

Dayanne da Silva Borges

**AVALIAÇÃO DA PROPORÇÃO LINFOCITÁRIA (Th1, Th2 e Tc), CONCENTRAÇÕES DE INTERLEUCINA-1 $\beta$ , PROTEÍNAS DE FASE AGUDA E ESTADO NUTRICIONAL EM INDIVÍDUOS NÃO TRATADOS COM DIAGNÓSTICO DE NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS**

Dissertação submetida ao Programa de Pós Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do Grau de Mestra em Nutrição.

**Orientador:** Prof. Erasmo Benício Santos de Moraes Trindade, Dr.

Florianópolis  
2013

Borges, Dayanne da Silva  
AVALIAÇÃO DA PROPORÇÃO LINFOCITÁRIA (Th1,Th2 e Tc),  
CONCENTRAÇÕES DE INTERLEUCINA-1B, PROTEÍNAS DE FASE AGUDA E  
ESTADO NUTRICIONAL EM INDIVÍDUOS NÃO TRATADOS COM  
DIAGNÓSTICO DE NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS / Dayanne da Silva  
Borges ; orientador, Erasmo Benício Santos de Moraes  
Trindade - Florianópolis, SC, 2013.  
91 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa  
Catarina, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-  
Graduação em Nutrição.

Inclui referências

1. Nutrição. 2. Leucemia. 3. Linfoma. 4. Mieloma  
múltiplo. 5. Marcadores inflamatórios. I. Trindade, Erasmo  
Benício Santos de Moraes. II. Universidade Federal de Santa  
Catarina. Programa de Pós-Graduação em Nutrição. III. Título.

Dayanne da Silva Borges

**AVALIAÇÃO DA PROPORÇÃO LINFOCITÁRIA (Th1,Th2 e Tc)  
E INTERLEUCINA 1 $\beta$  EM INDIVÍDUOS NÃO TRATADOS COM  
DIAGNÓSTICO DE NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS**

Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de “Mestre em Nutrição”, e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Nutrição, da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 19 de Julho de 2013.

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Emilia Addison Machado Moreira  
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Nutrição

**Banca examinadora:**

---

Prof. Dr. Erasmo Benício Santos de Moraes Trindade  
Universidade Federal de Santa Catarina-UFSC- Presidente

---

Prof. Dr. Luiz Cláudio Fernandes  
Universidade Federal do Paraná – UFPR

---

Prof. Dr. Edelson Flávio Morato  
Universidade Federal de Santa Catarina-UFSC

---

Prof. Dr. Edson Luiz da Silva  
Universidade Federal de Santa Catarina-UFSC



*Dedico esta dissertação aos **meus pais**, exemplos de vida, amor e dedicação, que sempre me orientaram e apoiaram nas escolhas que tive que fazer;*  
*Aos **mestres** que em momentos cruciais da minha vida, nortearam o caminho a seguir;*  
*Aos **pacientes**, que carinhosamente e voluntariamente ofereceram mais que sua participação em uma pesquisa, mas, sobretudo ensinaram sobre o real valor da VIDA!*



## AGRADECIMENTOS

Agradeço,

Infinitamente a DEUS, pela oportunidade de viver a experiência da conclusão desta etapa, com saúde e na companhia de pessoas muito especiais.

Aos meus pais: Evódio e Expedita, e aos meus irmãos: Cassiana, Jefley e Alan, pelo amor e apoio incondicional à minha escolha de trilhar o caminho da vida acadêmica.

Ao Professor Erasmo Benicio Santos de Moraes Trindade, por exercer muito além de suas atividades como orientador de mestrado, sendo um orientador de vida, de ética, de respeito ao próximo e de amor pela profissão. Mas, além disso, agradeço principalmente pela acolhida, pelo “cuidado”, o que me fez sentir estar entre família.

