes que contribuíram para a melhoria do estudo.

Às colegas de sala e amigas Ana Jochims, Paula Soares e Susana Krampe, pela compreensão, paciência, coleguismo e amizade que jamais esquecerei!

À Nutricionista Camila Beltrame Becker, pela ajuda incondicional no atendimento aos pacientes, sempre disponível e dedicada.

À Ceres Oliveira e à Vânia Naomi Hirakata, pela disponibilidade e pelo apoio na análise estatística.

À Ingrid de Vargas Mito, pela confecção e auxílio no banco de dados.

Ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG) e ao Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e ao PROF/CAPES do Programa de Pós-Graduação em Gastroenterologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pelo incentivo financeiro.

Às secretárias do Programa de Pós-Graduação em Gastroenterologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Moema Goulart e Jamile Ladeira, pelo auxílio, apoio e disponibilidade.

À bioquímica Carmen Pila, pelo apoio e encaminhamento necessário para a realização das análises da pré-albumina.

Aos práticos de laboratório Patrícia Franke Conceição e Jéferson Beck da Silva, pela atenção e cuidados com as amostras da pré-albumina.

Aos médicos Residentes que passaram pelo GCEEID do HCPA nesse período e que foram fundamentais para a solicitação dos exames bioquímicos, em especial ao Dr. Maurício Cardoso Zulian, pela disponibilidade, carinho e amizade.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>8</b>
<b>LISTA DE TABELAS .....</b>	<b>9</b>
<b>LISTA DE FIGURAS .....</b>	<b>10</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>11</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>12</b>
<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>16</b>
2.1 Câncer e desnutrição.....	16
2.2 Câncer de esôfago e desnutrição .....	20
2.3 Parâmetros de avaliação nutricional e/ou de suporte nutricional.....	21
2.3.1 Proteínas plasmáticas .....	24
2.3.1.1 Transferrina.....	27
2.3.1.2 Pré-albumina.....	28
2.4 Suporte nutricional em câncer .....	29
2.5 Suporte nutricional em câncer de esôfago.....	31
<b>3 JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>35</b>
<b>4 OBJETIVOS.....</b>	<b>36</b>
4.1 Objetivo Geral .....	36
4.2 Objetivos específicos .....	36
<b>5 PACIENTES E MÉTODOS .....</b>	<b>37</b>
5.1 Delineamento.....	37
5.2 Pacientes .....	37
5.2.1 Cálculo do tamanho da amostra .....	37
5.2.2 Critérios de inclusão .....	38
5.2.3 Critérios de exclusão .....	38
5.3 Logística .....	38
5.3.1 Avaliação nutricional antropométrica .....	39
5.3.1.1 Peso.....	39
5.3.1.2 Estatura.....	39



---

5.3.1.3 Porcentagem de perda de peso (%PP).....	40
5.3.1.4 Índice de Massa Corporal (IMC) .....	40
5.3.2 Avaliação dietética.....	41
5.3.3 Avaliação laboratorial .....	42
5.3.3.1 Transferrina sérica .....	42
5.3.3.2 Pré-albumina sérica .....	42
5.4 Suporte nutricional.....	43
5.5 Análise estatística.....	45
5.6 Aspectos éticos.....	46
5.7 Financiamento .....	47
<b>6 RESULTADOS.....</b>	<b>48</b>
<b>7 DISCUSSÃO.....</b>	<b>58</b>
7.1 Dos resultados e sua interpretação .....	58
7.2 Das limitações do estudo.....	65
7.3 Da aplicabilidade prática.....	66
<b>8 CONCLUSÕES.....</b>	<b>67</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>68</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>76</b>
Anexo A – Ficha de coleta de dados .....	77
Anexo B – Recordatório alimentar de 24 horas .....	79
Anexo C – Controle de ingestão da dieta via oral.....	81
Anexo D – Controle de ingestão da dieta por sonda nasointestinal .....	82
Anexo E – Fluxograma de coleta de dados .....	83
Anexo F – Termo de consentimento livre e esclarecido .....	84
Anexo G – Artigo encaminhado para publicação: Serum Transferrin and Serum Prealbumin as Markers of Response to Nutritional Support in Patients with Esophageal Cancer. ....	85

## LISTA DE ABREVIATURAS

BN	-	Balanço nitrogenado
CE	-	Câncer de esôfago
DPE	-	Desnutrição protéico-energética
EN	-	Estado nutricional
g	-	Gramma
GEB	-	Gasto energético basal
GCEEID	-	Grupo de Cirurgia do Esôfago, Estômago e Intestino Delgado
HCPA	-	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IMC	-	Índice de massa corporal
Kcal	-	Quilocaloria
Kg	-	Quilograma
mg/dL	-	Miligramma por decilitro
NE	-	Nutrição enteral
NP	-	Nutrição parenteral
%PP	-	Porcentagem de perda de peso
RDA	-	<i>Recommended Dietary Allowances</i>
SN	-	Suporte nutricional
SNE	-	Sonda nasoentérica
VO	-	Via oral

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação do IMC para pacientes adultos .....	41
Tabela 2 – Classificação do IMC para pacientes idosos com mais de 60 anos .....	41
Tabela 3 – Caracterização da amostra na internação .....	49
Tabela 4 – Associação entre a classificação do IMC e os níveis de transferrina e pré-albumina no pré e pós-suporte nutricional (n=45) .....	52
Tabela 5 – Comparação dos parâmetros pré e pós-suporte nutricional .....	54

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Associação entre o percentual de perda de peso com os níveis séricos de transferrina na internação .....51
- Figura 2 – Associação entre o percentual de perda de peso com os níveis séricos de pré-albumina na internação.....51
- Figura 3 – Comparação entre a média da transferrina (mg/dL) do pré-SN (média=193,5; DP=48,7) para o pós-SN (média=215; DP=51,4) .....53
- Figura 4 – Comparação entre a média da pré-albumina (mg/dL) do pré-SN (média=17,4; DP=7,28) para o pós-SN (média=20,7; DP=6,54) .....54
- Figura 5 – Comparação da variação da transferrina do pré para o pós-SN conforme ingestão calórica inferior a 30 kcal/kg/dia (n=6; média=-4,0; DP=34,9) e igual ou maior que 30 kcal/kg/dia (n=39; média=25,4; DP=31,1) .....55
- Figura 6 – Associação entre as variações da transferrina (mg/dL) e pré-albumina (mg/dL) do pré para o pós-SN .....57

## RESUMO

**Objetivos:** O objetivo do presente estudo foi avaliar a dosagem da transferrina e pré-albumina séricas como marcadoras da resposta ao suporte nutricional em pacientes com câncer de esôfago.

**Métodos:** Estudo clínico não-controlado com 45 pacientes internados com câncer de esôfago submetidos ao suporte nutricional antes de iniciar a terapia oncológica. De acordo com o estado nutricional, os pacientes receberam dieta por sonda nasoentérica, via oral ou combinada (via oral e sonda nasoentérica). O gasto energético basal foi estimado pela equação de Harris-Benedict. Pré-albumina e transferrina séricas foram dosadas antes e após o suporte nutricional. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos.

**Resultados:** A média do tempo de suporte nutricional foi de quatorze dias ( $\pm 4,72$ ). Houve aumento significativo dos níveis séricos de transferrina ( $p < 0,001$ ) e pré-albumina ( $p = 0,002$ ) após suporte nutricional. Aumento dos níveis de transferrina esteve associado com ingestão calórica ( $p = 0,034$ ), ao contrário dos níveis de pré-albumina ( $p = 0,864$ ). Não houve relação estatisticamente significativa entre a ingestão de proteína com a variação dos níveis de transferrina ( $p = 0,243$ ) e pré-albumina ( $p = 0,913$ ) do pré para o pós-suporte nutricional. Perda de peso na internação se correlacionou significativamente com os níveis de pré-albumina ( $-0,545; p < 0,001$ ) e transferrina ( $r = -0,347; p = 0,021$ ). Houve associação estatisticamente significativa entre as variações da transferrina e pré-albumina do pré para o pós-suporte nutricional ( $r = 0,568; p < 0,001$ ).

**Conclusões:** Houve um aumento significativo dos níveis séricos de pré-albumina e transferrina após o suporte nutricional. Foi encontrada uma associação estatisticamente significativa entre as variações da transferrina e pré-albumina do pré para o pós-suporte nutricional.

**Palavras chave:** Transferrina, pré-albumina, proteínas s, suporte nutricional, câncer de esôfago.

## ABSTRACT

**Objectives:** This study evaluated serum transferrin and prealbumin levels as markers of response to nutritional support in patients with esophageal cancer.

**Methods:** Clinical, uncontrolled study with 45 hospitalized patients with esophageal cancer who received preoperative nutritional support. According to their nutritional status, patients received nasoenteric tube feeding, an oral diet, or a combined diet (oral and nasoenteric tube feeding). Resting energy expenditure were calculated using the Harris-Benedict equation. Serum prealbumin and transferrin levels were measured before and after nutritional support.  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

**Results:** The mean nutritional support duration was 14 ( $\pm 4.72$ ) days. There was a significant increase in serum transferrin ( $P < 0.001$ ) and prealbumin ( $P = 0.002$ ) levels after nutritional support. The increase in transferrin levels ( $P = 0.034$ ), but not in prealbumin levels ( $P = 0.861$ ), was associated with calorie intake. There was no statistically significant difference between protein intake and variations in the levels of transferrin ( $P = 0.243$ ) and prealbumin ( $P = 0.913$ ) from pre- to post-nutritional support. Weight loss at admission was significantly associated with levels of prealbumin ( $r = -0.545$ ;  $P < 0.001$ ) and transferrin ( $r = -0.347$ ;  $P = 0.021$ ). There was a statistically significant association between transferrin and prealbumin variations from pre- to post-nutritional support ( $r = 0.568$ ;  $P < 0.001$ ).

**Conclusions:** There was a significant increase in serum transferrin and prealbumin levels after nutritional support. A significant association was found between serum transferrin and prealbumin variations.

**Key words:** Transferrin, prealbumin, serum proteins, nutritional support, esophageal cancer.

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer de esôfago (CE) é uma das neoplasias mais agressivas do trato digestivo. A doença se manifesta na maioria das vezes em uma fase tardia de sua evolução, com sintomas debilitantes da doença avançada<sup>1</sup>.

Os sintomas mais freqüentes, dependendo do estágio e da evolução da doença, são disfagia progressiva, odinofagia, desconforto retroesternal, dor epigástrica, náuseas, anorexia e emagrecimento<sup>2</sup>.

A incidência de CE no mundo ocorre mais freqüentemente dentro de uma região que se estende da costa sul do Mar Cáspio, ao oeste, até o norte da China, a leste, abrangendo partes do Irã, Ásia Central, Afeganistão, Sibéria e Mongólia<sup>2</sup>.

No Brasil, o CE está entre os dez mais incidentes, segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA). A estimativa de incidência para 2008 é cerca de 10.550 casos. Em relação ao estado do Rio Grande do Sul, a estimativa é de 1.080 casos em homens e 430 casos em mulheres. Observa-se maior prevalência em indivíduos do sexo masculino e com idade acima de 60 anos<sup>1</sup>.

A desnutrição protéico-energética (DPE) pode atingir a maioria dos doentes com CE<sup>3,4</sup>, em virtude não só da obstrução do trânsito esofágico causada pelo tumor, clinicamente expressada por disfagia, mas também por fatores próprios da neoplasia, clinicamente expressados por anorexia<sup>5</sup>. As opções terapêuticas geralmente são ressecção cirúrgica, quimioterapia e radioterapia, as quais freqüentemente causam ou exacerbam a desnutrição<sup>6</sup>.

A avaliação nutricional (AN) é o primeiro passo para a identificação da desnutrição e é usualmente feita pela combinação de parâmetros clínicos, antropométricos e laboratoriais<sup>7</sup>.

O Suporte Nutricional (SN) em pacientes com câncer tem por objetivo minimizar os efeitos do jejum, fornecer energia e outros nutrientes específicos, recuperar ou estabilizar o estado nutricional, aumentar o potencial de resposta orgânica favorável à terapia, facilitar a cicatrização de feridas, acelerar a recuperação dos efeitos colaterais do tratamento e melhorar a qualidade de vida com manutenção das atividades diárias<sup>3,6,8</sup>.

A quantificação da resposta ao SN normalmente é realizada através do peso corporal, do balanço nitrogenado (BN) e da medida dos níveis séricos de várias proteínas plasmáticas. A curto prazo, mudanças no peso corporal podem não servir como um efetivo marcador de anabolismo. A determinação do BN na urina de 24 horas serve como estimativa da retenção de nitrogênio. Entretanto, não necessariamente quantifica a utilização de nitrogênio<sup>9</sup>.



As proteínas plasmáticas, por sua vez, dão informação indireta da massa protéica visceral. Sua diminuição caracteriza menor síntese hepática, geralmente por déficit de aporte. A albumina sérica tem meia-vida de 19-20 dias, não sendo a sua dosagem um bom indicador de desnutrição aguda, além de responder lentamente à terapia nutricional<sup>10,11</sup>. A transferrina sérica, com meia-vida de cerca de oito dias, e a pré-albumina, com meia vida de dois a três dias, são proteínas que se alteram mais precocemente em função de modificações agudas do equilíbrio protéico, respondendo mais rapidamente ao SN<sup>9,11,12</sup>.

## **2 REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1 Câncer e desnutrição**

Há muito tempo que a desnutrição é reconhecida como fator de mau prognóstico no paciente com câncer. A partir de estudos retrospectivos, em sua maioria, concluiu-se que fatores como perda de peso, baixos níveis de albumina sérica e baixos índices na avaliação nutricional aumentavam as taxas de morbimortalidade em diferentes tipos de câncer. Apesar disso, poucos são os estudos prospectivos sobre o assunto<sup>13</sup>.

A DPE no paciente com câncer ocorre como consequência de um desequilíbrio entre as necessidades nutricionais, a demanda do tumor e a disponibilidade de nutrientes no corpo, resultando em fraqueza progressiva, comprometimento da função imune, redução da qualidade de vida e potencial intolerância terapêutica<sup>14</sup>.

Perda de peso progressiva é uma característica comum de muitos tipos de câncer. Perda de peso superior a 10% nos seis meses anteriores ao diagnóstico é considerado fator de risco independente para a sobrevida<sup>15</sup>.

Perda de peso significativa tem associação com anorexia, sintoma comum no câncer avançado, resultado de alterações do paladar e do olfato ou mudanças na regulação hipotalâmica<sup>16</sup>. A etiologia da anorexia é desconhecida, pois muitos fatores intervêm no seu surgimento, como por exemplo, substâncias liberadas tanto pelo tumor como pelo hospedeiro, em resposta à presença do tumor<sup>7</sup>. Ocorre em 40% dos pacientes com câncer, no momento do diagnóstico, e em mais de dois terços dos doentes terminais<sup>17</sup>.

Muitos estudos têm reportado a prevalência de desnutrição em pacientes com câncer. Num estudo multicêntrico com mais de 3.000 pacientes foi constatada perda de peso em mais de 50% dos pacientes. A alta frequência e a severidade da perda de peso ocorreram principalmente em pacientes com câncer gastrointestinal<sup>18</sup>.

Estudo do IBRANUTRI (Inquérito Brasileiro de Avaliação Nutricional) com 4.000 doentes hospitalizados na rede pública em 25 hospitais de 12 estados brasileiros e do Distrito Federal identificaram que 20,1% dos pacientes internados eram portadores de câncer. Desses, 66,4% apresentavam-se com desnutrição, sendo 45,1% de grau moderado e 21,3% grave<sup>19</sup>.

A desnutrição grave acompanhada de anorexia e astenia é denominada caquexia. A caquexia cancerosa é uma síndrome complexa e multifatorial caracterizada por consumo intenso e generalizado dos tecidos corporais, principalmente muscular e adiposo, com uma perda progressiva e involuntária de peso, anemia, astenia, balanço nitrogenado negativo, disfunção imune e alterações

metabólicas, geralmente associadas à anorexia, contribuindo significativamente para a mortalidade<sup>7,16,20</sup>.

Na caquexia cancerosa, os tumores desencadeariam uma resposta do hospedeiro com base na produção de citocinas (interleucinas ou fator de necrose tumoral alfa) por células imunológicas na tentativa de destruir as células tumorais. Entretanto, os tumores de crescimento rápido (modelos experimentais e fases avançadas do câncer humano) acabam não sendo eliminados pela carga de citocinas<sup>21</sup>. Porém, as citocinas são produzidas em concentrações suficientes para induzir efeitos secundários sobre o próprio hospedeiro, resultando em anorexia e alterações significativas no metabolismo energético, dos carboidratos, das proteínas e das gorduras. Níveis séricos elevados de interleucinas 1 e 6, bem como fator de necrose tumoral alfa, têm sido detectados em pacientes com câncer e parecem se correlacionar positivamente com a progressão tumoral<sup>22</sup>.

Além das citocinas produzidas pelas células imunes do hospedeiro, fatores catabólicos gerados pelo próprio tumor têm sido identificados e podem agir diretamente sobre os tecidos muscular esquelético e adiposo. Agem de maneira parecida com a dos hormônios e são capazes de induzir perda ponderal mediante mecanismos envolvendo a anorexia. Essas substâncias são os Fatores Mobilizadores de Lipídios e Indutores de Proteólise. O metabolismo anormal induzido e observado durante a caquexia cancerosa leva à excessiva mobilização de proteínas e lipídios dos músculos e dos estoques de gordura, comprometendo, com o tempo, a massa celular corporal<sup>23</sup>.

O aumento do consumo energético pelo tumor, a liberação de fatores que agem no centro da saciedade diminuindo o consumo alimentar e as citocinas produzidas pelo hospedeiro e pelo tumor levam a anormalidades metabólicas características da síndrome<sup>16,24</sup>.

A caquexia pode ser classificada em primária ou secundária. A primária está relacionada às conseqüências metabólicas da presença do tumor associada a alterações inflamatórias e resultam em consumo progressivo, freqüentemente irreversível, de proteína visceral, da musculatura esquelética e do tecido adiposo<sup>24</sup>. A secundária é resultante da diminuição na ingestão e absorção de nutrientes por obstrução tumoral do trato gastrointestinal, anorexia por efeito do tratamento e ressecções intestinais maciças. As duas condições podem aparecer concomitantemente em um único indivíduo. A caquexia secundária ao câncer é decorrente de uma complexa interação entre o indivíduo, sua condição social e psicológica e a resposta endócrino-metabólica desencadeada pela doença e pelas múltiplas opções de tratamento<sup>16,24</sup>.

A incidência de desnutrição depende principalmente do tipo de tumor, da localização e do estágio da doença. Também é afetada por tratamentos anti-neoplásicos e por características dos pacientes como idade, sexo e suscetibilidade individual<sup>8</sup>. O CE, especialmente, determina diferentes graus de desnutrição, de acordo com a evolução da doença.

## 2.2 Câncer de esôfago e desnutrição

A DPE em pacientes com CE pode ocorrer em até 80% dos casos<sup>3,4</sup>. Em um estudo prospectivo realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) com 45 pacientes com carcinoma epidermóide de esôfago (CEE), foi encontrada uma prevalência de DPE de 57,8%<sup>25</sup>. Outro estudo realizado com 75 pacientes constatou uma prevalência de desnutrição de 61%<sup>26</sup>.

