

AVALIAÇÃO NUTRICIONAL E ATIVIDADE INFLAMATÓRIA SISTÊMICA DE PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL SUBMETIDOS À SUPLEMENTAÇÃO COM SIMBIÓTICO

Nutritional status and systemic inflammatory activity of colorectal patients on symbiotic supplementation

Ana Lúvia de OLIVEIRA, Fernando Monteiro AARESTRUP

Trabalho realizado no Centro de Biologia da Reprodução – CBR - Laboratório de Imunologia e Imunopatologia da Universidade Federal de Juiz de Fora – UFJF e Ambulatório do Hospital Maria José Baeta Reis da Associação Feminina de Prevenção e Combate ao Câncer de Juiz de Fora – ASCOMCER - Juiz de Fora, MG, Brasil

DESCRITORES - Nutrição. Câncer colorretal. Imunologia. Inflamação.

Correspondência:

Ana Lúvia de Oliveira
e-mail:alnutricionista@hotmail.com

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesses: não há

Recebido para publicação: 05/01/2012
Aceito para publicação: 17/04/2012

HEADINGS - Nutrition. Colorectal cancer. Immunology. Inflammation

RESUMO - Racional - A depleção nutricional é observada em pacientes com câncer colorretal em estado avançado mesmo com medidas de peso adequadas. Esta perda pode estar associada a fatores de co-morbidades como: redução da imunidade, aumento de infecções, cicatrização prejudicada e fraqueza muscular. Atualmente, dietas imunomoduladoras estão sendo utilizadas na abordagem nutricional de pacientes com câncer. O uso de prebióticos e probióticos ou, a mistura dos dois, os simbióticos, estão entre os estudados. **Objetivo** - Avaliar o estado nutricional e a atividade inflamatória sistêmica em pacientes com câncer colorretal submetidos à utilização de suplemento simbiótico. **Métodos** - Foi realizado um estudo longitudinal prospectivo com pacientes com câncer colorretal. Todos os pacientes foram submetidos à avaliação do estado nutricional e subsequente análise sorológica, uso diário do suplemento simbiótico e à avaliação antropométrica e bioquímica a cada três meses. Foram coletados dados antropométricos e exames de sangue para avaliação da proteína C-reativa (PCR), antígeno carcinoembrionário (CEA) e albumina. **Resultados** - Os índices médio da proteína C-reativa eram de 11 mg/dL no início do estudo, antes da administração do simbiótico, e reduziram-se para valores menores que 6 mg/dL no final do estudo. **Conclusão** - A suplementação com o simbiótico foi benéfica, pois, embora tendo os níveis de albumina e CEA mantido-se estáveis, os índices de PCR diminuiram ao longo do estudo.

ABSTRACT - Background - Nutritional depletion in patients with advanced colorectal cancer, even with adequate weight, may be associated with co-morbidity factors such as: reduction of immunity, increased rate of infections, impaired cicatrization and muscle weakness. Immunomodulating diets have recently been used as a nutritional approach to cancer patients. Prebiotics, probiotics and symbiotics (a mixture of the first two) have been studied. **Aim** - To assess the Nutritional Status and Systemic Inflammatory Activity of colorectal patients on symbiotic supplementation. It was a progressive longitudinal study in colorectal cancer patients. **Methods** - All patients underwent assessment of nutritional status and subsequent serological analysis, daily use of the symbiotic supplement, anthropometric and biochemical assessment every three months Besides anthropometric data, the following blood components were measured: C-reactive protein (CRP), carcino-embryonic antigen (CEA) and albumin. **Results** - The mean CRP level at baseline, before symbiotic administration, was 11 mg/dL, with a reduction to below 6 mg/dL at the end of the study. **Conclusion** - There was a beneficial effect of symbiotic supplementation, because although albumin and CEA levels were stable during the study, there was a CRP reduction in meantime.

INTRODUÇÃO

Com o aumento da expectativa de vida da população brasileira, as neoplasias vêm ganhando cada vez maior importância no perfil de mortalidade do país. Ocupa o segundo lugar como causa de óbito e configura-se como problema de saúde pública⁴.

O diagnóstico tardio é responsável por elevada mortalidade. Aproximadamente, 150 mil novos casos foram estimados para o ano de 2009 no mundo, correspondendo aproximadamente a 10% de todos os cânceres incidentes¹. A mortalidade por este câncer foi estimada para 2009 em seis mil novos casos¹.