Ao professor Everson Araújo Nunes, pela disponibilidade sempre apresentada em ajudar, pela paciência em ensinar e ensinar de novo, e por toda a dedicação oferecida a pesquisa e construção de novos pesquisadores.

Aos demais professores do Programa de Pós-Graduação em Nutrição – UFSC, por promover o aprendizado e o crescimento profissional.

A equipe multidisciplinar do Serviço de Oncohematologia do Hospital Universitário - UFSC, pela atenção e dedicação com a aplicação da pesquisa, além da promoção de trocas de experiências.

Aos profissionais do setor de análises clínicas e de imunofenotipagem do Hospital Universitário – UFSC, assim como a equipe do Laboratório Multiusuário de Estudos em Biologia I – UFSC, pela dedicação na execução dos procedimentos de coleta ou análises de amostras.

Aos indivíduos que participaram desta pesquisa, pela disposição e paciência, voluntariamente oferecidos.

Aos amigos e colegas de pesquisa: Amanda, Bruna, Carolina, Cleiton, Paula, Raphael, Ricardo e Thayz pela colaboração em diversos momentos no decorrer da pesquisa, mas principalmente, pela amizade que tornou a jornada muito mais leve e emocionante.

Aos amigos e colegas de vida acadêmica: Janaína, Marilyn e Michel, que de alguma forma foram muito importantes na perseverança nesta jornada.

A Turma de Mestrado 2011, pela companhia, pelas risadas, pelas festas, pelo ombro na hora do choro, pela mão estendida na hora da queda: muito, muito obrigada.

Aos meus amigos, assim como a minha amiga e cunhada Cristiane, que sempre me apoiaram, ouviram, aconselharam e principalmente, acreditaram em mim: esta conquista é de vocês também!

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) e ao Programa de Apoio a Planos de Reestruturação e Expansão das Universidades Federais (Reuni), pela concessão de uma bolsa de estudos, com a qual foi possível dedicação exclusiva ao mestrado.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, pelo financiamento investido na pesquisa e por acreditar na relevância da proposta.

A coordenação do Programa de Pós-Graduação em Nutrição pelo auxílio prestado durante o mestrado.



*Queira,  
Basta ser sincero e desejar profundo  
Você será capaz de sacudir o mundo, vai  
Tente outra vez!*  
[Tente Outra Vez – Raul Seixas]



## RESUMO

As neoplasias hematológicas são aquelas originárias de células da linhagem hematopoiética (leucemias) e do sistema imunitário (mieloma e linfomas). Nas leucemias agudas ocorre alteração maligna na fase inicial do precursor hematopoiético, com manutenção da proliferação, porém com interrupção no processo de diferenciação, resultando em acúmulo das células mielóides ou linfóides imaturas, que irão substituir a medula óssea normal. O desenvolvimento destas neoplasias desencadeia o processo inflamatório, que por sua vez, tem ações divergentes sobre o processo neoplásico. Enquanto uma população de células T, secretoras de interferon (IFN)- $\gamma$ , podem apresentar atividade antitumoral, outra população que expressa FOXp3 (*forkhead box P3*) e interleucina (IL)-10, podem influenciar positivamente a atividade pró-tumoral. Outro exemplo é a IL-17, secretada por linfócitos T auxiliares (Th), que estimula o processo inflamatório, e com isso pode promover tanto o crescimento como a regressão tumoral. Neste contexto o presente estudo teve por objetivo avaliar a proporção linfocitária (Th1, Th2 e Tc), concentrações plasmáticas da citocina IL-1 $\beta$  e de proteínas de fase aguda, e estado nutricional de indivíduos não tratados com diagnóstico de neoplasias hematológicas. Foram recrutados indivíduos com diagnóstico recente de neoplasias hematológicas, atendidos no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil, entre o período de Novembro/2012 a Abril/2013. Não foram incluídos indivíduos que já haviam realizado tratamento quimioterápico anteriormente, que faziam uso de estatinas e/ou antiinflamatórios, que possuíam diagnóstico de doença infectocontagiosa, que não apresentavam condições de ingestão via oral e que não estavam aptos a iniciar quimioterapia endovenosa. Amostras de sangue foram coletadas para a determinação da proporção linfocitária, concentrações de IL-1 $\beta$ , valores séricos de CRP e albumina. Adicionalmente, foram obtidas informações de peso, estatura, dobra cutânea triceptal e circunferência do braço. A proporção linfocitária foi determinada pelo método de imunofenotipagem por citometria de fluxo. A concentração sérica da IL-1 $\beta$  foi determinada pelo método de ELISA, e os valores séricos das CRP e albumina foram determinados por métodos automatizados de imunonefelometria e colorimetria, respectivamente. No período estipulado foram atendidos 37 indivíduos com diagnóstico de neoplasias hematológicas, dos quais 19 não cumpriam os critérios de inclusão e 2 se recusaram a participar da pesquisa. Sendo assim, a amostra final foi de 16 indivíduos, com idade mediana de 47 anos, em que 56,3% (n=9) eram do sexo feminino. Foi encontrada maior proporção de células Th1 em relação às células Th2 em todos os indivíduos. Adicionalmente, a relação CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> foi menor entre os indivíduos com linfomas, mostrando maior proporção de células T CD8<sup>+</sup> nesta população. Os valores de CRP