Em muitos casos, a perda de peso é acentuada e ocorre rapidamente num período inferior a quatro meses<sup>4</sup>. As causas da desnutrição são multifatoriais. Usualmente é o resultado do efeito local do tumor e sistêmico da doença em combinação com os efeitos colaterais da terapia anti-neoplásica<sup>27</sup>. Os tratamentos são comumente multimodais, incorporando poliquimioterapia, radioterapia e cirurgia<sup>6</sup>. Num estudo realizado com pacientes com CE foi demonstrado que os fatores que mais se relacionaram com a desnutrição foram sexo, idade, estágio da doença e grau de disfagia<sup>26</sup>.

Pacientes que apresentam disfagia e anorexia tendem a ter perda de peso superior àqueles que apresentam somente disfagia. Pacientes com anorexia são mais desnutridos e podem apresentar doença disseminada<sup>27</sup>.

A disfagia tem sido relatada como sintoma primário em mais de 90% dos pacientes com CE<sup>6</sup> e 66% desenvolvem anorexia durante o curso da doença, o que pode contribuir para a alta incidência de desnutrição observada na admissão hospitalar<sup>6,28</sup>.

Complicações sépticas severas continuam sendo a maior causa de morte em pacientes com CE. DPE é um importante fator vinculado a imunocompetência do paciente com CE e está associada a complicações sépticas. Redução do peso corporal, circunferência muscular do braço e proteínas de rápido *turnover* estão correlacionadas com complicações sépticas fatais pós-operatórias<sup>29</sup>.

Pacientes com CE avançado tendem a ter desnutrição marasmática com grandes perdas de gordura corporal, proteína e albumina<sup>30</sup>. Apresentam altas taxas de *turnover* protéico e de gliconeogênese de aminoácidos<sup>27</sup>.

### **2.3 Parâmetros de avaliação nutricional e/ou de suporte nutricional**

A avaliação do estado nutricional e/ou da eficiência do suporte nutricional (SN) podem ser realizadas através das medidas antropométricas, dosagem dos catabólitos da proteína muscular provenientes da excreção urinária, nitrogênio corporal total, balanço nitrogenado, *turnover* de várias proteínas e concentração plasmática de algumas proteínas<sup>31</sup>.

A antropometria constitui-se em um conjunto de técnicas utilizadas para a determinação dos compartimentos corporais de tecidos adiposos, musculares, ósseos e água extracelular<sup>25,32</sup>.

Embora as medidas antropométricas, incluindo circunferência do braço, prega cutânea do tríceps e peso corporal sejam freqüentemente utilizadas para avaliação das reservas de gorduras e proteínas corporais, elas não são sensíveis para avaliar

a resposta do SN a curto prazo. São métodos não invasivos e usualmente fáceis de obter, porém condições clínicas como edema, obesidade, perda de peso, perda de turgor e elasticidade da pele impedem medidas acuradas em muitos pacientes<sup>32,33</sup>.

A medida da circunferência do braço não dominante apresenta uma ampla extensão de valores normais e pode ser utilizada para monitorar a médio ou a longo prazo as variações em um único indivíduo. Nestas condições, ela parece ser adequada para indicar mudanças no compartimento muscular esquelético<sup>31</sup>.

A determinação da excreção urinária da 3-metil-histidina, aminoácido liberado no catabolismo muscular, presta-se à avaliação da perda de massa muscular. Entretanto, resultados falso-positivos decorrem de sua origem também extramuscular e da influência de vários fatores, como idade, sexo e o tipo de dieta adotada<sup>31,34,35</sup>. Outro exame utilizado para avaliar a massa protéica somática é o índice creatinina-altura (ICA), que consiste na dosagem da creatinina urinária de 24 horas, relacionada com seus valores ideais, em relação à altura. A quantidade de creatinina urinária excretada é indicadora da massa muscular e do nitrogênio corporal total. Por isso, a alteração no ICA demonstra a diminuição da massa muscular magra<sup>12</sup>. As dificuldades para tornar o ICA um exame de rotina na prática clínica diária decorrem não somente da necessidade de coletar a urina de 24 horas durante três dias consecutivos<sup>35</sup>, mas também de fazer uma dieta isenta de carnes, estar em um estado normocatabólico e ter uma boa função renal<sup>36</sup>.

Medidas do nitrogênio corporal total e de massa corporal magra podem ser um método muito acurado, porém, requerem equipamentos sofisticados que estão



disponíveis somente em algumas instituições de pesquisa altamente especializadas, não podendo ser aplicadas na rotina clínica diária<sup>31</sup>. O balanço nitrogenado (BN) é um método bastante utilizado, consistindo na medida da diferença entre a ingestão de nitrogênio e suas excreções urinárias, fecais e demais secreções. O BN negativo reflete um estado catabólico e o positivo reflete um estado anabólico. A maioria das formas graves de estresse, como as neoplasias, resulta em aumento da excreção nitrogenada. Ao monitorizar-se o equilíbrio nitrogenado, existe uma tendência em superestimar a ingestão e subestimar as perdas. Devido a estes fatos, o BN tem valor limitado como método primário de avaliação nutricional<sup>20,31,33,34,36</sup>.

Outra possibilidade é o estudo dos compartimentos orgânicos através da avaliação da distribuição de isótopos radioativos, relacionando os compartimentos extra e intracelular. Fornece um meio acurado de determinar o aumento da massa magra e síntese protéica, porém apresenta limitações devido à alta complexidade, custo do aparelho e falta de pessoal capacitado<sup>34,37</sup>.

Os parâmetros acima mencionados são utilizados para medir o tamanho ou a variação de diferentes compartimentos protéicos, cada um tendo uma pequena função específica. Devido ao grande tamanho dos compartimentos musculares e viscerais, suas medidas têm um importante papel. Entretanto, a importância funcional das várias proteínas pode diferir de acordo com as condições clínicas dos pacientes<sup>31</sup>.

Em pacientes com câncer pode haver dificuldades na interpretação dos parâmetros nutricionais em virtude de alterações fisiológicas, retenção hídrica,

aumento da massa tumoral, alterações hormonais devido ao tratamento ou síndromes para-neoplásicas, efeitos do tratamento anti-neoplásico e da doença sobre o metabolismo e composição corporal<sup>38</sup>.

Assim, existem controvérsias em relação aos métodos mais adequados, sensíveis e específicos para se realizar a avaliação do estado nutricional<sup>39</sup>. Cada um deles tem características próprias, que lhes conferem vantagens e/ou desvantagens sem que, contudo, haja o teste considerado padrão-ouro<sup>40</sup>.

### **2.3.1 Proteínas plasmáticas**

A dosagem de algumas proteínas plasmáticas pode ser utilizada para avaliar o estado nutricional (EN) e o resultado do SN. É considerada um procedimento rápido e prático, podendo ser repetida inúmeras vezes<sup>34</sup>. Albumina, transferrina, pré-albumina e proteína fixadora de retinol têm importantes funções como transportadoras de hormônios, substratos e vitaminas<sup>31</sup>. Essas funções são relativamente bem protegidas durante períodos de inanição, quando os aminoácidos são liberados pelo catabolismo dos músculos periféricos e são direcionados para o fígado com o propósito da gliconeogênese e também para a síntese destas proteínas<sup>31</sup>.

Outras proteínas plasmáticas denominadas de proteínas de fase aguda positivas tais como  $\alpha$ -1-glicoproteína,  $\alpha$ -1-antitripsina, proteína C-reativa,  $\alpha$ -2-macroglobulina, haptoglobulina, ceruloplasmina, fibrinogênio, entre outras, desenvolvem um importante papel na defesa do hospedeiro durante as várias

condições inflamatórias<sup>31</sup>. Esta síntese no fígado é estimulada pela produção excessiva e circulação de vários mediadores celulares e humorais como as citocinas, em particular, a interleucina 6, fatores hematopoiéticos, prostaglandinas, tromboxanos e complementos. Elas estimulam o desenvolvimento da resposta imune e participam na cicatrização das feridas<sup>41,42</sup>.

A concentração das proteínas séricas não é afetada somente pelo balanço entre a síntese e a degradação, mas também por mudanças na quantidade e na distribuição dos fluidos corporais, por mudanças na permeabilidade capilar, por perdas externas e por retorno linfático<sup>42</sup>. A concentração dos níveis séricos de albumina, embora extremamente utilizada para avaliação nutricional e como fator prognóstico, é muito mais afetada por mudanças nos fluidos corporais que ocorre após injúria, do que por depleção nutricional. A albumina apresenta uma meia-vida de 19 a 20 dias e o seu aumento é lento e parece ser adequado somente para avaliar a variação do estado nutricional a longo prazo<sup>31,34</sup>.

A mensuração do *turnover* de várias proteínas é uma determinação dinâmica que separa claramente as taxas de síntese e degradação de cada proteína estudada<sup>31</sup>. Proteínas de rápido *turnover*, tais como transferrina, pré-albumina e proteína fixadora de retinol<sup>43</sup>, têm sido propostas para investigar os efeitos do SN a curto prazo<sup>31</sup>. Foi demonstrado em estudos que os níveis séricos destas proteínas diminuem muito durante a depleção protéica e aumentam rapidamente após correção do déficit nutricional<sup>10</sup>. A diminuição transitória destas proteínas plasmáticas foi descrita em condições inflamatórias que são encontradas após injúria e sepse<sup>31,44</sup>.

Trabalhos têm demonstrado que durante o SN mudanças dos níveis séricos de pré-albumina e transferrina parecem se correlacionar melhor com o BN do que a albumina<sup>32</sup>.

A distribuição das proteínas corporais encontra-se em torno de 40% no músculo, 10% nos órgãos, 30% na pele e sangue e 20% em outros tecidos e componentes corporais. As proteínas corporais não se armazenam nos hepatócitos, sendo somente sintetizadas por estas células e secretadas na circulação<sup>41</sup>.

As proteínas corporais estão em constante estado de anabolismo e catabolismo. O fluxo de aminoácidos em ambos os processos se denomina reserva de aminoácidos. Os aminoácidos provenientes do catabolismo muscular e da alimentação fornecem o substrato para a síntese de proteínas estruturais (músculo) e funcionais (hepáticas). Quando as necessidades de proteínas excedem a disponibilidade, as proteínas musculares são catabolizadas para manter as funcionais<sup>41</sup>.

Parâmetros bioquímicos ideais para avaliar a resposta do SN a curto prazo deveriam ter alta sensibilidade (anormal em pacientes desnutridos) e especificidade (normal em pacientes sem depleção) e não deveriam ser afetados por fatores não nutricionais<sup>32</sup>.

Vários estudos têm demonstrado a relação dos níveis baixos de pré-albumina e transferrina séricas com morbi-mortalidade<sup>20,45-51</sup>.

Apesar dos níveis de pré-albumina e transferrina serem afetadas por diversos fatores, elas parecem ser indicadores mais sensíveis de adequação do SN do que outros parâmetros mais comumente usados<sup>32</sup>.

### **2.3.1.1 Transferrina**

A transferrina é uma glicoproteína sintetizada e metabolizada principalmente nos hepatócitos e responsável pelo transporte sanguíneo de ferro. Cada molécula de transferrina é formada de dois lóbulos de estrutura similares interna e independentes para a fixação do ferro. Normalmente a transferrina transporta dois átomos de ferro e, do total de transferrina circulante, 20-50% nos homens e 15-50% nas mulheres estão ocupados pelo ferro propriamente dito. Seus valores normais encontram-se entre 200-400 mg/dL<sup>52</sup>.

Sua vida média é de cerca de 8 a 10 dias e pode responder com mais rapidez a mudanças no estado nutricional, mas seus níveis são afetados por várias doenças, inclusive insuficiência hepática, insuficiência cardíaca congestiva e inflamação. Além disso, uma vez que a transferrina está vinculada ao metabolismo do ferro, mudanças nas condições do ferro podem também afetar os seus níveis<sup>41</sup>.

A transferrina aumenta na carência de ferro, na gravidez, na fase precoce das hepatites agudas e por perdas hemáticas crônicas; reduz-se em várias anemias, nas infecções crônicas, nas doenças hepáticas crônicas, nas neoplasias e na sobrecarga de ferro. Ela não é, portanto, sempre um índice específico do estado de desnutrição protéica<sup>41</sup>.

### 2.3.1.2 Pré-albumina

A pré-albumina ou transtiretina é uma proteína plasmática não glicosilada que serve para o transporte para os hormônios tireoidianos, presente na circulação sob a forma de proteína fixadora de retinol (*retinol-binding protein - RBP*) e pré-albumina propriamente dita<sup>53-55</sup>. Apenas 10% da pré-albumina transportam os hormônios da tireóide, enquanto geralmente é saturada com a proteína fixadora de retinol e com a vitamina A. Ela é sintetizada principalmente pelo fígado e em menor quantidade pelo plexo coroidal. É parcialmente catabolizada nos rins<sup>56</sup>.

As taxas de renovação dessa proteína são rápidas, com uma meia-vida de 2 a 3 dias<sup>53</sup>. Devido à meia-vida curta e pouca reserva corporal, a medida dos seus níveis tem sido usada para monitorar a efetividade do SN<sup>45,56</sup>. Devido ao alto conteúdo de triptofano, a pré-albumina é muito sensível a variações da qualidade protéica da dieta habitual<sup>35</sup>. Embora a pré-albumina responda a alterações nutricionais, é influenciada por diversos fatores relacionados à doença<sup>53</sup>.

Os níveis de pré-albumina diminuem a sua concentração na infância, idade avançada, inflamação, trauma, desnutrição grave, doença hepática, doenças da tireóide, ascite, hemodiluição, perda de sangue aguda, síndrome nefrótica e infusões hormonais<sup>41</sup>.

Os níveis séricos aumentam com uso de corticosteróides ou esteróides anabólicos, agentes antiinflamatórios não-esteróides, *insulin-like growth factor-1* ou fator de crescimento insulina símile -1 (IGF1), endógeno ou exógeno, e na

insuficiência renal crônica pela diminuição do catabolismo<sup>41,53</sup>. Sua concentração normal situa-se em torno de 20mg/dL- 40mg/dL<sup>41</sup>.

Os níveis de pré-albumina deveriam ser medidos em conjunto com a proteína C-reativa porque ela é um marcador de inflamação<sup>35,57,58</sup> e, portanto, poderia ajudar a distinguir entre diminuição secundária devido a doenças inflamatórias agudas ou por desnutrição<sup>59</sup>. Somente na presença da estabilidade dos parâmetros inflamatórios é que o aumento dos níveis de pré-albumina refletem a resposta metabólica do SN<sup>42</sup>.

Devido ao rápido *turnover* e simplicidade na avaliação, a pré-albumina é a proteína sérica de preferência para monitoramento nutricional e é atualmente utilizada para avaliar o estado nutricional e a eficácia do SN<sup>42</sup>.

## **2.4 Suporte nutricional em câncer**

O objetivo do SN em pacientes com câncer é tentar prevenir ou reverter à caquexia. Pode ser utilizado como tratamento adjuvante durante a terapia anti-neoplásica ou a longo prazo para pacientes incapazes de manter adequada ingestão de nutrientes. O SN pode ser através da suplementação por via oral (VO), nutrição enteral (NE) ou nutrição parenteral (NP)<sup>3</sup>.

O SN em oncologia deve contemplar inúmeras variáveis, relacionadas com o próprio tumor, com o impacto desse no metabolismo do doente e com características individuais de cada paciente<sup>60</sup>.

Os requerimentos energéticos dos pacientes com câncer dependem do grau de desnutrição e estresse metabólico, mas também das perdas de energia e do nível de atividade física<sup>60</sup>.

Recomenda-se a utilização de alimentação por VO ou NE sempre que o trato gastrointestinal estiver funcionando, para prevenir complicações infecciosas, isquêmicas e translocação bacteriana<sup>61</sup>.

A NE está indicada para pacientes desnutridos e com o trato gastrointestinal funcionante associado à baixa ingestão VO, desde que o acesso por via enteral possa ser obtido com segurança. Nestas condições, a NE será sempre preferencial à NP, por ser mais fisiológica, mais segura, mais simples e mais barata<sup>60,62-64</sup>.

NP é raramente indicada em pacientes com câncer devido ao impacto negativo nos resultados clínicos, incluindo complicações infecciosas, sepse e aumento do tempo de permanência hospitalar. Entretanto, em casos em que a NE não é possível, NP está indicada<sup>60</sup>.

Comparado com alimentação por VO, NE possui a capacidade de fornecer nutrientes além das áreas obstruídas, particularmente em pacientes com câncer de orofaringe, esôfago e estômago. Os nutrientes podem ser fornecidos de forma lenta e contínua, permitindo deste modo um longo período para absorção mesmo em pacientes com limitada capacidade absorptiva<sup>61</sup>.



A NE administrada antes e durante a radioterapia pode prevenir a perda de peso, a desidratação e a interrupção do tratamento. Também minimiza os episódios de reinternação. Seu uso em pacientes ambulatoriais, posterior ao tratamento, mostra benefícios significativos nos parâmetros bioquímicos e antropométricos<sup>65</sup>.

SN em pacientes com desnutrição severa deve ser iniciado antes do tratamento cirúrgico, para restabelecer o estado nutricional, diminuindo a morbimortalidade, o tempo de permanência hospitalar e os custos totais do tratamento<sup>61</sup>. A curto prazo, é capaz de reverter uma condição permanente de inadequada ingestão de macronutrientes e, conseqüentemente, reduzir os riscos cirúrgicos<sup>66</sup>.

SN em pacientes desnutridos com câncer está associado à melhora da resposta à terapia anti-neoplásica, menos complicações relacionados ao tratamento, melhora da função imune e da qualidade de vida<sup>67</sup>.

Alguns estudos clínicos randomizados realizados em pacientes desnutridos submetidos ao SN no período pré-operatório de cirurgia oncológica gastrointestinal demonstraram uma diminuição da taxa de complicações de 20 a 36%, com significativa redução da mortalidade<sup>68</sup>.

## **2.5 Suporte nutricional em câncer de esôfago**

Existem várias estratégias que podem ser usadas para preservar ou restaurar as condições nutricionais dos pacientes com CE durante o tratamento anti-neoplásico. A suplementação por VO, enteral ou parenteral está entre os vários

métodos de suporte. A opção enteral deve ser preferida porque a integridade do intestino é preservada, o risco de complicações é reduzido e os custos são baixos. Prevenção ou correção de depleção de nutrientes em pacientes com CE gravemente desnutridos reduz notavelmente a morbi-mortalidade relacionada à desnutrição. Portanto, é de máxima importância identificar e tratar a desnutrição<sup>69</sup>.

O tratamento nutricional por sonda nasoentérica (SNE), gastrostomia ou jejunostomia deve ser realizado naqueles pacientes desnutridos e sem condições de ingestão adequada por VO, com o objetivo de prevenir e/ou recuperar a perda de peso durante o tratamento quimio e/ou radioterápico. Para pacientes com indicação de cirurgia, a NE pré-operatória, quando comparada com a NP, está associada à redução de complicações e menor produção de endotoxina e citocinas pró-inflamatórias após esofagectomia<sup>70</sup>.