Este câncer possui múltiplas origens, incluindo desde fatores de risco de natureza hereditária e doenças inflamatórias até adquiridos como a idade, dieta, obesidade e sedentarismo. No tocante à dieta, o alto consumo de calorias, gorduras, carnes vermelhas e o baixo consumo de frutas e hortaliças estão relacionados com o risco de desenvolvimento do câncer colorretal⁵. Entre os fatores ambientais, a dieta contribui com cerca de 35%. Acredita-se que a dieta adequada pode prevenir de três a quatro milhões de novos casos de cânceres por ano¹².

Dentre os fatores de risco, a obesidade se destaca, devido ao caráter epidêmico que assume em muitas partes do mundo, sendo hoje de grande preocupação para a saúde pública¹⁵. Os principais mecanismos responsáveis pela associação entre a obesidade e esta neoplasia compreendem a resistência à insulina, comum em indivíduos obesos³³, e à análise da obesidade como condição subinflamatória. Ela resulta em níveis circulantes aumentados de adiponequitinas o que está associado com o risco de câncer de cólon¹⁷.

Na oncologia, a imunologia tem-se dedicado à pesquisa da resposta imune do hospedeiro contra as células tumorais e dos mecanismos que facilitam a evasão dessas células da vigilância do sistema imunológico. A partir disto, têm sido feitos grandes esforços de pesquisa no desenvolvimento de métodos de modulação do sistema imunológico para reconhecimento e erradicação dos tumores. Falta conhecimento dos efeitos individuais de determinadas alterações nutricionais sobre este ou aquele fenômeno imune. Apesar de diversas observações quanto às relações da imunologia com o estado nutricional, ainda não existe um modelo conclusivo sobre estas interações³⁴. A depleção nutricional pode ser evidenciada pela perda de massa magra e gorda.

Nos últimos anos, diferentes abordagens no tratamento nutricional têm sido utilizadas para promover alimentação capaz de corrigir os déficits observados em pacientes com câncer: orientação dietética, suplementos orais, nutrição enteral e parenteral. Vem sendo muito difundido na área médica e nutricional o uso de dietas imunomoduladoras, ou

seja, ricas em imunonutrientes capazes de modular a função imunológica.

Atualmente, a utilização de nutrientes imunomoduladores, associada a nutrientes antioxidantes, com a finalidade de estabilizar o catabolismo e reduzir os danos peroxidativos, tem demonstrado resultados promissores¹¹.

Probióticos são microorganismos vivos, que afetam benéficamente o hospedeiro, melhorando o balanço da microbiota intestinal²⁰, entretanto, a definição atual aceita "é que são microorganismos vivos, administrados em concentrações adequadas e que conferem benefícios à saúde do hospedeiro"^{7,31}.

Prebióticos são componentes alimentares não digeríveis que afetam benéficamente o hospedeiro, estimulando seletivamente a proliferação ou atividade de populações de bactérias desejáveis no cólon,

Os simbióticos estão entre os imunomoduladores mais estudados, associando a interação entre o probiótico e o prebiótico. In vivo pode ser favorecida por adaptação do probiótico ao substrato prebiótico anterior ao consumo. Isso pode, em alguns casos, resultar em vantagem competitiva para o probiótico, se ele for consumido juntamente com o prebiótico. Alternativamente, esse efeito simbiótico pode ser direcionado às diferentes "regiões-alvo" do trato gastrointestinal, os intestinos delgado e grosso. O consumo de probióticos e de prebióticos selecionados apropriadamente pode aumentar os efeitos benéficos de cada um deles, uma vez que o estímulo de cepas probióticas conhecidas leva a escolha dos pares simbióticos substrato-microorganismo ideais^{16,23,26}.

O objetivo deste estudo é verificar a influência do suplemento alimentar simbiótico sobre o estado nutricional e atividade inflamatória em pacientes com câncer colorretal.

MÉTODOS

O protocolo deste estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora – MG sob o número 391/2007.