apresentaram-se elevados (mediana 37,4 mg/L), enquanto que para a albumina foi observada discreta redução (mediana 3,2 g/dL). A predominância das células Th1 nestes pacientes sugere resposta favorável ao indivíduo no combate à neoplasia.

**Palavras-chave:** Inflamação, neoplasias hematológicas, células Th1, proteína C reativa, albumina.

## ABSTRACT

Hematologic neoplasms are those originating in hematopoietic lineage cells (leukemias) and immune system (myeloma and lymphomas). In acute leukemia occurs malignant change in the initial phase of hematopoietic precursor, with maintenance of proliferation, though with interruption in the process of differentiation, resulting in an accumulation of immature lymphoid or myeloid cells, which will replace the normal bone marrow. The development of these cancers triggers the inflammatory process, which can have different actions on the neoplastic process. While a population of T cells, interferon gamma-secreting, may have antitumor activity, another population that express FOXP3 (forkhead box P3) and interleukin (IL) -10, can positively influence the tumoral activity. Another example is the IL-17, secreted by lymphocytes T helper (Th), which stimulates the inflammatory process, and this can promote both growth as tumor regression. In this context, the present study aimed to evaluate the lymphocyte proportion (Th1, Th2 and CT) and concentrations of plasma cytokine IL-1 $\beta$  of untreated individuals with a diagnosis of hematologic neoplasms. Individuals newly diagnosed with hematologic neoplasms were recruited at the University Hospital of the Federal University of Santa Catarina, Brazil, between the period of November 2012 to April 2013. Were not included individuals who previously held chemotherapy treatment, which made use of statins and/or anti-inflammatory, who had a diagnosis of infectious and contagious disease, that did not present normal oral intake and that were not able to start intravenous chemotherapy. Blood samples were collected for determination of lymphocyte proportion, concentrations of IL-1 $\beta$ , serum albumin and C-reactive protein (CRP) values. Additionally, weight, height, triceps skinfold and arm circumference information were collected. The serum concentration of IL-1  $\beta$  was determined by the ELISA method, and the values of CRP and serum albumin were determined by automated methods of immunonefelometria and colorimetry, respectively. In the stipulated period there were 37 individuals with a diagnosis of hematologic neoplasms, of which 19 did not met the inclusion criteria's and 2 refused to participate in the research. Thus, the final sample was 16 individuals, with median age of 47 years, where 56.3% (n = 9) were female. A higher proportion of Th1 to Th2 cells was found in all individuals. Additionally, the CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> was lower among individuals with lymphomas, showing a higher proportion of CD8<sup>+</sup> T cells in this population. The CRP values were high (median 37,4 mg/L), while for the albumin was observed a slight reduction (median 3,2 g/dL). The predominance of Th1 cells in these patients suggests a favorable response to the individual in the fight against cancer.