Os critérios comumente mais utilizados para indicação de NE são disfagia para alimentos pastosos e/ou perda de peso igual ou superior a 10% e/ou índice de massa corporal (IMC) igual ou inferior a 18 kg/m<sup>2</sup>. Estes parâmetros foram identificados como indicadores de risco severo para desnutrição<sup>6</sup>. Outros critérios utilizados foram a perda de peso igual ou superior a 10% e/ou IMC menor que 20 kg/m<sup>2</sup> e/ou idade superior a 70 anos para indicar NE em pacientes com plano de realizar radioterapia<sup>71</sup>. Outros autores utilizam NE em todos os pacientes com CE antes de se submeterem a tratamento quimio e radioterápico<sup>72,73</sup>. Num estudo de coorte realizado com pacientes com CE, o único critério utilizado para indicação de NE foi a disfagia<sup>69</sup>.

Estudo prospectivo realizado com 140 pacientes submetidos à radioterapia para tratamento de câncer de cabeça e pescoço (81%) e esôfago (19%) foi realizado com o objetivo de avaliar os benefícios do SN por um período de 78 dias. A conduta nutricional incluiu NE exclusiva ou associada à dieta por VO em 50,7% dos participantes, e unicamente por VO em 49,3%. Melhora do estado nutricional foi constatada em 84% dos pacientes<sup>74</sup>.

Outro estudo prospectivo foi realizado para analisar o impacto do SN em 50 pacientes com CE em relação ao estado nutricional, tolerância à quimio e radioterapia e resultados do tratamento. Durante 34 dias, 29 pacientes com disfagia receberam NE e 21 pacientes sem disfagia receberam dieta padrão por VO. Os pacientes que receberam dieta por NE tiveram uma perda de peso de 16,8% contra 12,8% dos que recebiam dieta VO, antes da intervenção nutricional. A administração de NE resultou na estabilidade da perda de peso e das proteínas viscerais, ao contrário dos pacientes que receberam dieta por VO, que apresentaram perda de peso e diminuição das proteínas viscerais. Não houve diferença significativa entre os dois grupos em relação à tolerância e à resposta da terapia anti-neoplásica e sobrevida<sup>69</sup>.

NP ou NE têm comprovada eficácia em reverter as anormalidades metabólicas induzidas pela malignidade. Num estudo realizado com pacientes portadores de CE, tratados com NE ou NP, foram observados a normalização do *turnover* de glicose, supressão da gliconeogênese, aumento da síntese protéica e diminuição do catabolismo<sup>75</sup>.

Outros pesquisadores também observaram melhora no metabolismo da glicose em pacientes com câncer submetidos à NE. Embora a meta nutricional seja mais difícil de alcançar em pacientes desnutridos com câncer do que os pacientes sem câncer é seguro concluir que o SN pode melhorar a maioria dos parâmetros nutricionais do hospedeiro<sup>76</sup>.

### **3 JUSTIFICATIVA**

O SN faz parte da terapia dos pacientes com câncer de esôfago, devido à alta prevalência de desnutrição. Além disso, o próprio tratamento, que normalmente envolve cirurgia e/ou quimioterapia e/ou radioterapia, pode piorar ainda mais o estado nutricional.

A utilização de parâmetros que mais precocemente sinalizam a resposta à terapia nutricional é de fundamental importância para ajustar a dieta, a fim de melhorar o SN, dinamizar as estratégias de tratamento e melhorar a qualidade de vida.

Pré-albumina e transferrina são proteínas plasmáticas sintetizadas pelo fígado que apresentam meia-vida curta e respondem precocemente ao SN. São fáceis de medir e interpretar, sendo indicadas como parâmetros para monitorar a resposta metabólica ao SN a curto prazo.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo Geral**

Avaliar a dosagem da transferrina e pré-albumina séricas antes e após o suporte nutricional em pacientes com câncer de esôfago internados no Grupo de Cirurgia do Esôfago, Estômago e Intestino Delgado do Hospital de Clínicas de Porto Alegre/RS (GCEEID/HCPA).

### **4.2 Objetivos específicos**

- Descrever as alterações da pré-albumina sérica antes e após o suporte nutricional por via oral e/ou por sonda nasoentérica em pacientes com câncer de esôfago.
- Descrever as alterações da transferrina sérica antes e após o suporte nutricional por via oral e/ou por sonda nasoentérica em pacientes com câncer de esôfago.
- Correlacionar as alterações da transferrina e da pré-albumina séricas antes e após o suporte nutricional por via oral e/ou por sonda nasoentérica em pacientes com câncer de esôfago.

## **5 PACIENTES E MÉTODOS**

### **5.1 Delineamento**

Foi realizado um estudo clínico não-controlado, antes e depois, considerando-se como fator em estudo o SN. Os níveis séricos de pré-albumina e de transferrina antes e após o SN foram utilizados como parâmetros de resposta ao SN.

### **5.2 Pacientes**

#### **5.2.1 Cálculo do tamanho da amostra**

O cálculo do tamanho da amostra foi obtido para detectar uma diferença de 0,5 desvio padrão entre os valores de transferrina e de pré-albumina séricas antes e após o SN, considerando  $\alpha = 0,05$  e poder de 90%, estimou-se 43 casos.

### 5.2.2 Critérios de inclusão

Pacientes com diagnóstico de CE (epidermóide e adenocarcinoma), confirmado por exame anátomo-patológico, internados no GCEEID/HCPA.

### 5.2.3 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram:

- Impossibilidade de se obter o consentimento informado;
- Ter realizado qualquer tipo de tratamento prévio em relação ao CE: cirúrgico, radioterápico, quimioterápico ou SN;
- Doenças renais, hepáticas e hematológicas;
- Ter recebido sangue ou derivados na internação ou durante o tratamento nutricional;
- Não terem completado no mínimo oito dias de SN;
- Não terem tido condições de se submeter à avaliação antropométrica (peso e altura).

### 5.3 Logística

Os dados foram coletados entre setembro de 2006 e agosto de 2007. A coleta da amostra de sangue para a dosagem da pré-albumina e da transferrina foi realizada por coletadores do HCPA e as medidas antropométricas foram realizadas pela autora. Foi utilizado como instrumento para a coleta de dados uma ficha (Anexo



A), na qual constavam os dados de identificação, clínicos, antropométricos e bioquímicos.

### **5.3.1 Avaliação nutricional antropométrica**

Para a determinação do estado nutricional na internação foi utilizada a avaliação antropométrica realizada através das medidas do peso corporal, altura, porcentagem de perda de peso (%PP) e índice de massa corporal (IMC). As normas e métodos de avaliação para as medidas foram:

#### **5.3.1.1 Peso**

A pesagem foi realizada em balança eletrônica de marca Balmac®, existente nas unidades de internação do HCPA, com carga máxima de 150 kg, em que o peso medido tinha variação de 50g. Os pacientes foram pesados com roupas leves e pés descalços. A aferição foi realizada antes de iniciar o SN e após o término do SN.

#### **5.3.1.2 Estatura**

Para medição de estatura foi utilizado um antropômetro fixo na parede com cursor horizontal móvel existente nas unidades de internação. O aparelho era graduado em centímetros e menor divisão em milímetros. Com os indivíduos em posição ortostática, pés descalços, calcanhares unidos, costas retas e os braços

estendidos ao longo do corpo, cabeça em postura ereta e olhos fixo à frente, o cursor foi baixado até o ponto mais alto da cabeça e então coletada a medida.

### 5.3.1.3 Porcentagem de perda de peso (%PP)

A relação do peso atual (PA), verificado através do exame físico na internação, com peso usual (PU), informado na anamnese, gerou a porcentagem de perda de peso (%PP), calculada segundo a seguinte fórmula:

$$\%PP = \frac{PU - PA}{PU} \times 100$$

Foi considerada perda de peso significativa os pacientes que apresentaram perda de peso  $\geq$  a 5% em um mês,  $\geq$  7,5 em três meses ou  $\geq$  10% em seis meses<sup>77</sup>.

### 5.3.1.4 Índice de Massa Corporal (IMC)

A relação peso-altura foi calculada através da fórmula:

$$IMC = \frac{\text{Peso}}{\text{altura}^2}$$

Os pontos de corte de IMC considerados para o diagnóstico nutricional foram os propostos pelo comitê FAO/OMS 1995<sup>78</sup> e Mcwhirter 1994<sup>79</sup> para adultos e idosos com mais de 60 anos, respectivamente (Tabelas 1 e 2).

**Tabela 1 - Classificação do IMC para pacientes adultos**

<b>Valor</b>	<b>Classificação</b>
> 40	Obesidade grau III
35 – 39,9	Obesidade grau II
30 – 34,9	Obesidade grau I
25 – 29,9	Sobrepeso
18,5 - 24,9	Normal
17 - 18,49	Desnutrido leve
16 - 16,99	Desnutrido moderado
<16	Desnutrido grave

OMS, 1995.

**Tabela 2 - Classificação do IMC para pacientes idosos com mais de 60 anos**

<b>Valor</b>	<b>Classificação</b>
> 25	Sobrepeso
20 a 25	Eutrofia
16 < 20	Subnutrido
≤ 16	Desnutrição severa

McWhirter, 1994.

### 5.3.2 Avaliação dietética

Foi realizada pelo método do recordatório de 24 horas (Anexo B) com o objetivo de quantificar todos os alimentos ingeridos em casa num dia habitual anterior à entrevista<sup>80</sup>. A ingestão alimentar domiciliar foi informada em medida caseira e convertida na gramagem correspondente para cálculo dos nutrientes. Para

a realização dos cálculos foi utilizado o programa de computador Sistema de Apoio à Decisão em Nutrição, versão 2.5, do Centro de Informática em Saúde da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina (CIS-UNIFESP-EPM).

### **5.3.3 Avaliação laboratorial**

Foi composta pela dosagem de pré-albumina e transferrina séricas, coletadas em dois momentos, antes e após o SN. Os exames foram realizados no laboratório de bioquímica do HCPA. As dosagens de pré-albumina foram realizadas sempre pela mesma bioquímica e as dosagens de transferrina foram realizadas por bioquímicos do HCPA. Os exames laboratoriais foram realizados em sangue venoso e não houve jejum para a coleta dos exames.

#### **5.3.3.1 Transferrina sérica**

A dosagem da transferrina sérica foi realizada pela técnica de imunoturbidimetria (Roche® - Hitachi, EUA). Seus valores normais encontram-se entre 200-400mg/dL.

#### **5.3.3.2 Pré-albumina sérica**

A dosagem da pré-albumina sérica foi realizada pela técnica de nefelometria (Dade Behring® - Alemanha). Sua concentração normal situa-se em

torno de 20-40 mg/dL.

#### 5.4 Suporte nutricional

Os critérios utilizados para a determinação do SN na internação foram os seguintes:

- Dieta por SNE exclusiva ou associada à dieta por VO foi indicada aos pacientes que apresentaram, após avaliação nutricional,  $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$  (adultos) e  $< 20 \text{ kg/m}^2$  (idosos) e/ou percentual de perda de peso significativa ou ingestão protéico-calórica inferior a 60% das necessidades nutricionais ou pacientes impossibilitados de ingerir alimentos por VO devido a disfagia.

- Dieta por VO exclusiva foi indicado aos pacientes com  $IMC \geq 18,5 \text{ kg/m}^2$  (adultos) e  $\geq 20 \text{ kg/m}^2$  (idosos) e/ou sem perda de peso significativa e com ingestão protéico-calórica superior a 60% das necessidades nutricionais.

Para determinar o gasto energético basal (GEB) foi utilizada a equação de Harris-Benedict<sup>81</sup>.

$$\text{Homem: GEB} = 66,5 + 13,8 \times P + 5,0 \times A - 6,8 \times I$$

$$\text{Mulher: GEB} = 655 + 9,6 \times P + 1,8 \times A - 4,7 \times I$$

Onde:

GEB – Gasto Energético Basal em kcal/dia

P – Peso atual em quilogramas

A – Altura em centímetros

I – Idade em anos

Para a determinação do valor energético total (VET) foi utilizado o Fator Injúria (FI) para os pacientes com câncer de 1,45 e 1,25 para Fator Atividade (FA) acamado e móvel.

Onde:

$VET = GEB \times FI \times FA$

A quantidade de calorias fornecida na forma de carboidratos foi de 55%, lipídios 25% e proteínas 20% <sup>82</sup>. Vitaminas e sais minerais foi de acordo com a *Recommended Dietary Allowances* (RDA, 1989) <sup>83</sup>.

A consistência da dieta por VO foi conforme o grau de disfagia. Quando utilizada exclusivamente foi complementada com suplementos nutricionais industrializados. Todos os alimentos oferecidos e ingeridos foram pesados e anotados em uma ficha de controle de ingestão (Anexo C). As fichas de controles foram preenchidas pelos atendentes de alimentação nas copas das unidades de internação e checadas pela autora.

A dieta por via enteral foi prescrita como suplementação da dieta por VO ou exclusiva. O tipo de dieta foi conforme o padrão do Serviço de Nutrição e Dietética do HCPA e com as seguintes características: industrializada, polimérica, sem lactose, sem sacarose e com fibras. O volume foi prescrito de acordo com as necessidades individuais dos pacientes. Foi utilizada uma ficha para o controle de ingestão das dietas enterais (Anexo D).

Foram realizados os cálculos da ingestão protéico-calórica das dietas por VO e/ou por SNE de todos os pacientes, diariamente, durante todo o período do estudo.

O fluxograma da coleta de dados encontra-se no Anexo E.

### **5.5 Análise estatística**

A análise dos dados foi realizada no programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 13.0.

As variáveis quantitativas foram descritas através de média e desvio padrão e as variáveis qualitativas através de frequências absolutas e relativas.

As estimativas populacionais foram obtidas através do cálculo do intervalo de 95% de confiança.

Para comparar as variáveis pré e pós-SN, foi aplicado o teste t-*Student* para amostras pareadas.

Para avaliar a associação entre as variáveis quantitativas, foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson.

Para avaliar a associação entre as classificações do IMC e níveis de transferrina e pré-albumina no pré e no pós-SN, o teste qui-quadrado de Pearson foi utilizado.

Para comparar médias da variação da transferrina e da pré-albumina do pré-para o pós-SN entre os pacientes com ingestão calórica inferior a 30 kcal/kg/dia ou igual ou superior a 30 kcal/kg/dia, foi aplicado o teste t de *Student* para amostras independentes. O mesmo teste foi utilizado para ingestão protéica (< 1,5 g/kg/dia ou  $\geq 1,5$  g/kg/dia). Quando comparados os grupos de perda de peso, suporte nutricional e estadiamento clínico, a análise de variância (ANOVA) *one-way* foi utilizada. Para complementar essa técnica, o teste de Tukey foi aplicado.

O nível de significância adotado foi de 5%, sendo considerados estatisticamente significativos valores de  $P < 0,05$ .

## 5.6 Aspectos éticos

Os pacientes receberam informações sobre o referente estudo pela nutricionista pesquisadora. Participaram aqueles pacientes que assinaram voluntariamente o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo F). O estudo foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HCPA sob o número 05-557.



### **5.7 Financiamento**

O presente estudo foi financiado pelo Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos do HCPA (FIPE) e PROF/CAPES do Programa de Pós-Graduação em Gastroenterologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

## 6 RESULTADOS

Foram estudados 45 pacientes com CE, sendo 37 (82,2%) homens e oito (17,8%) mulheres, com idade média de 60,96 anos ( $\pm 9,08$ ). O tipo histológico mais freqüente foi o carcinoma epidermóide (93,3% dos casos).

A anorexia estava presente em 19 pacientes (42,2%) e 42 deles (93,3%) apresentavam algum grau de disfagia.

A média de ingestão calórica avaliada pelo recordatório de 24 horas foi de 1.258 kcal/dia ( $\pm 400,67$ ), sendo 55,7% do recomendado; e proteína, 48,58g/dia ( $\pm 20,1$ ), sendo 56,9% do recomendado.

A média da transferrina sérica na internação foi de 193,63 mg/dL ( $\pm 48,77$ ) e pré-albumina foi de 17,42 mg/dL ( $\pm 7,28$ ).

Dos 45 pacientes, 29 (64,44%) apresentavam níveis de transferrina abaixo de 200 mg/dL. Em relação à pré-albumina, 30 (66,66%) pacientes tinham níveis séricos inferiores a 20 mg/dL.

Em relação ao tipo de SN utilizado, 30 pacientes (66,7%) receberam dieta por VO e por SNE, 11 (24,4%) receberam somente dieta por VO e quatro (8,9%) receberam somente dieta por SNE. A média do tempo de SN foi de 14,09 dias ( $\pm 4,72$ ).

Em relação ao estadiamento clínico (TNM), não houve pacientes com estadiamento clínico I, 14 pacientes (31,1%) apresentaram estadiamento clínico II, 20 pacientes (44,4%) estadiamento clínico III e 11 pacientes (24,4%) estadiamento clínico IV. As características da amostra estão apresentadas na Tabela 3.