O delineamento foi longitudinal prospectivo com amostra constituída por nove pacientes adultos, de ambos os sexos, com diagnóstico de câncer colorretal em fase pós-operatória, submetidos a procedimento cirúrgico e ao uso diário de suplemento simbiótico composto por quatro cepas probióticas e 6 g de fruto-oligossacarídeos/sache, atendidos no Ambulatório do Hospital Maria José Baeta Reis – Ascomcer em Juiz de Fora, MG, Brasil.

Foram selecionados de acordo com os seguintes critérios de inclusão: pacientes ambulatoriais com o diagnóstico de adenocarcinoma colorretal, com idade igual ou superior a 18 anos, de ambos os sexos, classificados no estágio clínico de I a IV segundo atual classificação TNM da American Joint Committee on

Cancer (AJCC) e da International Union Against Cancer (UICC) e somente aqueles que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foram incluídos. Os critérios de exclusão foram: pacientes com doenças inflamatórias, incluindo infecções e doença do colágeno, assim como tumores em outros órgãos e em uso de anti-inflamatórios e antibióticos por qualquer motivo.

Todos os pacientes foram submetidos à avaliação do estado nutricional e subsequente análise sorológica, uso diário do suplemento simbiótico e eram submetidos à avaliação antropométrica e bioquímica a cada três meses.

Avaliação antropométrica

Constava de parâmetros clínicos e físicos, dietéticos, sociais, antropométricos e laboratoriais. O diagnóstico nutricional permitiu a classificação do estado nutricional e a obtenção das necessidades nutricionais dos pacientes. A avaliação antropométrica foi obtida por meio do peso e altura, classificando-se o índice de massa corporal (IMC) segundo a organização mundial de saúde WHO (1995), a circunferência muscular do braço (CB) e a circunferência muscular braquial (CMB) pelos critérios de Blackburn^{8,9,29}. Todas essas aferições foram realizadas pelos próprios pesquisadores a fim de minimizar erros.

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

A CB e prega cutânea tricipital (PCT) foram aferidas de três em três meses por fita métrica de fibra de vidro inextensível, em centímetros com precisão de milímetros através das técnicas de medição proposta por Lohman et al.³⁶, utilizando-se a média de três aferições. A PCT foi obtida através de adipômetro da marca Sanny®.

Avaliação bioquímica / análise sorológica

Em todos os pacientes foi realizada coleta de amostras de sangue. As amostras foram centrifugadas a 2500 rotações por minuto durante 10 minutos, a fim de separar o soro (material do estudo) dos elementos figurados (glóbulos vermelhos, brancos e plaquetas). Uma parte do soro foi imediatamente utilizada para dosar o nível de proteína C-reativa (PCR). Todas as amostras foram adequadamente registradas através das iniciais do paciente e data da coleta.

Em relação aos parâmetros bioquímicos, foram utilizadas as dosagens séricas de albumina (valor referência: 3,5 a 5,2 g/dl) e do CEA a cada três meses.

A análise da PCR foi realizada a cada três meses, a partir de amostras estáveis de 2°C a 8°C. A dosagem

foi realizada imediatamente após a coleta do sangue. Amostras lipêmicas e hemolizadas foram descartadas. Valores acima de 10 mg/L foram indicativos de presença de atividade inflamatória.

Análise estatística

Foi realizada por meio de técnicas de estatística descritiva e inferencial. Nas etapas de análise estatística e elaboração de gráficos e tabelas, foram utilizados o software SPSS® (Statistical Packed for Social Sciences) versão 13 e o aplicativo Microsoft Excel® versão 2007.

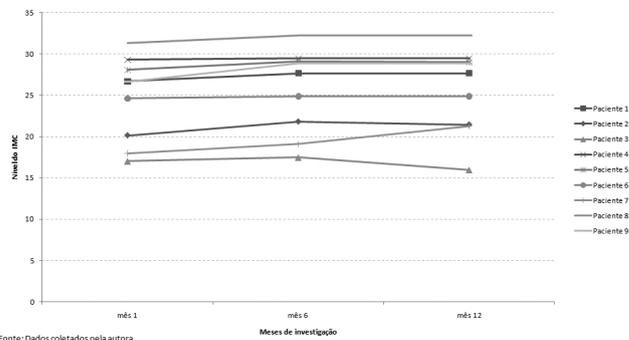
RESULTADOS

Foram selecionados 28 pacientes; no entanto, os resultados foram obtidos por meio da análise de nove portadores de câncer colorretal, sendo três mulheres e seis homens. Houve 19 abandonos no estudo por óbito (cinco), falta de aderência ao tratamento (seis), razões pessoais (oito).