**Key-words:** Inflammation, hematologic neoplasms, Th1 cells, C-reactive protein, albumin.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Inflamação relacionada ao câncer.....	44
Figura 2 – Papel das principais citocinas no microambiente tumoral...	45
Figura 3 – Fluxograma representativo da seleção de indivíduos para o estudo.....	71
Figura 4 – Marcadores inflamatórios dos indivíduos incluídos na pesquisa estratificado por tipo de neoplasia.....	74





## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação da WHO de Leucemia Mielóide Aguda (LMA).....	27
Tabela 2 – Classificação Histológica de WHO de Neoplasias de Células B.....	31
Tabela 3 – Classificação Histológica de WHO de Neoplasias de Células T e Células NK.....	32
Tabela 4 – Caracterização dos indivíduos incluídos na pesquisa.....	71
Tabela 5 – Relação dos diagnósticos e estadiamento clínico por indivíduo incluso na pesquisa.....	72
Tabela 6 – Parâmetros laboratoriais e antropométricos dos indivíduos inclusos na pesquisa.....	73



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- APC – *Allophycocyanin*  
ASG – Avaliação subjetiva global  
ASG-PPP – Avaliação subjetiva global produzida pelo próprio paciente  
CAPES – Coordenação de aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior  
CBA – Ensaio citométrico de esferas ordenadas  
CD – *Cluster of differentiation*  
CEPSH – Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos  
COX – Enzima ciclooxigenase  
CRP – *C-Reactive Protein*  
DNA – Ácido desoxirribonucleico  
EBV – Vírus Epstein Barr  
ELISA - ensaio de imun absorção enzimática  
Fc – *Fragment crystallizable*  
FITC – *Fluorescein isothiocyanate*  
FOXP3 – *Forkhead Box P3*  
HC-UFMG – Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais  
HIV – Vírus da imunodeficiência humana  
HLA – antígeno leucocitário humano  
HU – Hospital Universitário  
IFN- $\gamma$  - Interferon gama  
iNOS – óxido nítrico sintase induzido  
IgE – Imunoglobulina E  
IL – Interleucina  
IMC – Índice de massa corporal  
INCA – Instituto Nacional do Câncer  
IPI – Índice de Prognóstico Internacional  
IPIN – Índice de Prognóstico Nutricional e Inflamatório  
LA – Leucemias agudas  
LC – Leucemia crônica  
LH – Linfoma de Hodgkin  
LNH – Linfoma não-Hodgkin  
LLA – Leucemia linfocítica aguda  
LLC – Leucemia linfocítica crônica  
LMA – Leucemia mielóide aguda  
LMC – Leucemia mielóide crônica  
LT – Leucotrieno  
MALT – Tecido linfóide associado à mucosa

MHC – Complexo principal de histocompatibilidade  
MM – Mieloma múltiplo  
NF- $\kappa$ B – Fator nuclear kappa B  
NK – Células exterminadoras naturais  
PE – *Phycoerythrin*  
PerCP – *Peridinin chlorophyll protein*  
PGE2 – Prostaglandina E-2  
PMA – *Phorbol-12-myristate 13-acetate*  
RNA – ácido ribonucléico  
SMD – Síndrome mielodisplásica  
STAT: Transdutor de sinal e ativador de transcrição  
Tc – Linfócitos T citotóxicos  
TCTH – Transplante de células-tronco hematopoéticas  
TGF – Fator transformador de crescimento  
Th – Linfócitos T auxiliares  
TNF – Fator de necrose tumoral  
Treg – Linfócito T regulador  
UFSC – Universidade Federal de Santa Catarina  
WHO – *World Health Organization*