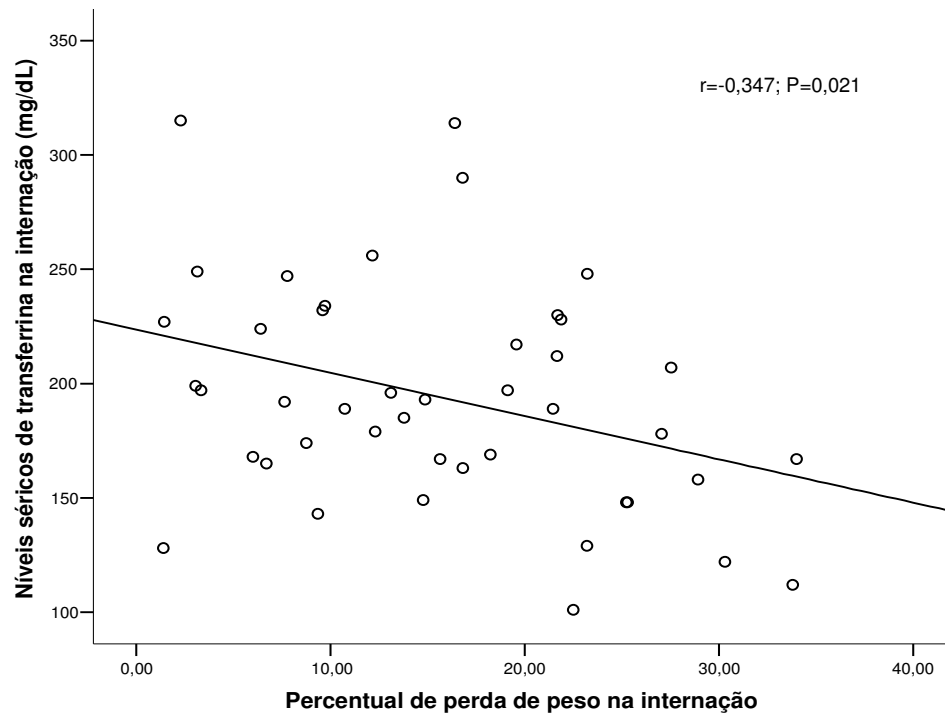
**Tabela 3 – Caracterização da amostra na internação**

<b>Variáveis</b>	<b>n=45</b>
Idade – Média $\pm$ DP	60,96 $\pm$ 9,08
Sexo (F/M)	8/37
Peso (kg) – Média $\pm$ DP	57,0 $\pm$ 11,9
Estatura (cm) – Média $\pm$ DP	165,4 $\pm$ 8,88
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) - Média $\pm$ DP	20,75 $\pm$ 3,83
Ingestão protéica (g/dia) – Média $\pm$ DP	48,58 $\pm$ 20,1
Ingestão calórica (kcal/dia) – Média $\pm$ DP	1258 $\pm$ 400,67
Perda de peso (%) – Média $\pm$ DP	15,64 $\pm$ 9,03
Disfagia – n(%)	42(93,3)
Transferrina sérica (mg/dL) - Média $\pm$ DP	193,63 $\pm$ 48,77
Pré-albumina (mg/dL) – Média $\pm$ DP	17,42 $\pm$ 7,28
Carcinoma epidermóide – n(%)	42 (93,3)
Adenocarcinoma – n(%)	3 (6,7)
TNM – Estadiamento Clínico	
I – n (%)	00 (00,0)
II – n (%)	14 (31,11)
III – n (%)	20 (44,44)
IV – n (%)	11 (24,40)

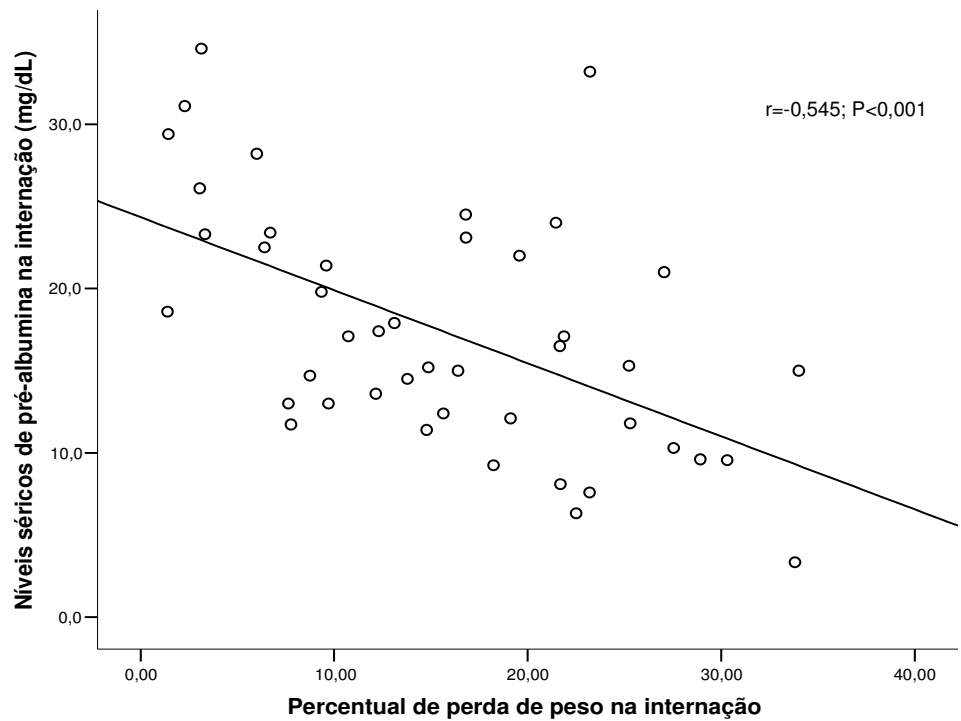
A média de peso dos indivíduos foi de 57,0 kg ( $\pm 11,9$ ) e altura de 165,4 cm ( $\pm 8,88$ ) com um IMC médio de 20,75 kg/m<sup>2</sup> ( $\pm 3,83$ ). Considerando-se as diferentes classificações do IMC, a população estudada foi dividida de acordo com a faixa etária (adultos e idosos). Não houve associação entre os grupos classificados pelo IMC e os níveis de transferrina e de pré-albumina séricas tanto antes como após o SN (Tabela 4).

Em relação à porcentagem de perda de peso, a amostra foi dividida em três grupos. O primeiro foi constituído por nove pacientes que não tiveram perda de peso significativa. O segundo grupo foi constituído de dez pacientes que perderam peso de 5-10% em um mês, 7,5% em três meses e 10-20% em seis meses. O terceiro grupo foi constituído de vinte e seis pacientes que perderam peso mais de 10% em um mês, mais de 15% em três meses e mais de 20% em seis meses. Comparando os três grupos, não houve diferença estatisticamente significativa em relação à variação da transferrina ( $p=0,787$ ) e da pré-albumina ( $p=0,557$ ) do pré para o pós-SN.

O percentual de perda de peso na internação correlacionou-se inversa e significativamente com os níveis séricos de transferrina ( $r= -0,347$ ;  $p=0,021$ ) e pré-albumina ( $r= -0,545$ ;  $p<0,001$ ) (Figuras 1 e 2).



**Figura 1 – Associação entre o percentual de perda de peso com os níveis séricos de transferrina na internação**



**Figura 2 – Associação entre o percentual de perda de peso com os níveis séricos de pré-albumina na internação**

**Tabela 4 – Associação entre a classificação do IMC e os níveis de transferrina e pré-albumina no pré e pós-suporte nutricional (n=45)**

Variáveis	Classificação do IMC			P*
	Desnutrido	Eutrófico	Excesso de peso/ Obesidade	
<b>Pré – n(%)</b>				
Adulto	8 (38,1)	11 (52,4)	2 (9,5)	0,417
Idoso	12 (50,0)	8 (33,3)	4 (16,7)	
Níveis de Pré-albumina (mg/dL)				
<20	14 (73,7)	11 (57,9)	4 (66,7)	0,590
≥ 20	5 (26,3)	8 (42,1)	2 (33,3)	
Níveis de Transferrina (mg/dL)				
<200	13 (65,0)	13 (68,4)	3 (50,0)	0,712
≥ 200	7 (35,0)	6 (31,6)	3 (50,0)	
<b>Pós – n(%)</b>				
Adulto	5 (23,8)	13 (61,9)	3 (14,3)	0,712
Idoso	8 (33,3)	12 (50,0)	4 (16,7)	
Níveis de Pré-albumina (mg/dL)				
<20	7 (53,8)	10 (40,0)	3 (42,9)	0,714
≥ 20	6 (46,2)	15 (60,0)	4 (57,1)	
Níveis de Transferrina (mg/dL)				
<200	6 (46,2)	9 (36,0)	1 (14,3)	0,364
≥ 200	7 (53,8)	16 (64,0)	6 (85,7)	

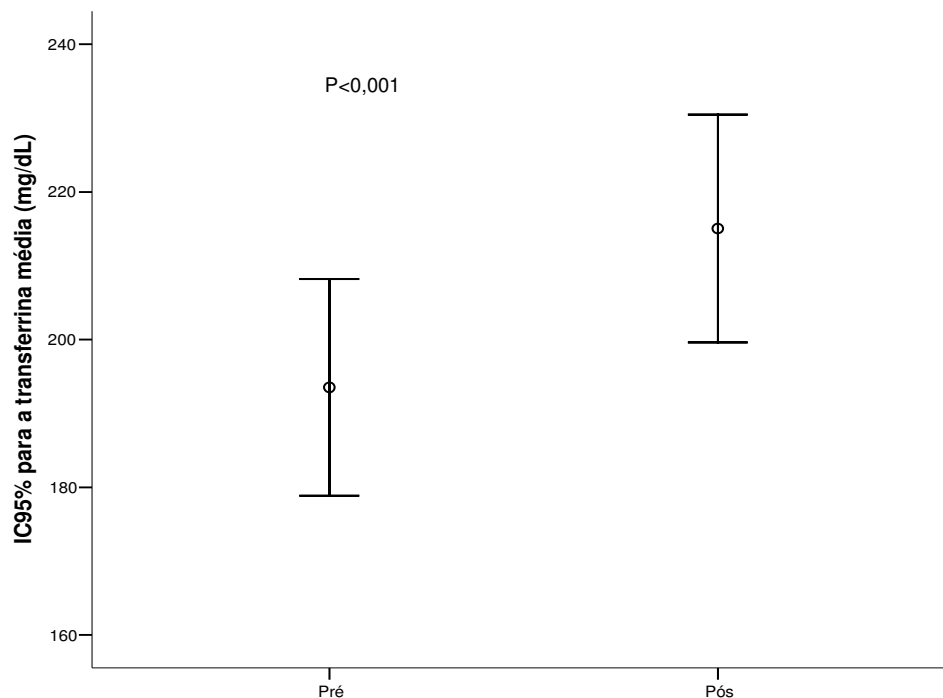
\* teste qui-quadrado de Pearson

Em relação ao recordatório alimentar de 24 horas realizado na internação, houve associação positiva estatisticamente significativa entre a ingestão protéica e os níveis de transferrina ( $r=0,299$ ;  $p=0,046$ ) e pré-albumina ( $r=0,479$ ;  $p=0,001$ ). Em relação à ingestão calórica, houve associação positiva estatisticamente significativa com os níveis de pré-albumina ( $r=0,569$ ;  $p<0,001$ ) e limítrofe com os níveis de transferrina ( $r=0,287$ ;  $p=0,056$ ).

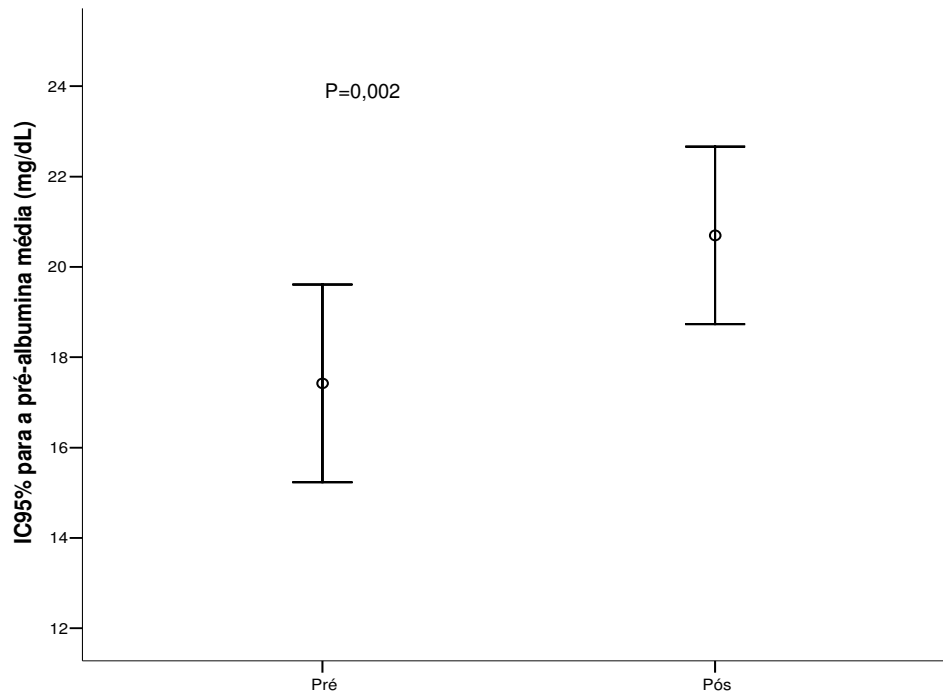
Houve diferença estatisticamente significativa entre o tipo de SN utilizado com a variação dos níveis de transferrina ( $p=0,036$ ), sendo que os pacientes que

receberam dieta por SNE exclusiva diminuíram, em média, os valores de transferrina (média=-16,8; dp=40,6) do pré para o pós-SN quando comparados com os pacientes que receberam dieta por VO exclusiva (média=21,7; dp=14,6) ou dieta combinada (VO e SNE) (média=26,5; dp=32,9). Quanto à variação dos níveis de pré-albumina do pré para o pós-SN, não houve diferença estatisticamente significativa entre os tipos de SN utilizado ( $p=0,827$ ).

Após o SN, houve aumento significativo dos níveis séricos de transferrina ( $p<0,001$ ) e pré-albumina ( $p=0,002$ ) (Figuras 3 e 4). Peso corporal também aumentou significativamente ( $p=0,001$ ). Na Tabela 5, são comparados os valores dos parâmetros pré e pós-SN.



**Figura 3 – Comparação entre a média da transferrina (mg/dL) do pré-SN (média=193,5; DP=48,7) para o pós-SN (média=215; DP=51,4)**



**Figura 4 – Comparação entre a média da pré-albumina (mg/dL) do pré-SN (média=17,4; DP=7,28) para o pós-SN (média=20,7; DP=6,54)**

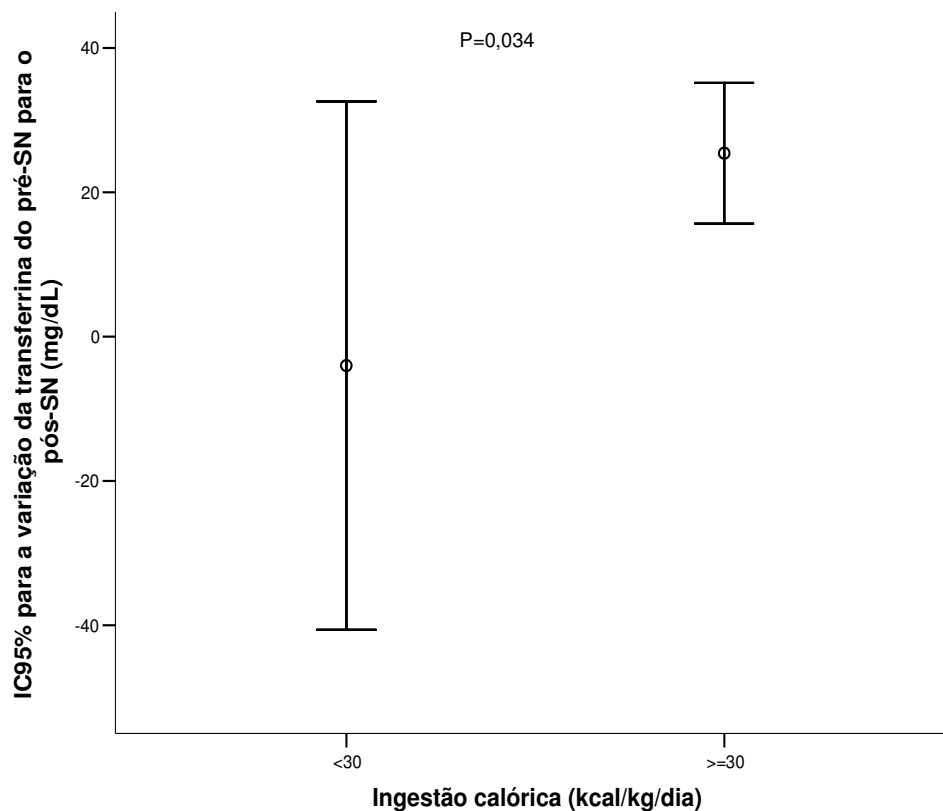
**Tabela 5 – Comparação dos parâmetros pré e pós-suporte nutricional**

Variáveis	Pré	Pós	Variação (IC 95%)	p*
	Média ± DP	Média ± DP		
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	20,8 ± 3,83	21,3 ± 3,59	0,5 (0,29–0,77)	<0,001
Ingestão protéica (g)	48,6 ± 21,0	94,7 ± 21,0	46,1 (37,6–54,6)	<0,001
Ingestão calórica(kcal)	1258 ± 400	2441 ± 553	1143 (964–1321)	<0,001
Transferrina (mg/dl)	193,5 ± 48,7	215 ± 51,4	21,5 (11,9–31,1)	<0,001
Pré-albumina (mg/dl)	17,4 ± 7,28	20,7 ± 6,54	3,27 (1,25–5,30)	0,002
Peso médio (kg)	57,0 ± 11,9	58,4 ± 11,3	1,42 (0,76–2,07)	<0,001

\* valor obtido pelo teste t para amostras pareadas



Em relação à quantidade de calorias, seis pacientes (13,4%) ingeriram menos de 30 kcal/kg/dia e 39 pacientes (86,6%) ingeriram quantidades iguais ou superiores a 30 kcal/kg/dia. Houve relação estatisticamente significativa entre a ingestão calórica ( $\geq 30$  kcal/kg/dia) com o aumento dos níveis de transferrina ( $p=0,034$ ) do pré para o pós-SN (Figura 5). Por outro lado, os níveis de pré-albumina não demonstraram significância ( $p=0,861$ ).



**Figura 5 – Comparação da variação da transferrina do pré para o pós-SN conforme ingestão calórica inferior a 30 kcal/kg/dia (n=6; média=-4,0; DP=34,9) e igual ou maior que 30 kcal/kg/dia (n=39; média=25,4; DP=31,1)**

Em relação à quantidade de proteínas, 16 pacientes (35,6%) ingeriram menos do que 1,5g/kg/dia e 29 (64,4%) ingeriram quantidades iguais ou superiores a 1,5g/kg/dia. Não houve diferença estatisticamente significativa entre a ingestão de

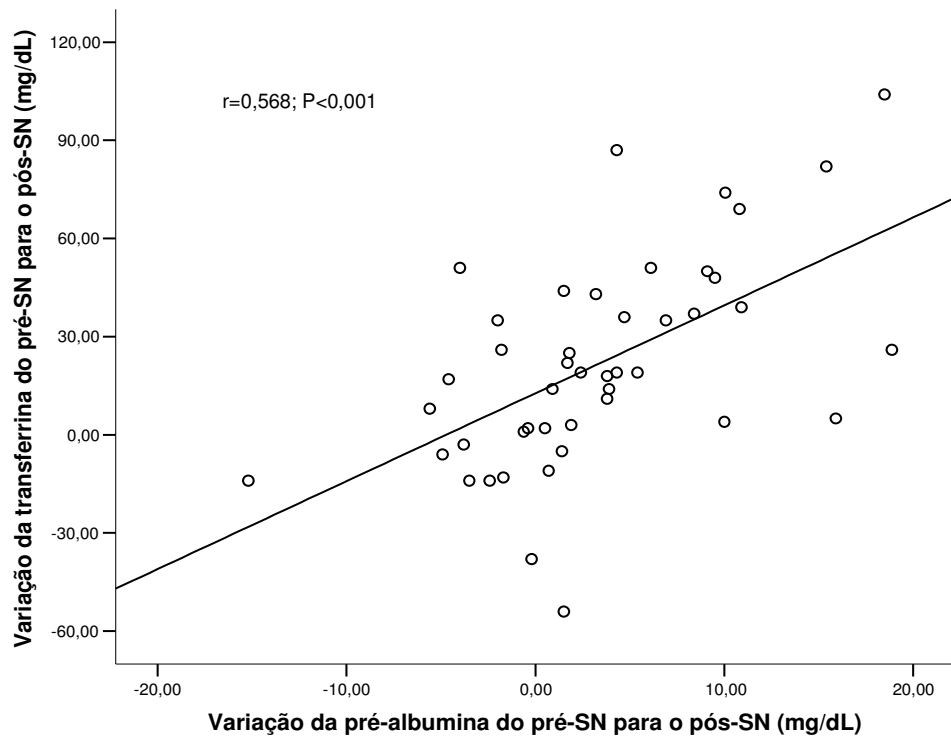
proteína ( $\geq 1,5\text{g/kg/dia}$ ) com a variação dos níveis de transferrina ( $p=0,243$ ) e pré-albumina séricas ( $p=0,913$ ) do pré para o pós-SN.