Todos foram avaliados de três em três meses, no período de um ano. A amostra resultante foi constituída de nove pacientes com idade entre 40 e 80 anos. A maioria encontrava-se entre 50 e 60 anos (sete pacientes) e um paciente em cada década de 40, 60 e 70. Em relação ao estadiamento, não havia nenhum no estágio I; já nos estádios II e III havia quatro em cada e, no IV, um paciente.

Avaliação nutricional

São apresentadas na Figura 1, as variações de IMC dos pacientes a cada seis meses. Foi observada predominância do IMC >25Kg/m² (cinco pacientes). A figura demonstra ainda a variação do IMC para cada paciente no 1º mês (início do acompanhamento), 6º e 12º meses. Cinco pacientes apresentaram IMC >25Kg/m² - caracterizados como com sobrepeso -, o que demonstra o perfil dos pacientes com câncer colorretal. No entanto, um apresentou estado nutricional de magreza pelo IMC, e outro iniciou o estudo com magreza e terminou em eutrofia.



Fonte: Dados coletados pela autora

FIGURA 1 - Variação do IMC de cada paciente no 1º, 6º e 12º meses de análise

A Tabela 1 demonstra a relação entre a classificação nutricional pelo IMC e pela adequação da PCT%, CB% e CMB% entre os sexos. Entre as três mulheres, foi observado que uma delas, embora fosse classificada como obesa grau 1 pelo IMC, era classificada como desnutrida moderada pelas medidas de adequação PCT%, CB% e CMB%, evidenciando o início de quadro de caquexia. Entre os seis homens, um era eutrófico pelo IMC e desnutrido leve pelas medidas de adequação PCT%, CB% e CMB%. Outro com sobrepeso pelo IMC e desnutrido pelas medidas de adequação PCT%, CB% e CMB%, o que evidencia, assim como no grupo feminino, início de quadro de perda de massa muscular e tecido adiposo.

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

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

Avaliação bioquímica / sorológica

Proteína C-reativa

A Figura 2 demonstra as dosagens de proteína C-reativa no 1º, 6º e 12º meses de análise. Observa-se diferença das médias e intervalos de confiança nos períodos analisados, ocorrendo diminuição significativa do 1º mês em relação ao 6º e 12º meses. No 1º a média foi de 14,7 mg/l, no 6º de 5,0 mg/l e 12º mês de 8,3 mg/l. Além da média do PCR, pôde-se observar que tanto as médias como as margens superiores do intervalo de confiança, apresentaram decréscimo dos níveis de PCR do 1º para o 12º mês, tendo sido o 6º mês o que apresentou menores valores. No 1º mês os pacientes não faziam uso do suplemento e existia variação grande nos níveis de proteína. No 6º observou-se que todos apresentaram valores com menor dispersão. No 12º houve aumento na média e dispersão se comparada ao 6º; porém, em comparação ao 1º, a média, dispersão e o valor máximo do intervalo de confiança foram menores do que no 1º. Os dados sugerem benefício no uso do suplemento simbiótico na diminuição da PCR.

Antígeno carcinoembrionário

A Figura 3 demonstra as dosagens do CEA no 1º, 6º e 12º mês de análise. No 1º mês, a média foi de 3 ng/mL com pequena dispersão na margem superior do intervalo de confiança. Observa-se que no 12º mês ela foi de 10,1 ng/ml e a margem superior do intervalo de confiança possuía grande dispersão. Percebe-se que o suplemento simbiótico não influenciou na

carga tumoral e que tanto a média quanto as margens superiores do intervalo de confiança aumentaram do 1º ao 12º meses.