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	23
<b>2 REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	25
2.1 NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS.....	25
<b>2.1.1 Epidemiologia</b> .....	25
<b>2.1.2 Leucemias</b> .....	26
2.1.2.1 Leucemias Agudas.....	26
2.1.2.2 Leucemias Crônicas.....	28
2.1.2.3 Carcinogênese.....	28
<b>2.1.3 Linfomas</b> .....	29
2.1.3.1 Linfoma de Hodgkin.....	29
2.1.3.2 Linfoma não-Hodgkin.....	30
2.1.3.3 Carcinogênese.....	32
<b>2.1.4 Mieloma Múltiplo</b> .....	33
2.1.4.1 Carcinogênese.....	33
<b>2.1.5 Tratamento</b> .....	34
<b>2.1.6 Estado Nutricional</b> .....	35
2.2 INFLAMAÇÃO.....	37
<b>2.2.1 O processo inflamatório</b> .....	37
<b>2.2.2 Resposta Th1</b> .....	39
<b>2.2.3 Resposta Th2</b> .....	39
<b>2.2.4 Resposta Tc</b> .....	40
<b>2.2.5 Proteínas de fase aguda</b> .....	41
2.3 INFLAMAÇÃO, MARCADORES INFLAMATÓRIOS E CÂNCER.....	41
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	47
3.1 OBJETIVO GERAL.....	47
3.2 OBJETIVO ESPECÍFICO.....	47
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	49
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	49
4.2 AMOSTRA DO ESTUDO.....	49
4.3 INSTRUMENTOS E TÉCNICAS DE COLETA DE DADOS.....	50
<b>4.3.1 Identificação dos indivíduos</b> .....	50
<b>4.3.2 Análises laboratoriais</b> .....	50
4.3.2.1 Coleta de material biológico.....	50
4.3.2.2 Avaliação da proporção linfocitária Th1, Th2, T CD4 <sup>+</sup> e T CD8 <sup>+</sup> .....	51
4.3.2.3 Avaliação das concentrações séricas de IL-1β.....	51
4.3.2.4 Avaliação dos valores séricos de CRP.....	52
4.3.2.5 Avaliação dos valores séricos de albumina.....	53
<b>4.3.3 Avaliação do estado nutricional</b> .....	53
4.3.3.1 Avaliação antropométrica.....	53
4.4 TRATAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS.....	54
<b>4.4.1 Modelo de análise</b> .....	55
4.5 CONFIDENCIALIDADE.....	56
<b>5 RESULTADOS</b> .....	57

5.1 MANUSCRITO.....	57
<b>5.1.1 Considerações para a publicação.....</b>	<b>57</b>
<b>5.1.2 Íntegra do manuscrito.....</b>	<b>57</b>
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>75</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>77</b>
<b>APÊNDICES.....</b>	<b>83</b>

## 1 INTRODUÇÃO

As neoplasias hematológicas são aquelas originárias de células da linhagem hematopoética (leucemias) e do sistema imunitário (mieloma e linfomas), e representam 8% do desenvolvimento neoplásico em seres humanos (PEREIRA et al., 2008). No processo hematopoético normal ocorre a proliferação controlada e diferenciação ordenada de células-tronco até células sanguíneas maduras. As neoplasias hematológicas podem ter início quando um ou mais eventos genéticos afetam algum precursor hematopoético e este e sua descendência deixam de se proliferar e diferenciar normalmente (POLLOCK et al., 2006). Didaticamente, as neoplasias hematológicas podem ser classificadas como transtornos mieloproliferativos e linfoproliferativos. Dentre os transtornos mieloproliferativos podemos destacar a leucemia mielóide aguda (LMA), leucemia mielóide crônica (LMC), leucemia linfocítica aguda (LLA) e leucemia linfocítica crônica (LLC), enquanto os transtornos linfoproliferativos incluem o linfoma de Hodgkin (LH) e os linfomas não-Hodgkin (LNH) (MUSCARITOLI et al., 2007).