O tempo de SN se correlacionou significativamente com as variações dos níveis séricos de pré-albumina ( $r=0,496$ ;  $p=0,001$ ), mas não com as variações dos níveis de transferrina do pré para o pós-SN ( $r=0,191$ ;  $p=0,209$ ).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre o estadiamento clínico do CE com a variação dos níveis de transferrina ( $p=0,464$ ) e pré-albumina ( $p=0,655$ ) do pré para o pós-SN.

Não houve associação significativa entre as variações nos níveis séricos de transferrina ( $r=-0,152$ ;  $p=0,320$ ) e pré-albumina ( $r=-0,065$ ;  $p=0,670$ ) com a idade dos pacientes.

Houve associação estatisticamente significativa entre as variações da transferrina e pré-albumina do pré para o pós-SN ( $r=0,568$ ;  $p<0,001$ ), ou seja, os indivíduos que aumentaram os níveis de transferrina também aumentaram os níveis de pré-albumina (Figura 6).



**Figura 6 – Associação entre as variações da transferrina (mg/dL) e pré-albumina (mg/dL) do pré para o pós-SN**

## **7 DISCUSSÃO**

### **7.1 Dos resultados e sua interpretação**

A dosagem das proteínas plasmáticas é utilizada para avaliação do estado nutricional e é considerada indicativo da reserva de proteína visceral<sup>84</sup>. A diminuição dos níveis séricos destas proteínas está amplamente documentada como seqüela de DPE<sup>85</sup>. Como a síntese hepática das proteínas plasmáticas é dependente da disponibilidade de aminoácidos e calorias, a concentração sérica de pré-albumina e de transferrina está diretamente relacionada com a disponibilidade destes substratos<sup>9</sup>. Outros fatores também podem afetar as concentrações, como hidratação, infecções, doença hepática, insuficiência renal e taxa de utilização da proteína<sup>53,86</sup>.

Admitindo-se que a DPE possa ter sido a causa primária da diminuição da concentração das proteínas plasmáticas no presente estudo, é de se supor que, ao se fornecer energia e proteínas de forma adequada, poder-se-ia estimular a síntese protéica. Subseqüentemente, a medida da resposta anabólica positiva nas

concentrações da transferrina e da pré-albumina dependeria da meia-vida média destas proteínas.

No presente estudo, foram realizadas as dosagens da transferrina e da pré-albumina séricas para avaliar a resposta ao SN. A transferrina já era utilizada como rotina para auxiliar na avaliação do estado nutricional e no acompanhamento dos pacientes com CE internados no GCEEID/HCPA.

Não foram encontrados estudos específicos que utilizaram a dosagem dos níveis séricos de pré-albumina e de transferrina em pacientes com CE submetidos ao SN por VO e/ou por SNE. Os estudos disponíveis são controversos e relatam a NP exclusiva ou associada à dieta por VO e/ou enteral. As proteínas plasmáticas normalmente são dosadas individualmente, como é o caso da pré-albumina, ou incluídas com a albumina, transferrina e proteína fixadora de retinol.

A transferrina e a pré-albumina séricas aumentaram significativamente com o SN no presente estudo. Estes dados estão de acordo com outros estudos encontrados na literatura<sup>33,87,89</sup>. Clinicamente, a detecção precoce de uma resposta anabólica ou mais importante de uma resposta parcial permite a tempo a modificação dos nutrientes da dieta, evitando-se desta forma o agravamento da desnutrição. Em outros estudos utilizando-se as dosagens de pré-albumina, de transferrina e de albumina para avaliar a resposta da NP a curto prazo (inferior a 10 dias), somente a pré-albumina demonstrou um aumento significativo<sup>31,34,88,90,91,101</sup>. A rápida resposta esteve relacionada com a taxa de *turnover* da pré-albumina. A

albumina, por sua vez, não é um parâmetro adequado para monitorar a resposta ao SN a curto prazo devido a meia-vida de 20 dias<sup>33,92</sup>.

Em nosso estudo, os pacientes que receberam dieta por SNE e/ou por VO não demonstraram diferença estatisticamente significativa na variação dos níveis de pré-albumina sérica do pré para o pós-SN, mas os níveis de transferrina foram significativamente mais baixos nos pacientes que receberam dieta por SNE exclusiva. Tal achado pode ser explicado pela presença de disfagia associada à doença avançada e ao estado nutricional em que já se encontravam os pacientes. Por outro lado, resultados diferentes foram demonstrados no estudo de Fletcher *et al.*<sup>87</sup>, o qual comparou NP, NE e dieta combinada (NP e NE) e verificou que somente os níveis de pré-albumina apresentaram valores mais baixos nos pacientes que receberam NE. Já no estudo de Muller *et al.*<sup>89</sup>, em que foi utilizado SN por VO e NP, foi demonstrado aumento significativo dos níveis de pré-albumina e de transferrina somente no grupo de pacientes que receberam NP.

O peso corporal também apresentou um aumento significativo após o SN, apesar de vários estudos terem demonstrado que o peso não é um bom parâmetro para avaliar a resposta do SN a curto prazo<sup>33,93</sup>, uma vez que estado de hidratação, edema associado ao câncer e o tumor propriamente dito podem prejudicar uma adequada aferição<sup>94,95</sup>.

A média de perda de peso foi de 15,64% ( $\pm 9,03$ ), comparável ao estudo de Gurski *et al.*<sup>25</sup>. Perda de peso de mais de 5% em um mês ou mais de 10% em seis meses é considerada uma perda de peso grave e está associada à desnutrição

severa<sup>77,96</sup>. Com perdas acima de 10% do peso usual, começam a serem observadas alterações graves no sistema imunológico, com alto índice de complicações<sup>77,97</sup>. A mortalidade cirúrgica é 19 vezes maior em pacientes com perda de peso acima de 10%<sup>97</sup>. De modo particular, pacientes com CE com perda de peso apresentam maior taxa de complicações pós-operatórias<sup>98</sup>.

Dosagens da pré-albumina e da transferrina séricas na internação demonstraram uma associação inversa significativa entre a perda de peso baseada no peso usual. A observação de que maior percentual de perda de peso correlacionou-se inversamente com os níveis das duas proteínas sugerem que elas foram afetadas igualmente pela deficiência nutricional. Resultados semelhantes foram descritos em outros estudos<sup>34,91</sup>. A porcentagem de perda de peso dos pacientes verificados na internação não influenciou a variação dos níveis de pré-albumina e de transferrina do pré para o pós-SN. Isto justifica a importância de oferecer o SN a todos os pacientes com CE, independente do grau de desnutrição.

Em relação à classificação da desnutrição pelo IMC, 38,1% dos pacientes adultos e 50% dos idosos (idade > 60 anos) apresentaram desnutrição. O contrário foi demonstrado em relação à porcentagem de perda de peso, em que 80% dos pacientes tiveram perda de peso significativa. Isso se deve ao fato de que o IMC não é adequado para avaliar pacientes com câncer<sup>95</sup>. O presente estudo não demonstrou associação entre a classificação do IMC e os níveis de pré-albumina e de transferrina séricas tanto no pré quanto no pós-SN.

A ingestão calórico-protéica diária média de acordo com o recordatório alimentar de 24 horas foi inferior às necessidades calculadas para cada um dos pacientes. A associação positiva estatisticamente significativa entre a ingestão de proteínas com os níveis de pré-albumina e transferrina e a associação positiva estatisticamente significativa com a ingestão de calorias e os níveis de pré-albumina demonstraram que a privação de alimentos diminui os níveis das proteínas plasmáticas. Sabe-se que, quando a ingestão é inferior às necessidades, as exigências metabólicas serão suprimidas, inicialmente, pelo consumo de gordura e, a seguir, pelo consumo das proteínas somática e visceral<sup>99</sup>.

O alto grau de associação entre mudanças nos níveis séricos de transferrina e de pré-albumina que ocorreu em nosso estudo tem sido descrito por outros autores<sup>87,100</sup>. Tal fato justifica-se devido à média de tempo de SN ( $14,09 \pm 4,72$ ) dias, que foi suficiente para que houvesse resposta anabólica da transferrina e da pré-albumina séricas.

A média de calorias ingeridas pelos pacientes da amostra foi de 2.441 kcal/dia ( $\pm 553$ ). Foi demonstrado que as mudanças nos níveis plasmáticos de transferrina foram dependentes da quantidade de calorias ingeridas. Por outro lado, os níveis de pré-albumina não demonstraram diferenças significativas com a ingestão calórica. Achados semelhantes foram encontrados em outros estudos<sup>34,91</sup>. No entanto, Sawicky *et al.*<sup>101</sup> encontraram diferença significativa somente com a dosagem da pré-albumina e ingestão calórica. Já Fletcher *et al.*<sup>87</sup> demonstraram associação estatisticamente significativa entre os níveis de pré-albumina e de transferrina com ingestão calórica.



No presente estudo não houve relação significativa entre a variação da transferrina e da pré-albumina séricas e a ingestão de proteínas. A média de proteínas ingeridas foi de 94,7g ( $\pm$  21,00). Resultados similares foram demonstrados no estudo de Shenkin *et al.*<sup>102</sup> que compararam dois grupos de pacientes: um recebendo NP isocalórica com proteína e outro recebendo NP isocalórica sem proteína. Não houve diferença nos níveis de pré-albumina e transferrina entre os dois grupos. O contrário foi demonstrado nos estudos de Fletcher *et al.*<sup>87</sup> e Tuten *et al.*<sup>33</sup>, que verificaram que, além da associação dos níveis de pré-albumina e transferrina com ingestão calórica, houve também associação com o BN. O BN positivo está relacionado com síntese protéica, já que um correto aproveitamento do nitrogênio administrado é necessário um aporte calórico adequado<sup>35</sup>. No presente estudo não foi dosado o nitrogênio urinário para o cálculo do BN. A dosagem das proteínas plasmáticas é utilizada como prática alternativa do BN, pois é considerado reflexo do estoque das proteínas viscerais<sup>20</sup>.

Em relação aos requerimentos de proteína e calorias, a maioria dos nossos pacientes recebeu as quantidades recomendadas e, mesmo assim, independente da ingestão, alguns não aumentaram os níveis de pré-albumina e de transferrina. Entretanto, a ausência na melhora dos níveis séricos das proteínas plasmáticas destes pacientes pode ser explicada devido às limitações do uso destes parâmetros para avaliar a resposta do SN, fato já observado anteriormente<sup>103,104</sup>. Vários fatores, tais como infecções, deficiência de ferro, hipotireoidismo, doença hepática, insuficiência renal, uso de corticóides e doença avançada pode afetar os níveis das proteínas plasmáticas<sup>41,103</sup>. Em virtude disso, foi tomado o cuidado de excluir

pacientes com doenças renais, hepáticas, hematológicas ou que receberam sangue e derivados do presente estudo.

Não foi encontrado diferença estatisticamente significativa entre os níveis de pré-albumina e de transferrina séricas com o estágio do câncer, provavelmente devido ao pequeno número de pacientes. Alguns estudos relataram valores baixos e/ou ausência de melhora dos níveis de transferrina e de pré-albumina séricas com doença avançada<sup>20,26,43,45,47</sup>. Tal achado pode justificar o fato pelo qual alguns pacientes não responderam ao SN. Por outro lado, Ota *et al.*<sup>34</sup> não encontraram diferença entre a elevação dos níveis de pré-albumina com o estágio da doença. A ausência de resposta dos níveis séricos da pré-albumina e da transferrina pode ser explicada também pelo GEB medido por calorimetria indireta que pode ser de 5 a 20% maior em pacientes com câncer<sup>105,106</sup>. Estas diferenças refletem anormalidades metabólicas inerentes ao comportamento individual do tumor.

É sabido que a taxa de síntese de proteína plasmática diminui com a idade<sup>33,107</sup>. A média de idade no presente estudo foi de 61 anos. Num estudo realizado por Saito *et al.*<sup>26</sup> com pacientes com CE, a idade avançada teve efeito negativo sobre os níveis de proteínas viscerais. Nosso estudo não identificou associação significativa entre as variações nos níveis séricos de transferrina e pré-albumina com a idade dos pacientes. Estudos similares em populações mais jovens poderiam produzir aumento nas concentrações séricas de transferrina e de pré-albumina numa magnitude mais elevada do que foi demonstrada no presente estudo.

Analisando-se os diferentes estudos, nota-se que os autores utilizaram sempre NP exclusiva ou associada à NE e VO, além de incluir pacientes com diferentes patologias. Sabendo-se que os níveis de proteínas plasmáticas podem ser alteradas por diversos fatores, incluindo diferentes patologias propriamente ditas, a interpretação dos resultados pode ser prejudicada. Poucos estudos dosaram as proteínas de fase aguda positiva, o que seria recomendado naqueles pacientes com alto grau de estresse. Além disso, o número de pacientes, na maioria das vezes, foi relativamente pequeno e o tempo de SN em muitos deles foi inferior a sete dias.

## **7.2 Das limitações do estudo**

Ainda outros aspectos merecem serem discutidos para que seja definido o real valor dos achados desse estudo. Por exemplo, a avaliação nutricional e o SN foram realizados em pacientes internados no período de estadiamento da doença, o que exigiu períodos de jejum para preparo e realização dos exames. Tal situação interrompia a evolução do tratamento nutricional por algumas ou várias horas, dependendo do tipo de exame realizado. Sabendo-se que a meia-vida média da transferrina é de oito dias e da pré-albumina é de dois dias, a interrupção da dieta anterior à coleta dos exames poderia prejudicar a qualidade dos dados. Foi estabelecido o período mínimo de oito dias para que houvesse tempo necessário para a resposta ao SN e para a definição do tratamento oncológico. Períodos superiores ao estabelecido tornariam nosso trabalho inviável.

Alguns pacientes contraíram infecções durante a internação e não foram excluídos. A diminuição dos níveis de proteínas plasmáticas está correlacionada com infecções e até mesmo com neoplasias. A dosagem sérica de proteína C-

reativa poderia ter identificado os pacientes que apresentassem diminuição dos níveis de transferrina e pré-albumina por injúria ou por desnutrição.

Já em relação à transferrina, é importante lembrar que ela serve como um transporte primário para a maioria do ferro corporal. Portanto, a medida dos níveis de ferro sérico seria importante associada à medida da transferrina sérica, pois seus níveis estão aumentados na deficiência deste mineral<sup>108</sup>.

### **7.3 Da aplicabilidade prática**

Os níveis séricos da pré-albumina e da transferrina no presente estudo se alteraram significativamente com o SN. Levando em consideração que a dosagem sérica da transferrina é feita de modo rápido e prático e é de fácil interpretação, sua utilização está fortemente recomendada quando for necessário avaliar a resposta do SN a curto prazo, permitindo a tempo o ajuste da dieta e o combate à desnutrição. Por sua vez, a pré-albumina não está disponível de forma rotineira no HCPA e seu custo é relativamente alto. No entanto, apresenta a vantagem de não necessitar simultaneamente a dosagem do ferro sérico.

## 8 CONCLUSÕES

- Após suporte nutricional por via oral e/ou por sonda nasoentérica, houve aumento significativo dos níveis séricos de pré-albumina.
- Após suporte nutricional por via oral e combinado (via oral e sonda nasoentérica), houve aumento significativo dos níveis séricos de transferrina.
- Foi encontrada uma associação estatisticamente significativa entre as variações da transferrina e pré-albumina. Ambas apresentaram um aumento significativo após suporte nutricional.

## REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional do Câncer. Disponível em: [www.inca.gov.br](http://www.inca.gov.br). Acesso em: 15/02/2008.
2. Queiroga RC, Pernambuco AP. Câncer de esôfago: epidemiologia, diagnóstico e tratamento. Rev Bras Cancerol 2006; 52(2): 173-8.
3. Rivadeneira DE, Evoy D, Fahey TJ, Lieberman MD, Daly JM. Nutritional support of the cancer patient. CA Cancer J Clin 1998; 48:69-80.
4. Larrea J, Vega S, Martinez T. The nutritional status and immunological situation of cancer patients. Nutr Hosp 1992; 7:178-84.
5. Boursstyn E, Belghiti J, Fekete F. Anorexia in esophageal carcinoma. Gastroenterol 1983; 84(5): 1112.
6. Odeli C, Burgess D, Bateman L, Hughes A, Ackland S, Gilliest J, *et al*. Nutrition support improves patient outcomes, treatment tolerance and admission characteristics in oesophageal cancer. Clin Oncol 2005; 17: 639-45.
7. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: are neuropeptides the key? Cancer Res 1999; 59: 4493-501.
8. Cutsem EV, Arends J. The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. Eur J Oncol Nurs 2005; 9:51-63.
9. Vanlandingham S, Spiekerman AM, Newmark SR. Prealbumin: a parameter of visceral protein levels during albumin infusion. J Parenter Enteral Nutr 1982; 6: 230-1.
10. Ingenbleek Y, Van Den Schrieck HG, De Nayer P, de Visscher M. The role of retinol-binding protein in protein-calorie malnutrition. Metabolism 1975; 24: 633-41.
11. Coody D, Carr DC, Van Eys J. Use of throxine-binding prealbumin in the nutritional assessment of children with cancer. J Parenter Enteral Nutr 1983; 7:151-3.

12. Grant JP, Custer PB, Thurlow J. Current techniques of nutritional assessment. *Surg Clin North Am* 1981; 61(3):437-63.
13. Warren S. The immediate cause of death in cancer. *Am J Med Sci* 1932; 184: 610-5.
14. Argilés JM. Cancer associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs* 2005; 9: 39-50.
15. Jatoi A, Kumar S, Sloan JA, Nguyen PL. The art of oncology: when the tumor is not the target on appetite and its loss. *J Clin Oncol* 2000; 18(15): 2930-2.
16. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin* 2002; 52:72-91.
17. Morley JE. Pathophysiology of anorexia. *Clin Geriatr Med* 2002; 18(4): 661-73.
18. Dewys WD, Begg C, Lavin PT. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med* 1980; 69: 491-7.
19. Waitzberg DL, Caiaffa WT, Correia MITD. Hospital malnutrition: The Brazilian National Survey (IBRANUTRI): A study of 4000 patients. *Nutrition* 2001; 17 (7/8): 573-80.
20. Pittoni G, Davià G, Duse G, Segatto A, De Bianchi E, Valenti S. TSF, RBP and TBPA as nutritional indices in surgical patients with gynecological cancer. *Clin Exp Obst Gyn* 1989; 16 (1): 48-51.
21. Kern KA, Norton JA. Cancer cachexia. *J Parenter Enteral Nutr* 1988; 12:3 286-98.
22. Mantovani G, Macciò A, Lai P. Cytokine activity in cancer-related anorexia/cachexia: role of megestrol acetate and medroxyprogesterone acetate. *Semin Oncol* 1998; 25(2): 45-52.
23. Tisdale MJ. Cancer cachexia: metabolic alterations and clinical manifestations. *Nutrition* 1997;13 (1): 1-7.
24. Strasser F. Eating-related disorders in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer* 2003; 11(1): 11-20.
25. Gurski RR, Schirmer CC, Rosa AR, Brentano L. Nutritional assessment in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Hepatogastroenterology* 2003; 50:1943-7.
26. Saito T, Kuwahara A, Shigemitsu Y, Kinoshita T, Shimoda KY, Miyahara M, *et al.* Factors related to malnutrition in patients with esophageal cancer. *Nutrition* 1991; 7:117-21.
27. Gupta R, Ihmaidat H. Nutritional effects of oesophageal, gastric and pancreatic carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29: 634-43.