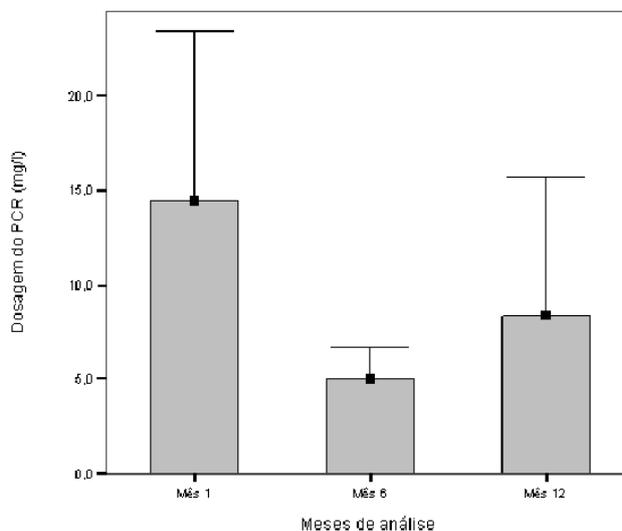


FIGURA 2 - Dosagens da PCR em pacientes no 1º, 6º e 12º meses de análise

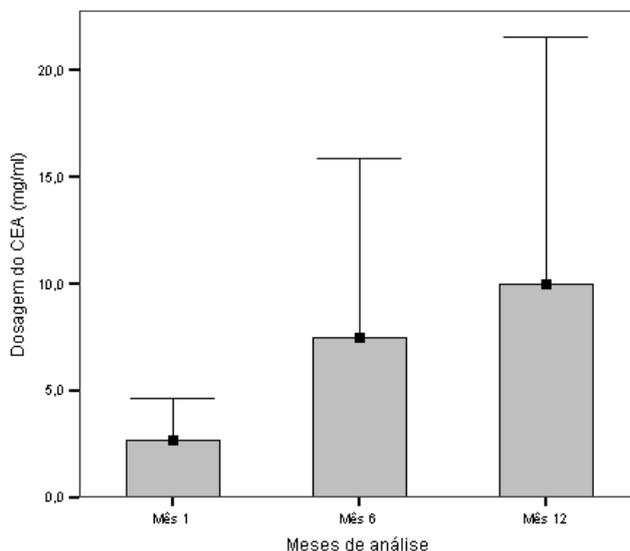


FIGURA 3 - Diagrama das dosagens de CEA no 1º, 6º e 12º meses de análise

Albumina

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

O que cabe ressaltar é o valor de albumina que esteve acima de 3,5 mg/l, ou seja, estado nutricional adequado, com margem superior do intervalo de confiança com pequena dispersão após a suplementação com o simbiótico. Este dado sugere que o suplemento alimentar simbiótico colaborou para que os valores de albumina se mantivessem ou não diminuíssem durante o período de estudo.

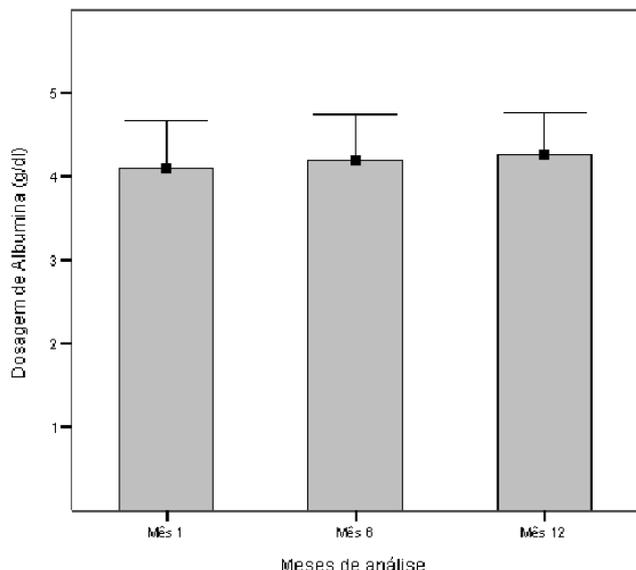


FIGURA 4 - Diagrama das dosagens de albumina no 1º, 6º e 12º meses de análise

DISCUSSÃO

A obesidade parece influenciar, principalmente, os estágios iniciais da carcinogênese, sendo associada à maior risco de adenoma colorretal avançado, importante precursor do câncer colorretal¹⁵.

Em relação às medidas antropométricas, os profissionais de saúde devem estar atentos quanto ao uso do IMC que pode superestimar o estado nutricional do paciente e “mascarar” um futuro quadro de caquexia neoplásica. Sugere-se com esta pesquisa, que centros de oncologia façam as medidas de PCT, CB e CMB e também da circunferência de cintura.