28. Bozzetti F. Rationale and indications for preoperative feeding of malnourished surgical cancer patients. *Nutrition* 2002; 18:953-9.
29. Saito T, Zeze K, Kuwahara A. Correlations between preoperative malnutrition and septic complications after esophageal cancer surgery. *Nutrition* 1990; 6:303.
30. Infirmiry ER, Wigan UK. Nutritional effects of esophageal, gastric and pancreatic carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29:634-43.
31. Carpentier YA, Barthel J, Bruyns J. Plasma protein concentration in nutritional assessment. *Proc Nutr Soc* 1982; 41: 405-17.
32. Winkler MF, Gerior SA, Pomp A, Albina JE. Use of retinol-binding protein and prealbumin as indicators of the response to nutrition therapy. *J Am Diet Assoc* 1989; 5: 684-4.
33. Tuten MB, Wogt S, Dasse F, Leider Z. Utilization of prealbumin as a nutritional parameter. *J Parenter Enteral Nutr* 1985; 9: 709-11.
34. Ota DM, Frasier P, Guevara J, Foulkes M. Plasma proteins as indice of response to nutritional therapy in cancer patients. *J Surg Oncol* 1985; 29: 160-5.
35. Porbén SS. Evaluación bioquímica del estado nutricional del paciente hospitalizado. *Nutr Clin* 2003; 6(3):293-311.
36. Smith LC, Müllen JL. Nutritional assessment and indications for nutritional support *Surg Clin North Am* 1991; 71(3):449-57.
37. Shizgal HM. Total body potassium and nutritional status. *Surg Clin North Am* 1976; 56(5):1185-94.
38. Continental AJC, Pluvius CC, Martinez CV. Nutrición y neoplasias digestivas. *Rev Bras Nutr Clin* 2002; 17 (1): 53-63.
39. Hill GL, Windsor JA. Nutritional assessment in clinical practice. *Nutrition* 1995; 11(2): 198-201.
40. Correia MITD. Avaliação nutricional subjetiva. *Rev Bras Clin* 1998; 13: 68-73.
41. Fuhrman MP, Charney P, Mueller CM. Hepatic proteins and nutrition assessment. *J Am Diet Assoc* 2004; 104(8): 1258-64.
42. Raguso CA, Dupertuis YM, Pichard C. The role of visceral proteins in the nutritional assessment of intensive care unit patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; 6: 211-7.
43. Inoue Y, Nezu R, Matsuda H, Takagi Y, Okada A. Rapid turnover proteins as a prognostic in cancer patients. *Surg Today* 1995; 25:498-506.
44. Parrish CR. Serum proteins as markers of nutrition: What are we treating? *Pract gastroenterol* 2006; 10:46-64.



45. Geisler JP, Linnemeier GC, Thomas AJ, Manahan KJ. Nutritional assessment using prealbumin as an objective criterion to determine whom should not undergo primary radical cytoreductive surgery for ovarium cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 20: 1-4.
46. Cynober L, Prugnaud O, Lioret N, Duchemin C, Saizy R, Giboudeau J. Serum transthyretin levels in patients with burn injury. *Surgery* 1991; 109:640-4.
47. Shibata M, Takekawa M, Amano S. Increased serum concentrations of soluble tumor necrosis factor receptor I in noncachectic and cachectic patients with advanced gastric and colorectal cancer. *Surg Today* 1998; 28; 884-8.
48. Chertow GM, Fuchs DJ, Lazarus JM, Kaysen GA. Prealbumin, mortality, and cause-specific hospitalization in hemodialysis patients. *Kidney Intern* 2005; 68:2794-2800.
49. Woo J, Chan SM, Mak YT, Swaminathan R. Biochemical predictors of short term mortality in elderly residents of chronic care institutions. *J Clin pathol* 1989; 42:1241-45.
50. Celaya S, Laguens G, Elósegui LM, Queralt C, Sagredo A, Jiménez A, *et al.* Evolución de parámetros nutricionales y bioquímicos em pacientes sépticos bajo NPT. Su relación com la mortalidad. *Nutr Hosp* 1990; 5(5):311-16.
51. Bianchi RCG, Souza JN, Giacini CA, Höer NF, Toro IFC. Fatores prognósticos em complicações pós-operatorias de ressecção pulmonar: análise de pré-albumina, tempo de ventilação mecânica e outros. *J Bras Pneum* 2006; 32(5): 489-94.
52. Deschamps EM, Miña A, Diéguez. Isoformas de la transferrina: Utilidad clínica de su determinación. *Rev Diagn Biol* 2003; 52(1): 1-9.
53. Johnson AM, Merlini G, Sheldon J, Ichihara K. Clinical indications for plasma protein assays: transthyretin (prealbumin) in inflammation and malnutrition. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45(3): 419-26.
54. Smith LC, Mullen JL. Nutritional assessment and indications for nutritional support. *Surg Clin North Am* 1991; 71 (3): 449-57.
55. Jeejeeboy KN. Nutritional assessment. *Clin Nutr* 1998; 27 (2):347-69.
56. Robinson MK, Trujilo EB, Mogensen KM, Rounds J, McManus K, Jacobs DO. Improving Nutritional Screening of hospitalized patients: The role of prealbumin. *J Parenter Enteral Nutr* 2003; 27(6):389-95.
57. Bernstein L, Bachman E, Meguid M. Prealbumin in nutritional care consensus group. Measurement of visceral protein status in assessing protein and energy malnutrition: Standart of care. *Nutrition* 1995; 11: 169-71.
58. Kudsk KA, Minard G, Wojtysiak SL. Visceral protein response to enteral visceral protein versus parenteral nutrition and sepsis in patients with trauma. *Surgery* 1994; 116: 516-23.

59. Brose L. Prealbumin as a marker of nutritional status. *J Burn Care Rehab* 1990; 11:372-5.
60. Van Bokhorst-de van der Scheren MAE. Nutritional support strategies for malnourished cancer patients. *Eur J Oncol Nurs* 2005; 9:74-83.
61. Daly JM, Redmond HP, Lieberman MD, Jardines L. Nutritional support of patients with cancer of the gastrointestinal tract. *Surg Clin North Am* 1991; 71(3): 523-37.
62. Bozzetti F, Gavazzi C, Mariani L. Artificial nutrition in cancer patients: which route, what composition? *World J Surg* 1999; 23 (6): 577-83.
63. Nitenberg G, Raynard B. Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000; 34(3): 137-68.
64. Braunschweig CL, Levy P, Sheean PM. Enteral compared with parenteral nutrition: a meta analysis. *Am J Clin Nutr* 2001; 74 (4):534-42.
65. Una CJM, Carrilo FJ. Manejo nutricional de pacientes con cáncer de cabeza y cuello. *Gamo* 2004; 3(2): 36-42.
66. Bozzetti F. Nutrition and gastrointestinal cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001; 4: 541-6.
67. Meyenfeldt MV. Cancer associated malnutrition: An introduction. *Eur J Oncol Nurs* 2005; (9):35-8.
68. Bozzetti F, Gavazzi C, Miceli R. Perioperative total parenteral nutrition in malnourished, gastrointestinal cancer patients: a randomized clinical trial. *J Parenter Enteral Nutr* 2000; 24: 7-14.
69. Bozzetti F, Cozzaglio L, Gavazzi C, Bidoli P, Bonfanti G, Montalto F, *et al.* Nutritional support in patients with cancer of the esophagus: impact on nutritional status, patient compliance to therapy, and survival. *Tumori* 1998; 84(6): 681-6.
70. Takagi K, Yamamori H, Toyoday Y. Modulating effects of the feeding route on stress response and endotoxin translocation in severely stressed patients receiving thoracic esophagectomy. *Nutrition* 2000; 16: 355-60.
71. Piquet MA, Ozsahin M, Larpin I. Early nutrition intervention in oropharyngeal cancer patients undergoing radiotherapy. *Support Care cancer* 2002; 10:502-504.
72. Stockel D, Fagerber J, Granstrom L, Backman L. Percutaneous endoscopic gastrostomy for nutrition in patients with oesophageal cancer. *Eur J Surg* 2001; 167: 839-44.
73. Margolis MA, Alexander P, Trachiotis GD, Gharagozloo F, Lipman T. Percutaneous endoscopic gastrostomy before multimodal therapy in patients with esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:1694-97.

74. Dias MCG, Nadalin W, Baxter YC, Faintuch J, Waitzberg DL, Maculevicius J. Acompanhamento nutricional de pacientes em radioterapia. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo* 1996; 51(2): 53-9.
75. Burt ME, Stein TP, Schwade JG. Whole body protein metabolism in cancer-bearing patients. *Cancer* 1984; 53: 1246-54.
76. Bennegard K, Eden E, Elsmann L. Metabolic response of whole body and peripheral tissues to enteral nutrition in weight losing cancer and noncancer patients. *Gastroenterology* 1983; 85:92-9.
77. Blackburn GL, Bistrian BR, Maiani BS, Schlamm HT, Smith MF. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1977; 1: 11-22.
78. WHO (World Health Organization). Physical Status: The use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Geneva, 1995.
79. McWhirter JP, Pennington CR. Incidence and recognition of malnutrition in hospital. *Br Med J* 1994; 308:945-8.
80. Majem LS, Morales D, Domingo C. Comparación de los métodos de valoración de la ingesta de alimentos y nutrientes: recordatorio de 24 horas y cuestionario de frecuencia semicuatitativo. *Med Clin (Barc)* 1994; 103:652-6.
81. Harris JA, Benedict FG. A biometric study of basal metabolism in man Carnegie. Institute of Washington. Publication N. 279; 1919.
82. Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for energy, carbohydrates, fiber, fat, protein and amino acids (macronutrients). Washington DC: National Academy Press, 2002.
83. Food and Nutrition Board NRC, National Academy of Sciences. Recommended Dietary Allowances, 10<sup>th</sup> ed. Washington, DC: National Academy Press, 1989.
84. Blackburn GL, Thornton PA. Nutritional assessment of the hospitalized patient. *Med Clin North Am* 1979; 63: 1103-15.
85. Travil AS. The synthesis and degradation of liver-produced proteins 1972. *Gut*;13:225-41.
86. Tuten MB, Lapp RJ. Serum transferrin prediction from TIBC, utilized for cost containment. *Nutr Support Serv* 1983 ;3:34-5.
87. Fletcher JP, Little JM, Ghest PK. A comparison of serum transferrin and serum prealbumin as nutritional parameters. *J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11:144-8.
88. Douville P, Talbot J, Lapointe R. Potential usefulness of serum prealbumin in total parenteral nutrition. *Clin Chem* 1982; 28:1706.
89. Muller JM, Brenner U, Dienst C, Pichlmaier H. Preoperative parenteral feeding in patients with gastrointestinal carcinoma. *Lancet* 1982; 1: 68-71.

90. Bourry J, Milano G, Caldani C. Assessment of nutritional proteins during the parenteral nutrition of cancer patients. *Ann Clin Lab Sci* 1982; 12:158.
91. Oca J, Catálan Y A, Giráldez J. Valor de las proteínas plasmáticas en el seguimiento postoperatorio de la cirugía sobre tumores gastrointestinales: efecto del soporte nutricional. *Nutr Hosp* 1992; 7(2): 120-9.
92. Mears E. Outcomes of continuous process improvement of a nutritional care program incorporating serum prealbumin measurements. *Nutrition* 1996; 12(7-8):479-84.
93. Delgado AF, Kimura HM, Cardoso AL, Uehara D, Carrazza FR. Avaliação nutricional seqüencial de lactentes gravemente doentes recebendo terapia nutricional parenteral por curto período. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo* 2000 ;(1): 3-8.
94. Clark MA, Hentzen BT, Plank LD, Hill GI. Sequential changes in insulin-like growth factor 1, plasma proteins, and total body protein in severe sepsis and multiple injury. *J Parenter Enteral Nutr* 1996;20:363-70.
95. Davies M. Nutritional screening and assessment in cancer associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs* 2005; 9:64-73.
96. Sarhill N, Mahmoud FA, Christie R, Tahir A. Assessment of nutritional status and fluid deficits in advanced cancer. *Am J Hospic Palliat Care* 2003;20(6):465-73.
97. Seltzer MH, Slocum BA, Cataldi-Betcher EL, Fileti C, Gerson N. Instant nutritional assessment: absolute weight loss and surgical mortality. *J Parenter Enteral Nutr* 1982; 6(3): 218-21.
98. Ramos W, Faintuch J, Montefusco R, Ikeda M, Schneider CA, Mirra PA, *et al.* Prediction of postoperative complications in malnourished esophageal cancer patients. *J Parenter Enteral Nutr* 1985; 9(1): 108.
99. Cooper JK. Does nutrition affect surgical outcome? *JAGS* 1987; 35(3): 229-32.
100. Young GA, Chem C, Hill GL. Assessment of protein-calorie malnutrition in surgical patients from plasma proteins and anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr* 1978; 429-35.
101. Sawicky CP, Nippo J, Winkler MF, Albina JE. Adequate energy intake and improved prealbumin concentration as indicators of the response to total parenteral nutrition. *J Am Diet Assoc* 1992; 92(10):1266-9.
102. Shenkin A, Neuhauser M, Bergstrom J. Biochemical changes associated with severe trauma. *Am J Clin Nutr* 1980; 33:2119-27.
103. Golden MHN. Transport proteins as indices of protein status. *Am J Clin Nutr* 1982; 35:1159-65.

104. McLaren DS, Meguid MM. Nutritional assessment at the cross-roads. *J Parenter Enteral Nutr* 1983; 7:575-9.
105. Warnold L, Ludholm K, Schersten T. Energy balance and body composition in cancer patients. *Cancer Res* 1807; 38:1801-07.
106. Macfie J, Burkinshaw L, Oxby C, Holmfield JH, Hill GL. The effect of gastrointestinal malignancy on resting metabolic expenditure. *Br J Surg* 1982; 69:443-46.
107. Clark NG, Blackburn GL. Nutritional assessment and support of the elderly patient. *Am J Ther Clin Nutr* 1983; 10:7-17.
108. Ingenbleek Y, Van Den Schriek H, DeNayer P. Albumin, transferrin and thyroxine-binding prealbumin/retinol-binding protein (TBPA-RBP) complex in the assessment of malnutrition. *Clin Chim Acta* 1975; 63:61-7.

## **ANEXOS**

**Anexo A – Ficha de coleta de dados****DADOS DE IDENTIFICAÇÃO:**

Nome do paciente:	Prontuário:	
Quarto/leito:	Data de nascimento:	Idade:
Sexo:	Local de nascimento:	
Data da admissão:	Data da alta:	Tempo de internação:
Data da avaliação:		

**DADOS CLÍNICOS:**

Diagnóstico clínico:			
Doenças associadas:	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim	Quais:
Anorexia	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim	Há _____ meses
Disfagia:	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> sólidos <input type="checkbox"/> pastosos <input type="checkbox"/> líquidos
Há _____ meses			

**AVALIAÇÃO NUTRICIONAL**

Peso na internação: _____ kg	Peso após SN _____ kg	Altura _____ cm
Peso Usual: _____ kg	Perda de peso: <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim	Quanto: _____ kg
% Perda de peso: _____	Em _____ meses	IMC: _____ kg/m <sup>2</sup>
Transferrina sérica na internação: _____ mg/dL	Transferrina após SN _____ mg/dL	
Pré-albumina sérica na internação: _____ mg/dL	Pré-albumina após SN _____ mg/dL	

## NECESSIDADES NUTRICIONAIS:

Energia \_\_\_\_\_ kcal/dia

kcal/kg/dia \_\_\_\_\_

Proteína: \_\_\_\_\_ g/dia

prot/kg/dia \_\_\_\_\_

Carboidratos \_\_\_\_\_ g/dia

Lipídios \_\_\_\_\_ g/dia

Ferro \_\_\_\_\_ mg/dia

Sódio \_\_\_\_\_ mg/dia

Potássio \_\_\_\_\_ mg/dia

Zinco \_\_\_\_\_ mg/dia



**Anexo B – Recordatório alimentar de 24 horas**

Nome do Paciente: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_ / Número do prontuário: \_\_\_\_\_

Consistência da dieta atual: \_\_\_\_\_

Cálculo: kcal/dia \_\_\_\_\_ Proteína (g)/dia \_\_\_\_\_

<b>ALIMENTO</b>	<b>TIPO</b>	<b>QUANTIDADE</b>	<b>MED CASEIRA</b>
<b>DESJEJUM</b>			
<b>COLAÇÃO</b>			
<b>ALMOÇO</b>			
<b>LANCHE</b>			