Trabalhos mais recentes mostraram que a circunferência da cintura e a relação cintura-quadril, ambos marcadores de gordura abdominal ou tecido adiposo visceral, têm melhor associação com o desenvolvimento do câncer colorretal do que o IMC. Os achados sugerem que a distribuição do tecido adiposo, mais do que a adiposidade global, está mais fortemente associada com o risco de desenvolvimento de câncer colorretal^{9,13,14,21,25}.

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

Em um estudo feito com 100 pacientes com câncer colorretal submetidos à operação, foi evidenciado que mais da metade da população relatou história de perda ponderal, sendo grave em 47% do total. O elevado percentual de perda ponderal grave em pacientes

com câncer colorretal contrasta com os percentuais igualmente altos do excesso de peso e eutrofia. Este fato leva à preocupante constatação de que, no momento anterior ao diagnóstico da doença, estes indivíduos encontravam-se excessivamente acima do peso ideal, o que condiz com a afirmação de que a obesidade é cada vez mais prevalente entre os indivíduos e um reconhecido fator de risco para o câncer colorretal^{2,22,24}.

No presente estudo, foi verificado que pacientes classificados com sobrepeso ou obesos pelo IMC apresentaram quadro de desnutrição leve a moderada nas medidas de PCT e CMB. Estas duas últimas medidas de avaliação nutricional demonstram perda de massa muscular e tecido adiposo característico de caquexia.

Diferenças no fenótipo do tumor ou no genótipo do hospedeiro e suas interações, podem contribuir para o desenvolvimento da caquexia, cuja característica principal é a perda de peso, decorrente da redução na ingestão alimentar, aumento no gasto energético ou ambos⁸. O déficit do estado nutricional, principalmente quando evidenciado pela perda de massa corporal magra, está associado ao aumento no tempo de hospitalização e na morbimortalidade. Tal associação decorre do fato de que uma elevação percentual na perda de massa magra está diretamente associada ao aumento de fatores de comorbidades. Entre eles, redução da imunidade, com aumento de infecções; prejuízos nos processos de cicatrização; fraqueza muscular, pneumonia e morte¹⁹.

A avaliação laboratorial contribui no diagnóstico da desnutrição energética e proteica subclínica ou marginal, permitindo a correção de problemas nutricionais em estágios iniciais. Os testes mais utilizados nos grandes centros são: dosagem plasmática de transferrina, pré-albumina, proteína transportadora de retinol e creatinina urinária. No entanto, estes possuem alto custo, além de dificuldade operacional de coleta e análise. Na rotina hospitalar de órgãos públicos, a albumina sérica é bastante utilizada, tendo em vista o reduzido custo³². No presente trabalho, foi observado que os pacientes, durante todo o estudo, apresentaram albumina sérica com valores superiores a 3,5 g/dl o que demonstra que, tratando-se deste parâmetro, estavam com estado nutricional adequado³⁵.

A proteína C-reativa é uma proteína positiva de fase aguda que indica gravidade de doença inflamatória. A concentração sérica de PCR associa-se com a atividade de citocinas pró-inflamatórias, como a IL1 e IL6, que podem ser responsabilizadas pela menor síntese de proteínas negativas de fase aguda³⁰. Estudos recentes têm demonstrado que nível sérico da PCR acima de 10mg/l, nos pacientes com câncer colorretal, pode ser considerado como um fator independente de pior prognóstico^{3,6,30}.

Estudo realizado por Koike et al.¹⁸, avaliou a PCR como um marcador independente de prognóstico em pacientes portadores de câncer colorretal em estágios iniciais. Foram avaliados os níveis pré-operatórios

da PCR em 300 pacientes e correlacionados com as características clínico-patológicas, como tamanho tumoral, metástases linfonodais, metástases hepáticas sincrônicas, invasão angiolímfática, albumina sérica, contagem de linfócitos e perda de peso. Em sua análise univariada, revelou que apenas a PCR e o CEA são preditores de pior sobrevida; enquanto, na análise multivariada, apenas a PCR foi preditora de pior sobrevida.