**Anexo C – Controle de ingestão da dieta via oral**

Nome do paciente: \_\_\_\_\_

Quarto/leito: \_\_\_\_\_ Número do prontuário: \_\_\_\_\_

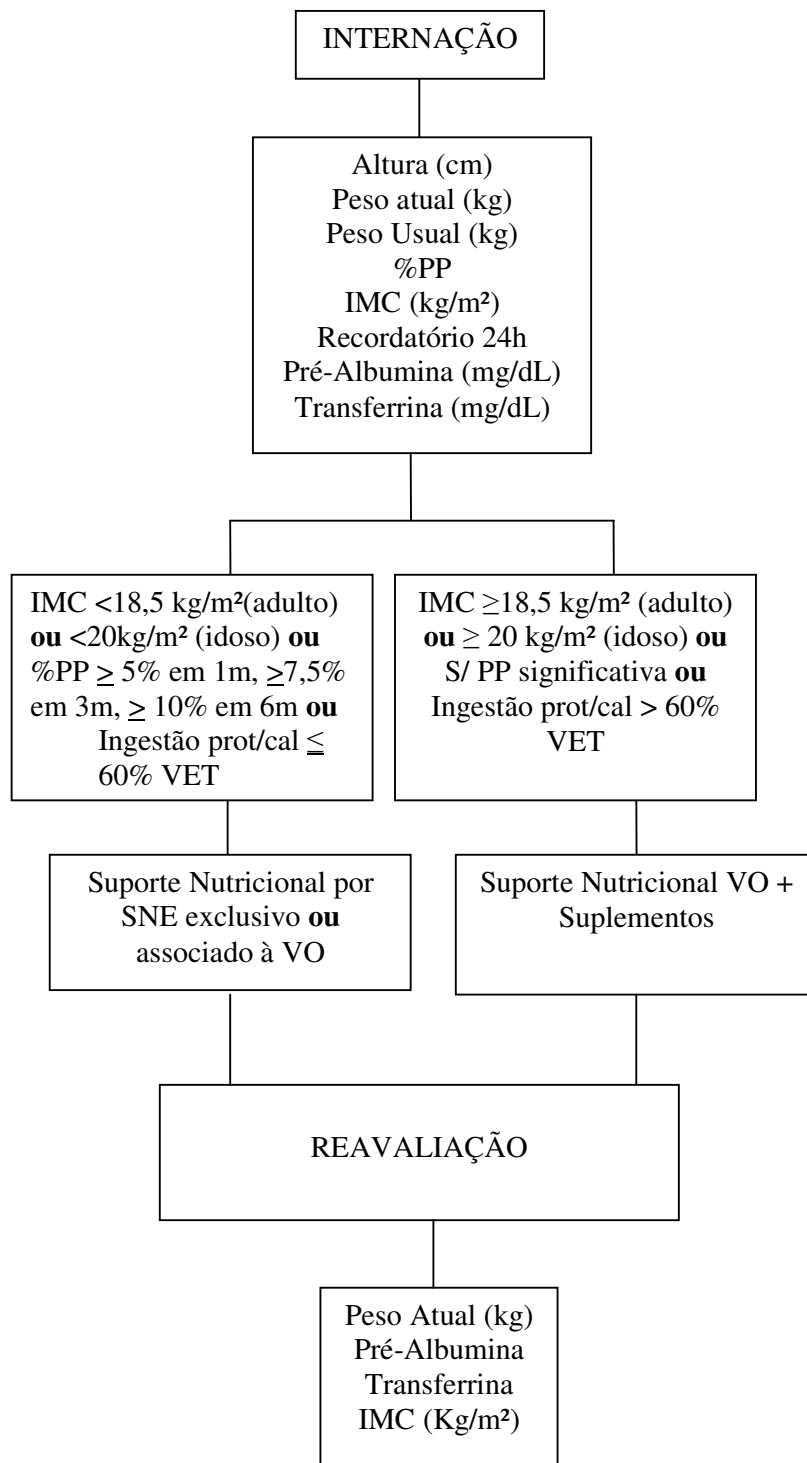
Dieta: \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_ kcal/dia: \_\_\_\_\_ Proteína(g)/dia: \_\_\_\_\_

<b>REFEIÇÃO</b>	<b>INGERIDO</b>
<b>CAFÉ DA MANHÃ</b>	
<b>LANCHE DA MANHÃ</b>	
<b>ALMOÇO</b>	
<b>LANCHE DA TARDE</b>	
<b>JANTAR</b>	

**Anexo D – Controle de ingestão da dieta por sonda nasoentérica**

Nome do Paciente:	Data:
Prontuário:	
Tipo de sonda: nasoentérica ( ) gastrostomia ( ) jejunostomia ( ) nasogástrica ( )	
Tipo de dieta padrão: ( ) padrão I ( ) padrão II ( ) sem resíduos ( ) outra Qual _____	
Horários da dieta: _____	
Volume _____	
Aceitou todas as dietas: sim ( ) não ( ) Quais _____	
Motivo da não aceitação da dieta:	
1) ( ) Exame	
2) ( ) Náuseas	
3) ( ) vômitos	
4) ( ) diarreia	
5) ( ) distensão abdominal	
6) ( ) dieta fria	
7) ( ) enfermagem não administrou	
8) ( ) muito perto da alimentação via oral	
9) ( ) copa não entregou	
10) ( ) outros Quais _____	
Calculo da ingestão de calorias/dia: _____	
Cálculo da ingestão de proteína (g)/dia: _____	

## Anexo E - Fluxograma de coleta de dados



## **Anexo F – Termo de consentimento livre e esclarecido**

Estamos realizando um estudo com pacientes com neoplasia de esôfago internados no grupo de cirurgia de esôfago, estômago e intestino delgado do Hospital de Clínicas de Porto Alegre/RS.

Estamos convidando o sr (a) a participar deste estudo que pretende avaliar a evolução do estado nutricional durante a internação. Para tanto serão realizados:

Avaliação nutricional antropométrica obtida a partir das medidas de peso e altura na baixa e após 14 dias. A aferição tem a finalidade de acompanhar a sua evolução nutricional. É um procedimento simples, indolor, e não-invasivo e normalmente realizado por ocasião da hospitalização.

Coleta de sangue na internação e após 14 dias de suporte nutricional para verificação da evolução do nível de transferrina e pré-albumina séricas. Poderá haver uma dor leve pela picada da agulha e mancha roxa no braço. A coleta de sangue e aferição de peso e altura são exames de rotina para todos os pacientes com câncer de esôfago internados GEEID/HCPA.

Salientamos que não haverá nenhum risco adicional com a realização dos procedimentos citados acima e que o tratamento efetuado não será diferente se o paciente não concordar em participar do estudo e que, mesmo após ter assinado este termo, poderá desistir de participar do estudo a qualquer momento.

Informamos aos pacientes que aceitarem se submeter ao teste que não serão identificados e que se manterá o caráter confidencial das informações relacionadas com a sua privacidade.

Eu, \_\_\_\_\_

declaro que fui devidamente informado (a) e estou ciente e concordo com os procedimentos que serão realizados.

Pesquisador Responsável: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

O pesquisador responsável por esta pesquisa é Dr. Cleber Dario Pinto Kruehl

Fone: 99829139 e 33431806

## **Anexo G – Artigo encaminhado para publicação: Serum Transferrin and Serum Prealbumin as Markers of Response to Nutritional Support in Patients with Esophageal Cancer.**

### **ABSTRACT**

**Objectives:** The aim this study was to assess transferrin and prealbumin levels as markers of response to nutritional support in patients with esophageal cancer.

**Methods:** Clinical, uncontrolled study with 45 hospitalized patients with esophageal cancer who received nutritional support before oncology therapy. According to their nutritional status, patients received nasoenteric tube feeding, an oral diet, or a combined diet (oral and nasoenteric tube feeding). Resting energy expenditure was calculated using the Harris-Benedict equation. Serum prealbumin and transferrin levels were measured before and after nutritional support.  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

**Results:** The mean nutritional support duration was 14 ( $\pm 4.72$ ) days. There was a significant increase in serum transferrin ( $P < 0.001$ ) and prealbumin ( $P = 0.002$ ) levels after nutritional support. The calorie intake was associated with transferrin levels ( $P = 0.034$ ), but not with prealbumin levels ( $P = 0.861$ ). There was no statistically significant difference between protein intake and variations in the levels of transferrin ( $P = 0.243$ ) and prealbumin ( $P = 0.913$ ) from pre- to post-nutritional support. Weight loss at admission was significantly associated with levels of prealbumin ( $r = -0.545$ ;  $P < 0.001$ ) and transferrin ( $r = -0.347$ ;  $P = 0.021$ ). There was a statistically significant association between transferrin and prealbumin variations from pre- to post-nutritional support ( $r = 0.568$ ;  $P < 0.001$ ).

**Conclusions:** There was a significant increase in serum transferrin and prealbumin levels after nutritional support. Serum transferrin and prealbumin levels seem to be sensitive parameters of the efficacy of short-term nutritional support in patients with esophageal cancer.

**Key words:** Transferrin, prealbumin, blood proteins, nutritional support, esophageal cancer.

### **INTRODUCTION**

Protein-calorie malnutrition (PCM) is diagnosed in up to 80% of the patients with esophageal cancer (EC) <sup>1,2</sup> because of dysphagia, a clinical sign of esophageal obstruction by the tumor, or anorexia, which is associated with tumor development <sup>3</sup>.

Treatments for esophageal cancer are commonly multimodal, incorporating polychemotherapy, radiotherapy and surgery. These treatments frequently cause or

exacerbate malnutrition<sup>4</sup>. PCM is associated with the immunocompetence of patients with EC and is correlated with postoperative septic complications<sup>5</sup>. Nutritional support (NS) may prevent or reverse malnutrition, and is associated with better response to cancer therapy, fewer treatment complications, better immune responses and improved quality of life<sup>6,7</sup>.

The response to NS is usually measured by weight variation, nitrogen balance, and serum levels of several plasma proteins. In the short term, changes in body weight may not serve as an effective marker of protein anabolism. Nitrogen balance determination from 24h urine collection serve as estimates retention. Nitrogen retention however, does not necessarily equate to nitrogen utilization<sup>8</sup>.

Serum proteins provide indirect information about visceral protein levels. Their reduction indicates less hepatic synthesis, which is usually assigned to intake deficits<sup>9</sup>. The half-life of albumin is 19-20 days; its serum concentrations are not good markers of severe malnutrition, and its response to nutritional therapy is slow<sup>10,11</sup>. As serum transferrin has a half-life of 8 days, and serum prealbumin, of 2 to 3 days, these proteins are affected earlier by acute variations in protein balance and respond to NS faster<sup>8,11,12</sup>. In malnourished patients with decreased visceral proteins, an increase in protein concentration in the absence of fluid shifts and impaired hepatic synthesis, will serve to document an anabolic response<sup>8</sup>.

The aim this study was to assess serum prealbumin and transferrin levels as markers of response to NS in patients with EC.

## **PATIENTS AND METHODS**

### **Patients**

This clinical, uncontrolled before-and-after study was conducted with 45 hospitalized patients with EC (adenocarcinoma and epidermoid carcinoma), confirmed by



anatomopathological examination, in the Department of Esophagus, Stomach and Small Intestine Surgery of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil, from September 2006 to August 2007, before oncology therapy. Patients were excluded from the study if they had undergone any type of treatment for EC before hospitalization, had any kidney, liver or blood diseases, had received blood or blood product transfusions during treatment, or had any physical disability and were not able to undergo the anthropometric evaluation or complete at least 8 days of NS. The clinical staging was determined using TNM classification of Malignant Tumours<sup>13</sup>. This study was approved by the Ethics and Research Committee of our institution, and all participants signed an informed consent term.

### **Nutritional and dietary evaluation**

To determine nutritional status, patients underwent an anthropometric evaluation at admission. The following measures were obtained: body weight, height, body mass index (BMI) and percentage of weight loss (%WL). Oral diet was evaluated using a 24-hour dietary recall method<sup>14</sup>. The software *Sistema de Apoio à Decisão em Nutrição 2.5*, developed by the Center of Health Information Technology of Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (CIS-EPM-UNIFESP), was used to calculate nutrient intake.

### **Biochemical measurements**

Serum prealbumin and serum transferrin levels were measured. The tests were conducted with venous blood collected before (pre-NS) and after (post-NS). Serum prealbumin (reference value: 20-40 mg/dl) was measured using a nephelometric assay (Dade Behring™, Germany), and serum transferrin (reference values: 200-400 mg/dl), using an immunoturbidimetric assay (Roche™, Hitachi, US).

## Nutritional support

NS during hospitalization was determined according to BMI, %WL and protein-calorie intake. Nasoenteric tube feeding (NTF) alone or in association with oral diet was indicated when BMI was lower than 18.5 kg/m<sup>2</sup> for adult patients <sup>15</sup> or lower than 20 kg/m<sup>2</sup> for elderly patients <sup>16</sup>, or when weight loss was substantial ( $\geq 5\%$  in one month,  $\geq 7.5\%$  in three months, or  $\geq 10\%$  in six months) <sup>17</sup>, or protein-calorie intake was below 60% of nutritional needs, or patient was not capable of ingesting food orally due to dysphagia. Resting energy expenditure (REE) for each patient were calculated using the Harris-Benedict equation adjusted with an appropriate stress factor for cancer of 1,45 <sup>18</sup>. The caloric intake was provided with carbohydrate (55%), fat (25%) and protein (20%) <sup>19</sup>. Vitamins and mineral salts were calculated according to the Recommended Dietary Allowances (RDA, 1989) <sup>20</sup>. The NTF formula met the standards of the Nutrition and Dietary Service of our institution, and had the following characteristics: commercial polymeric formula with fibers and without saccharose or lactose. The consistency of the oral diet was adjusted to the degree of patient dysphagia. When the oral diet was used alone, it was complemented with commercially available nutritional supplements. Both oral and NTF protein-calorie intakes were calculated daily for each patient during all the study.

Measurements of body weight, BMI, serum transferrin and serum prealbumin were repeated after the end of NS. Values obtained before NS were used as controls for post-NS values.

## Statistical analysis

We calculated 43 patients would give 90% statistical power to detect a difference of 0.5 standard deviation between transferrin and prealbumin levels before and after NS, at a

0.05 significance level. Quantitative variables were described as means and standard deviations, and qualitative variables, as absolute and relative frequencies. The Student *t* test for paired samples was used to analyze pre- to post-NS variations of values. The Pearson correlation coefficient was used to evaluate the association between quantitative variables, and the Pearson chi-square test, between categorical variables. The Student *t* test for independent samples was used for the comparison of mean variation of serum transferrin and serum prealbumin from pre- to post-NS according to calorie and protein intake. To analyze the type of NS and clinical EC staging, one-way ANOVA and the Tukey post-hoc test were used. Statistical analyses were conducted using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 13.0 software. The level of significance was set at 5%, and values of  $P < 0.05$  were considered statistically significant.

## RESULTS

The mean age of the 45 patients enrolled in the study was 60.96 ( $\pm 9.08$ ) years and 37 patients were men (88.2%). Of the 45 patients, 4 patients received exclusive NTF, 11 received exclusive oral diet and 30 received combined (oral and NTF) diet. Mean NS duration was 14.09 ( $\pm 4.72$ ) days.

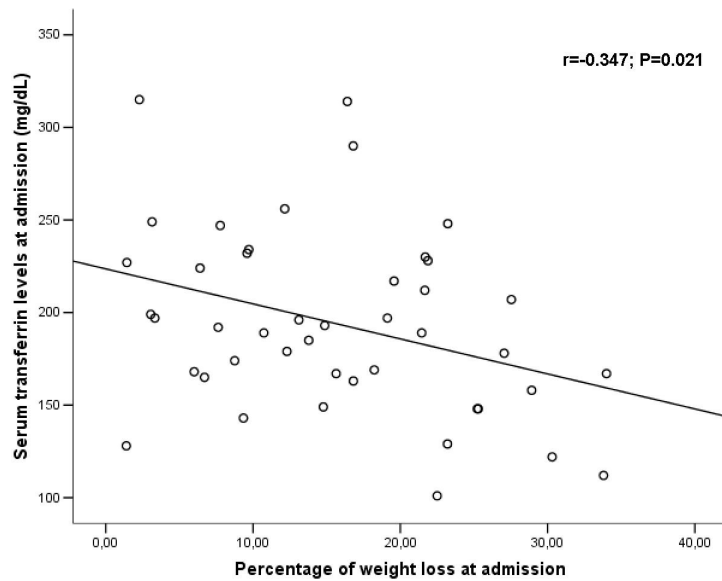
The other clinical characteristics of patients before NS are shown in Table 1.

**Table 1 – Characteristics of patients at hospital admission**

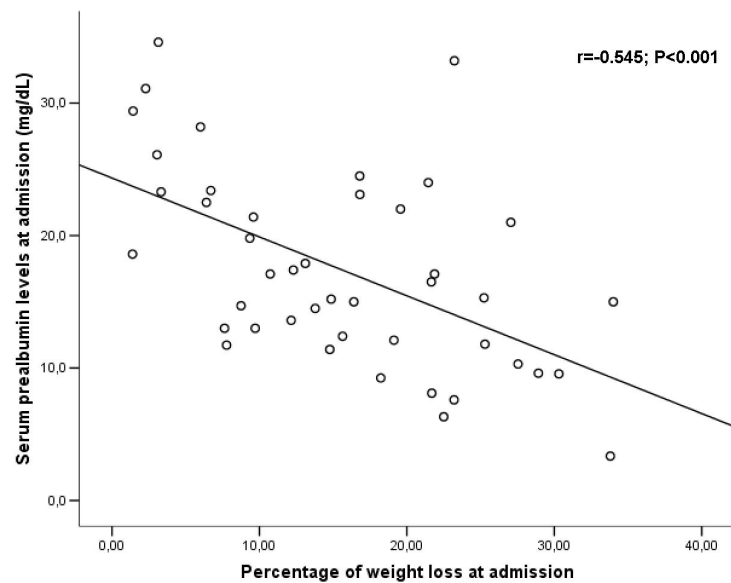
Variables	n=45
Weight (kg) – mean ± SD	57.0 ± 11.9
Height (cm) – mean ± SD	165.4 ± 8.88
BMI (kg/cm <sup>2</sup> ) – mean ± SD	20.75 ± 3.83
Protein intake – mean ± SD	48.58 ± 20.1
Calorie intake (kcal/day) – mean ± SD	1258 ± 400.67
Weight loss (%) – mean ± SD	15.64 ± 9.03
Dysphagia – n (%)	42(93.3)
Anorexia – n(%)	19 (42.2)
Serum transferrin (mg/dl) – mean ± SD	193.63 ± 48.77
Serum prealbumin (mg/dl) – mean ± SD	17.42 ± 7.28
Epidermoid carcinoma – n (%)	42 (93.3)
Adenocarcinoma n (%)	3 (6,7)
TNM Clinical staging:	
I – n (%)	0 (0.00)
II – n (%)	14 (31,11)
III – n (%)	20 (44.44)
IV – n (%)	11 (24.4)

The analysis of BMI showed that 38.1% of the adult patients and 50% of the elderly patients had malnutrition.

Of the 45 patients in the study, 36 (80%) presented with substantial weight loss at admission. %WL correlated inverse and statistically significant with serum transferrin ( $r=-0.347$ ;  $P=0.021$ ) and prealbumin ( $r=0.545$ ;  $P=0.001$ ) levels (Figures 1 and 2).

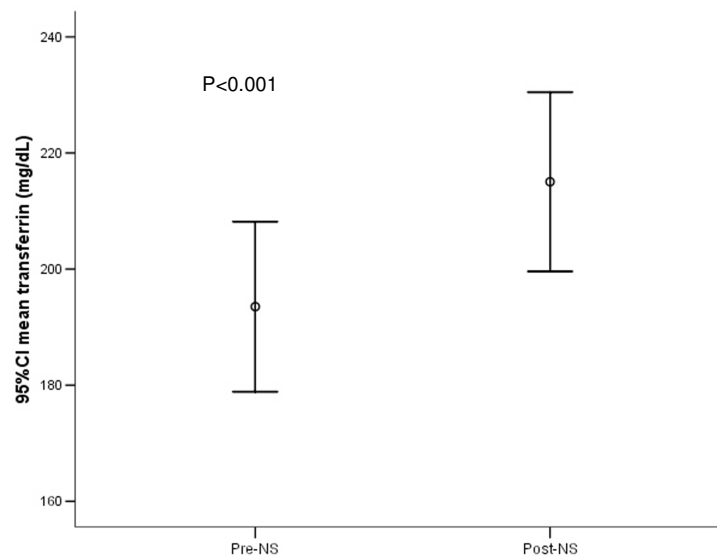


**Figure 1** – Associated between percentage of weight loss and transferrin levels at admission.

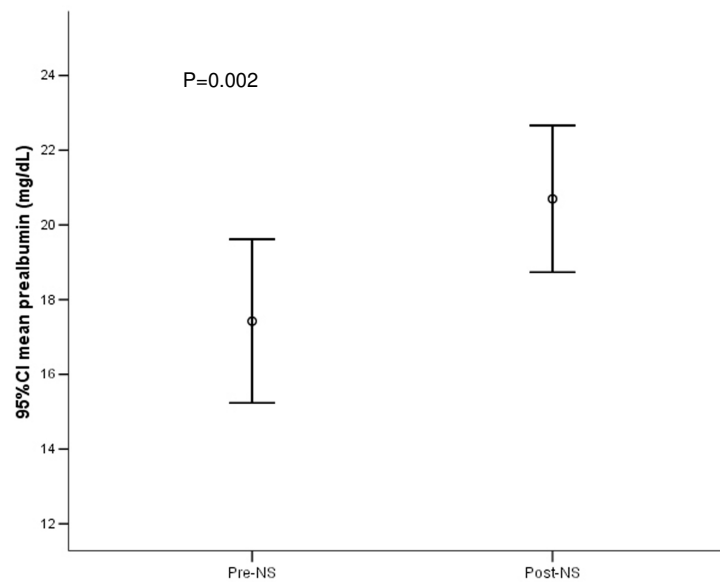


**Figure 2** – Associated between percentage of weight loss and prealbumin levels at admission.

There was a significant increase of transferrin ( $P < 0.001$ ) and prealbumin ( $P = 0.002$ ) levels after NS (Figures 3 and 4).



**Figure 3** – Comparison between mean transferrin levels (mg/dl) pre (mean=193.5; SD=48.7) and post (mean=215; SD=51.4) nutritional support (NS).



**Figure 4** – Comparison between mean prealbumin levels (mg/dl) pre (mean=17.4; SD=7.28) and post (mean=20.7; SD=6.54) nutritional support (NS).

Body weight also increased significantly ( $P=0.001$ ) after NS. The comparison of values before and after NS is shown in Table 2.

**Table 2 – Comparison of parameters pre and post nutritional support (NS)**

Variables	Pre-NS Mean ± SD	Post-NS Mean ± SD	Variation (95% CI)	<i>P</i> *
BMI (kg/cm <sup>2</sup> )	20.8 ± 3.83	21.3 ± 3.59	0.5 (0.29–0.77)	<0.001
Protein intake (g)	48.6 ± 21.0	94.7 ± 21.0	46.1 (37.6–54.6)	<0.001
Calorie intake (kcal)	1258 ± 400	2441 ± 553	1143 (964–1321)	<0.001
Transferrin (mg/dl)	193.5 ± 48.7	215 ± 51.4	21.5 (11.9–31.1)	<0.001
Prealbumin (mg/dl)	17.4 ± 7.28	20.7 ± 6.54	3.27 (1.25–5.30)	0.002
Mean weight (kg)	57.0 ± 11.9	58.4 ± 11.3	1.42 (0.76–2.07)	<0.001

\* *t* test for paired samples

There was a statistically significant difference between the type of NS and variation of transferrin levels ( $P=0.036$ ), that is, patients that received a NTF had lower mean transferrin values (mean=-16.8; SD=40.6) from pre- to post-NS when compared with patients that received an exclusive oral diet (mean=21.7; SD=14.6) or a combined diet (oral and NTF) (mean=26.5; SD=32.9). No statistically significant differences were found in the variation of prealbumin levels from pre- to post-NS in the different NS groups ( $P=0.827$ ).

The analysis of amount of calories showed that the intake of six patients (13.4%) was less than 30 kcal/kg/day, and of 39 patients (86.6%), equal to or greater than 30 kcal/kg/day. Caloric intake ( $\geq 30$  kcal/kg/day) was significantly associated with the increase of transferrin levels ( $P=0.034$ ), but not with prealbumin levels ( $P=0.861$ ). The analysis of amount of proteins showed that the intake of 16 patients (35.6%) was less than 1.5 g/kg/day, and of 29 patients (64.4%), equal to or greater than 1.5 g/kg/day. Protein intake ( $\geq 1.5$  g/kg/day) was not significantly associated with the levels of prealbumin ( $P=0.913$ ) or transferrin ( $P=0.243$ ).

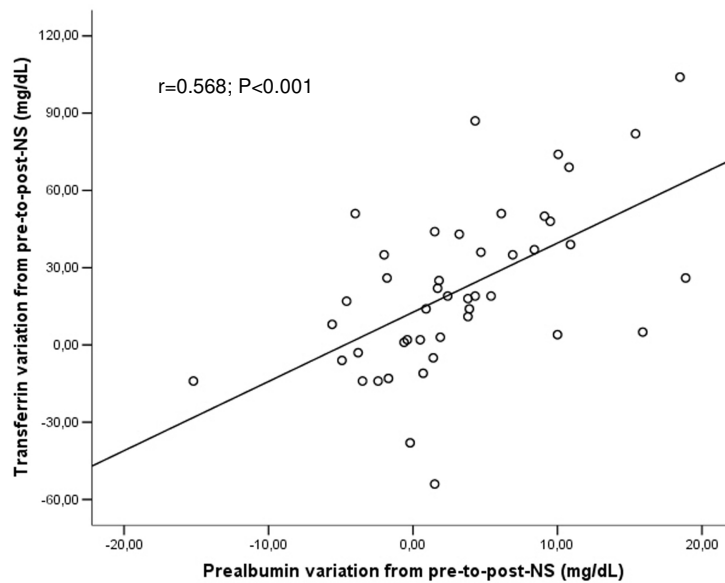
There was no statistically significant difference between clinical EC staging with variations of transferrin ( $P=0.788$ ) or prealbumin ( $P=0.459$ ) levels from pre-to post-NS (Table 3).

**Table 3 – Comparison of clinical staging and variation in levels of transferrin and prealbumin from pre to post-NS**

Variations	Clinical Staging			<i>p</i> *
	II	III	IV	
	Mean ± SD (CI 95%)	Mean ± SD (CI 95%)	Mean ± SD (CI 95%)	
Transferrin	20.2 ± 32.8 (1.25 a 39.2)	25.0 ± 36.1 (8.11 a 41.9)	16.8 ± 24.1 (0.65 a 33)	0.788
Prealbumin	4.45 ± 8.05 (-0.19 a 9.10)	3.63 ± 6.42 (0.63 a 6.64)	1.12 ± 5.52 (-2.59 a 4.83)	0.459

\* One-way ANOVA

The association between variations in serum transferrin and serum prealbumin levels after NS was statistically significant ( $r=0.568$ ;  $P<0.001$ ) (Figure 5).



**Figure 5 – Association between variations of transferrin (mg/dl) and prealbumin (mg/dl) levels from pre- to post-NS.**



## DISCUSSION

Assuming that PCM was the primary cause of the decreased protein concentrations in the study group, provision of exogenous energy and proteins would invoke protein synthesis.

Serum transferrin and prealbumin levels significantly increased after NS, which is in agreement with findings in other studies <sup>21,22,26</sup>. This significant increase during NS may reflect an increase in the rate of protein synthesis <sup>23</sup>. Clinically, the earliest detection of an anabolic response, or more importantly a suboptimal response, provides information for the timely substitution of dietary nutrients, a measure that may avoid the deterioration of a patient's nutritional status <sup>21</sup>. Other studies showed that only prealbumin had a significant increase, and that its rapid response was associated with prealbumin turnover rates <sup>23,24,25,27,28,34</sup>.

In our study, patients that received a NTF, an oral diet, or a combination of both did not show any statistically significant differences in variation of serum prealbumin levels, from pre- to post-NS, but transferrin levels were significantly lower in patients that received an exclusive NTF. Such finding may be explained by the presence of dysphagia in association with advanced disease and the patients' previous nutritional status. Different results were reported by Fletcher et al. <sup>22</sup>, who compared patients receiving a parenteral nutrition (PN), an enteral feeding (EF) or a combined diet (PN and EF) and found that prealbumin levels were lower only in patients that received an EF. Muller et al. <sup>26</sup>, however, found a significant increase in prealbumin and transferrin levels only in the group of patients that received a PN in a study that compared NS of patients receiving an oral diet or a PN.

Body weight also showed a significant increase after NS. However, several studies argue that weight is not a good parameter to evaluate short-term response to NS <sup>21,29</sup>

because hydration, edema associated with cancer, and the tumor itself may complicate an accurate assessment of NS<sup>30,31</sup>.

Mean weight loss was 15.64% ( $\pm 9.03$ ) in our study, similar to that reported by Gurski et al.<sup>32</sup>. Weight loss greater than 5% in a month or 10% in six months is considered severe and is related with severe malnutrition<sup>17,33</sup>. Serum prealbumin and transferrin levels at admission showed a significant association with weight loss based on usual weight, which was in agreement with the low values of these two proteins and suggests that they may have been equally affected by nutritional deficiencies<sup>23,24</sup>.

The use of BMI to classify nutritional status showed that 38.1% of the adult patients and 50% of the elderly patients had malnutrition. Further analysis, however, showed that 80% of the patients had substantial weight loss. This is explained by the fact that BMI may not be adequate to evaluate patients with cancer<sup>30</sup>.

Changes in serum transferrin, but not in serum prealbumin, were dependent on calorie intake. Similar findings were reported in other studies<sup>23,24</sup>. Sawicky et al.<sup>34</sup>, found a significant association only between prealbumin levels and calorie intake. Fletcher et al.<sup>22</sup> however, found a statistically significant association between both prealbumin and transferrin levels and calorie intake.

In this study, there was no statistically significant difference between the variation of transferrin and prealbumin levels and protein intake. Similar results were reported by Shenkin et al.<sup>35</sup>, who compared two groups of patients: one received an isocaloric PN with proteins, and the other, an isocaloric PN without proteins. They found no significant differences in prealbumin and transferrin levels between the two groups. Fletcher et al.<sup>22</sup> and Tuten et al.<sup>21</sup> found that, prealbumin levels were associated with both caloric intake and nitrogen balance.

No association was found between serum prealbumin or serum transferrin levels and cancer staging, probably due to the small number of patients in the study. Some studies reported little or no improvement in serum protein levels when disease is advanced<sup>5,36-39</sup>. Such findings may justify the fact that some patients did not respond to NS. Ota et al.<sup>23</sup>, however, did not find any association between increase in prealbumin or transferrin levels and disease staging. The fact that serum prealbumin and transferrin levels did not respond to NS may also be explained by baseline energy use measured by indirect calorimetry, which may be 5 to 20% greater in patients with cancer<sup>40,41</sup>. These differences indicate metabolic abnormalities that depend on specific tumor development.

The high degree of association between changes in prealbumin and transferrin levels found in our study has also been described by other authors<sup>22,42</sup>.

## **CONCLUSION**

A statistically significant association was found between the variations of serum transferrin and serum prealbumin. Both had a significant increase after nutritional support. Serum prealbumin and transferrin levels seem to be sensitive parameters of the efficacy of short-term nutritional support.

## **ACKNOWLEDGEMENTS**

We thank Ceres Oliveira and Vânia Naomi Hirakata for assistance with statistical analysis; the Departments of Digestive Surgery, Gastroenterology and Nutrition and Diet of Hospital de Clínicas de Porto Alegre; and the Fundo de Incentivo a Pesquisa (FIPE) and PROF/CAPES of the Graduate Program in Gastroenterology of Universidade Federal do Rio Grande do Sul for funding.

**REFERENCES**

1. Rivadeneira DE, Evoy D, Fahey TJ, Lieberman MD, Daly JM. Nutritional support of the cancer patient. *CA Cancer J Clin* 1998; 48:69-80.
2. Larrea J, Vega S, Martínez T, Torrent JM, Vega V. The nutritional status and immunological situation of cancer patients. *Nutr Hosp* 1992; 7:178-84.
3. Boursstyn E, Belghiti J, Fekete F. Anorexia in esophageal carcinoma. *Gastroenterol* 1983; 84(5): 1112.
4. Odeli C, Burgess D, Bateman L, Hughes A, Ackland S, Gilliest J, *et al.* Nutrition support improves patient outcomes, treatment tolerance and admission characteristics in oesophageal cancer. *Clin Oncol* 2005; 17: 639-45.
5. Saito T, Kuwahara A, Shigemitsu Y, Kinoshita T, Shimoda KY, Miyahara M, *et al.* Factors related to malnutrition in patients with esophageal cancer. *Nutrition* 1991; 7:117-21.
6. Marin caro MM, Laviano A, Pichard C, Gomez Candela C. Relación entre la intervención nutricional y la calidad de vida en el paciente c n c ncer. *Nutr Hosp* 2007;22 (3):337-50.
7. Meyenfeldt MV. Cancer associated malnutrition: An introduction. *Eur J Oncol Nurs* 2005; (9):35-8.
8. Vanlandingham S, Spiekerman AM, Newmark SR. Prealbumin: a parameter of visceral protein levels during albumin infusion. *J Parenter Enteral Nutr* 1982; 6:230-1.
9. Smith LC, Müllen JL. Nutritional assessment and indications for nutritional support *Surg Clin North Am* 1991; 71(3):449-57.
10. Ingenbleek Y, Van Den Schriek H, DeNayer P. Albumin, transferring and throxine-binding prealbumin/retinol-binding protein (TBPA-RBP) complex in the assessment of malnutrition. *Clin Chim Acta* 1975; 63:61-7.
11. Coody D, Carr DC, Van Eys J. Use of throxine-binding prealbumin in the nutritional assessment of children with cancer. *J Parenter Enteral Nutr* 1983; 7:151-3.
12. Grant JP, Custer PB, Thurlow J. Current techniques of nutritional assessment. *Surg Clin North Am* 1981; 61(3):437-63.
13. Sobin LH, Wittekind CH. *TNM Classification of Malignant Tumors*. 6<sup>th</sup> ed. New York: John Wiley & Sons, Inc., Publication – 2002.
14. Majem LS, Morales D, Domingo C. Comparación de los métodos de valoraci n de la ingesta de alimentos y nutrientes: recordatorio de 24 horas y cuestionario de frecuencia semicuatitativo. *Med Clin (Barc)* 1994; 103:652-6.
15. WHO (World Health Organization). *Physical Status: The use and interpretation of anthropometry*. Report of a WHO Expert Committee. Geneva, 1995.
16. McWhirter JP, Pennington CR. Incidence and recognition of malnutrition in hospital. *Br Med J* 1994; 308:945-8.

17. Blackburn GL, Bistrian BR, Maiani BS, Schlamm HT, Smith MF. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patients. *J Parenter Enteral Nutr* 1977; 1: 11-22.
18. Harris JA, Benedict FG. A biometric study of basal metabolism in man. Carnegie Institute of Washington. Publication N.279; 1919.
19. Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for energy, carbohydrates, fiber, fat, protein and amino acids (macronutrients). Washington DC: National Academy Press, 2002.
20. Food and Nutrition Board NRC, National Academy of Sciences. Recommended Dietary Allowances, 10<sup>th</sup> ed. Washington, DC: National Academy Press, 1989.
21. Tuten MB, Wogt S, Dasse F, Leider Z. Utilization of prealbumin as a nutritional parameter. *J Parenter Enteral Nutr* 1985; 9: 709-11.
22. Fletcher JP, Little JM, Ghest PK. A comparison of serum transferrin and serum prealbumin as nutritional parameters. *J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11:144-8.
23. Ota DM, Frasier P, Guevara J, Foulkes M. Plasma proteins as indice of response to nutritional therapy in cancer patients. *J Surg Oncol* 1985; 29: 160-5.
24. Oca J, Catálan Y A, Giráldez J. Valor de las proteínas plasmáticas en el seguimiento postoperatorio de la cirugía sobre tumores gastrointestinales: efecto del soporte nutricional. *Nutr Hosp* 1992; 7(2): 120-9.
25. Carpentier YA, Barthel J, Bruyns J. Plasma protein concentration in nutritional assessment. *Proc Nutr Soc* 1982; 41: 405-17.
26. Muller JM, Brenner U, Dienst C, Pichlmaier H. Preoperative parenteral feeding in patients with gastrointestinal carcinoma. *Lancet* 1982; 1: 68-71.
27. Bourry J, Milano G, Caldani C. Assessment of nutritional proteins during the parenteral nutrition of cancer patients. *Ann Clin Lab Sci* 1982; 12:158.
28. Douville P, Talbot J, Lapointe R. Potential usefulness of serum prealbumin in total parenteral nutrition. *Clin Chem* 1982; 28:1706.
29. Delgado AF, Kimura HM, Cardoso AL, Uehara D, Carrazza FR. Avaliação nutricional seqüencial de lactentes gravemente doentes recebendo terapia nutricional parenteral por curto período. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo* 2000;(1): 3-8.
30. Davies M. Nutritional screening and assessment in cancer associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs* 2005; 9:64-73.
31. Clark MA, Hentzen BT, Plank LD, Hill GI. Sequential changes in insulin-like growth factor 1, plasma proteins, and total body protein in severe sepsis and multiple injury. *J Parenter Enteral Nutr* 1996; 20:363-70.
32. Gurski RR, Schirmer CC, Rosa AR, Brentano L. Nutritional assessment in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Hepatogastroenterol* 2003; 50:1943-7.
33. Sarhill N, Mahmoud FA, Christie R, Tahir A. Assessment of nutritional status and fluid deficits in advanced cancer. *Am J Hospic Palliat Care* 2003;20(6):465-73.

34. Sawicky CP, Nippo J, Winkler MF, Albina JE. Adequate energy intake and improved prealbumin concentration as indicators of the response to total parenteral nutrition. *J Am Diet Assoc* 1992; 92(10):1266-9.
35. Shenkin A, Neuhauser M, Bergstrom J. Biochemical changes associated with severe trauma. *Am J Clin Nutr* 1980; 33:2119-27.
36. Geisler JP, Linnemeier GC, Thomas AJ, Manahan KJ. Nutritional assessment using prealbumin as an objective criterion to determine whom should not undergo primary radical cytoreductive surgery for ovarium cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 20: 1-4.
37. Pittoni G, Davià G, Duse G, Segatto A, De Bianchi E, Valenti S. TSF, RBP and TBPA as nutritional indices in surgical patients with gynecological cancer. *Clin Exp Obst Gyn* 1989; 16 (1): 48-51.
38. Shibata M, Takekawa M, Amano S. Increased serum concentrations of soluble tumor necrosis factor receptor I in noncachectic and cachectic patients with advanced gastric and colorectal cancer. *Surg Today* 1998; 28; 884-8.
39. Inoue Y, Nezu R, Matsuda H, Takagi Y, Oka A. Rapid turnover proteins as a prognostic in cancer patients. *Surg Today* 1995; 25:498-506.
40. Warnold L, Ludholm K, Schersten T. Energy balance and body composition in cancer patients. *Cancer Res* 1807; 38:1801-07.
41. Macfie J, Burkinshaw L, Oxby C, Holmfield JH, Hill GL. The effect of gastrointestinal malignancy on resting metabolic expenditure. *Br J Surg* 1982; 69:443-46.
42. Young GA, Chem C, Hill GL. Assessment of protein-calorie malnutrition in surgical patients from plasma proteins and anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr* 1978; 429-35.