O projeto SYNCAN foi um trabalho inovador apoiado pela comunidade européia, que testou a eficácia de suplementos simbióticos em reduzir o câncer de cólon em modelos experimentais e estudos de intervenção dietética com o suplemento em humanos. Do estudo clínico deste projeto, participaram 37 pacientes que fizeram ressecção curativa e 43 com risco de desenvolver câncer colorretal que retiraram pólipos. Dos pacientes que fizeram ressecção curativa, 19 utilizaram suplemento simbiótico e 18 usaram placebo. O efeito da intervenção com simbióticos em vários marcadores imunológicos foi examinado no pacientes que fizeram ressecção curativa. Não foi observado influência do suplemento na secreção de IL10, IL12 e TNF- α . O consumo do simbiótico preveniu o aumento de IL2 e aumentou a produção de interferon γ ^{10,27,28}.

A utilização da razão PCR/ albumina como indicador do estado inflamatório e do risco nutricional do paciente grave está sendo proposta como protocolo para a avaliação nutricional pelos nutricionistas⁶.

Novos estudos devem ser realizados com número maior de participantes, pois evidências sinalizam a necessidade de uso de suplementos imunomoduladores no tratamento dietoterápico de pacientes oncológicos.

CONCLUSÃO

A suplementação com o simbiótico foi benéfica, pois, embora tendo os níveis de albumina e CEA mantido-se estáveis, os índices de PCR diminuíram ao longo do estudo.

AGRADECIMENTOS

Ao Hospital Maria José Baeta Reis da Associação Feminina de Prevenção e Combate ao Câncer de Juiz de Fora – Ascomcer e à empresa SKL Functional Nutrition, São Paulo – Brasil).

REFERÊNCIAS

- American Cancer Society. Cancer Facts and Figures. Atlanta, 2009.
- Baracos VE, Reiman T, Mourtzakis M, Gioulbasanis I, Antoun S. Body composition in patients with non – small cell lung cancer: contemporary view of cancer cachexia with the use of computed tomography image analysis. *Am J Clin Nutr*, 2010; 91(4): 1133-1137.
- Barber MD, Ross JA, Preston T, Shenkin A, Fearon KC. Fish oil-enriched nutritional supplement attenuates progression of the acute-phase response in weight-losing patients with advanced pancreatic cancer. *J Nutr*, 1999; 129: 1120-1125.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Falando sobre câncer do intestino. Rio de Janeiro: INCA, 2003.
- Cervi A, Hermsdorff HHM, Ribeiro RCL. Tendência da mortalidade por doenças neoplásicas em 10 capitais brasileiras, de 1980 a 2000. *Rev. Bras de Epidemiol*, 2005; 8(4): 407-18.
- Crozier JE, Leitch EF, McKee RF, Anderson JH, Horgan PG, McMillan DC. Relationship between emergency presentation, systemic inflammatory response, and cancer-specific survival in patients undergoing potentially curative surgery for colon cancer. *The American Journal of Surgery*, 2009; 197: 544-49.
- FAO/WHO Working Group Report on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. London, Ontario, Canada, April 30 and May 1, 2002.
- Fearon KC, Moses AG. Cancer cachexia. *International Journal of Cardiol*, 2002; 85(1): 73-81.
- Frezza EE, Wachtel MS, Chiriva-Internati M.. Influence of obesity on the risk of developing colon cancer. *Gut*, 2006; 55(2): 285-291.
- Galizia G, Orditura M, Romano C, Lieto E, Castellano P, Pelosio L, Imperatore V, Catalano G, Pignatelli C, De Vita F. Prognostic significance of circulating IL-10 and IL-6 serum levels in colon cancer patients undergoing surgery. *Clin Immunol*. 2002 Feb;102(2):169-78.
- Garófolo A, Petrilli AS. Balanço entre ácidos graxos ômega-3 e 6 na resposta inflamatória em pacientes com câncer. *Revista de Nutrição*, 2006; 19(5): 611-621.
- Garófolo A. Dieta e Câncer: um enfoque epidemiológico. *Revista de Nutrição*, 2004; 17(4): 496-500.
- Giovannucci E. The role of obesity and related metabolic disturbances in cancers of the colon, prostate and pancreas. *Gastroenterology*, 2007; 132(6): 2208-2212.
- Glade MJ. Nutrition in obesity and cancer. Sixth Conference of the European Chapter American College of Nutrition. *Nutrition*, 2006; 23(6): 507-13.
- Gunter MJ, Leitzmann MF. Obesity and colorectal cancer: epidemiology, mechanisms and candidate genes. *J. Nutr Biochem*, 2006; 17(3): 145-156.
- Holzappel WH. Introduction to pre-and probiotics. *Food Res. Int.*, 2002; 35(2): 109-116.
- Johson IT, Lund EK. Nutrition, obesity and colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007; 26(4): 161-181.
- Koike Y, Miki C, Okugawa Y, Yokoe T, Toiyama Y, Tanaka K, Inoue Y, Kusunoki M. Preoperative C-reactive protein as a prognostic and therapeutic marker for colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2008 Dec 1;98(7):540-4.
- Kyle UG, Pirllich M, Schuetz T, Lochs H, Pichard C. Is nutritional depletion by nutritional risk index associated with increased length of hospital stay? A population-based study. *JPEN*, 2004;28(2):99-10.
- Kyle UG, Pirllich M, Schuetz T, Lochs H, Pichard C. Is nutritional depletion by Nutritional Risk Index associated with increased length of hospital stay? A population-based study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2004 Mar-Apr;28(2):99-104.
- Machado DF. Prebióticos, probióticos e simbióticos e seus efeitos na biodisponibilidade do cálcio. *Revista Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição*, 2001; 22: 73-83.
- MacInnis RJ, English DR, Haydon AM, Hopper JL, Gertig DM, Giles GG. Body size and composition and risk of rectal cancer. *Cancer Causes Control*, 2006; 17(10): 1291-1297.
- Maio R, Tagliarini JV, Burini RC. Implicações nutricionais protéico-energéticas da presença e/ou tratamento dos cânceres de cabeça e pescoço. *Rev Bras Otorrinol*, 2000; 66(15): 673-678.
- Mattila-Sandholm, T. Technological challenges for future probiotic foods. *Int. Dairy. J. Amsterdam*, 2002; 1: 173-182.
- Moreira RC. Relação entre o estadiamento do câncer colorretal e o estado nutricional na internação hospitalar em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos. *Revista Brasileira de Nutrição Clínica*, 2009; 24(4): 211-216.

26. Oh TH, Byeon JS, Myung SJ, Yang SK, Choi KS, Chung JW, Kim B, Lee D, Byun JH, Jang SJ, Kim JH. Visceral obesity as a risk factor for colorectal neoplasm. *JGastroenterol Hepatol*, 2007; 23(3): 411-417.
27. Puupponen-Pimiä R. Development of functional ingredients for gut health. *Trends food. Science Technology*, 2002; 13(3): 3-11.
28. Rafter J, Bennett M, Caderni G, Clune Y, Hughes R, Karlsson PC, Klinder A, O'Riordan M, O'Sullivan GC, Pool-Zobel B, Rechkemmer G, Roller M, Rowland I, Salvadori M, Thijs H, Van Loo J, Watzl B, Collins JK. Dietary synbiotics reduce cancer risk factors in polypectomized and colon cancer patients. *Am J Clin Nutr*. 2007 Feb;85(2):488-96.
29. Ramsey S, Lamb GW, Aitchison M, McMillan DC. The longitudinal relationship between circulating concentrations of C-reactive protein, interleukin-6 and interleukin-10 in patients undergoing resection for renal cancer. *Br J Cancer*. 2006 Oct 23;95(8):1076-80.
30. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME. Nutritional deterioration in cancer: the role of disease and det. *Clinical oncology*, 2003; 15(8): 443-450.
31. Rosa G. Avaliação Nutricional do paciente hospitalizado – Uma abordagem teórico – prática. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
32. Sanders ME. Probiotics: considerations for human health. *Revista de Nutrição*, 2003; 61(3): 91-99.
33. Silva MP. Síndrome da Anorexia – caquexia em portadores de câncer. *Rev. Bras. Canc*, 2006; 521: 59-77.
34. Trevisan M, Liu J, Muti P, Misciagna G, Menotti A, Fucci F. Markers of insulin resistance and colorectal cancer mortality. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2001; 10(9): 937-941.
35. Waitzberg DL. *Dieta Nutrição e Câncer*. São Paulo: Editora Atheneu; 2006.
36. Wallach, J. *Interpretação de exames laboratoriais*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.
37. Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: sugery inding organ transplantation. *Clinical Nutrition*, 2006; 25(2): 224-244.
38. Wong PW, Enriquez A, Barrera R. Nutritional support in critically ill patients with cancer. *Crit Care Clin*, 2001; 17(3):743-67.