As leucemias agudas (LA) apresentam a alteração maligna na fase inicial do precursor hematopoético, mantendo a proliferação, porém com interrupção no processo de diferenciação, resultando em acúmulo das células mielóides ou linfóides imaturas, que irão substituir a medula óssea normal, levando à redução na produção de hemácias, leucócitos e plaquetas (POLLOCK et al., 2006). Quando o desenvolvimento neoplásico ocorre em precursores hematopoéticos maduros, dá-se o nome de leucemias crônicas (LC), sendo que a LLC representa mais de 80% dos casos de leucemias linfóides em adultos (WHO, 2008b).

Os linfomas malignos surgem a partir de proliferações clonais descontroladas dos linfócitos T e B, constituindo um grupo altamente diversificado de neoplasias, motivo pelo qual cada subtipo de linfoma deve ser tratado como doença diferente, com características genótípicas e biológicas específicas, exigindo abordagens terapêuticas individualizadas (POLLOCK et al., 2006). Outra doença neoplásica, caracterizada pelo acúmulo de células B maduras (plasmócitos) na medula óssea e superprodução de imunoglobulinas anormais (proteína M), é conhecida como mieloma múltiplo (MM) (KELLY, 2010). A diversidade na apresentação clínica destas neoplasias deve-se à sua ampla distribuição corporal, o que também favorece os métodos de diagnósticos e precisão de suas classificações (POLLOCK et al., 2006). Do mesmo modo, o estado nutricional destes indivíduos também é variável, e sofre influência da

própria doença e de seu tratamento. Estas variações podem envolver o comprometimento na absorção de nutrientes e/ou alterações no metabolismo energético e protéico, motivo pelo qual estes pacientes devem ser considerados em risco nutricional, e por isso, ter a intervenção nutricional incluída em seu tratamento (MUSCARITOLI et al., 2007).

Adicionalmente, o desenvolvimento destas neoplasias desencadeia o processo inflamatório, que por sua vez, tem ações divergentes sobre o processo neoplásico. Enquanto população de células T (secretoras de interferon gama (IFN- $\gamma$ )) pode apresentar atividade antitumoral, outra população que expressa FOXp3 (*forkhead box P3*) e interleucina (IL)-10, podem influenciar positivamente a atividade pró-tumoral. Outro exemplo é a IL-17, secretada por linfócitos T auxiliares (Th), que estimula o processo inflamatório, e com isso pode promover tanto o crescimento como a regressão tumoral (MURUGAIYAN; SAHA, 2009). As citocinas exercem atividade de controle da inflamação, defesa às infecções virais, além de regular a proliferação e atividade dos linfócitos T e B. Deste modo, produção exacerbada de citocinas pelas células malignas pode influenciar na promoção da angiogênese e instalação do processo inflamatório, que, por sua vez, poderá estimular o processo de crescimento e desenvolvimento neoplásico (ROITT; BROSTOFF; MALE, 2003; RUBIN; RUBIN; AARONSON, 2006).

Neste contexto evidencia-se a importância de caracterizar o estado inflamatório e nutricional de indivíduos não tratados com diagnóstico de neoplasias hematológicas. Assim, diante do exposto sugere-se como pergunta de partida desta dissertação: ***Qual é a característica do estado inflamatório e nutricional de indivíduos com diagnóstico de neoplasias hematológicas previamente ao início do tratamento quimioterápico?***



## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

#### 2.1.1 Epidemiologia

As neoplasias hematológicas são aquelas originárias de células da linhagem hematopoéticas (leucemias) e do sistema imunitário (mieloma e linfomas), e representam 8% do desenvolvimento neoplásico em humanos (PEREIRA et al., 2008).

Mundialmente, a incidência de leucemia é de 8-10 casos por 100.000 habitantes por ano, sendo maior a frequência entre os homens do que entre as mulheres. Entre os anos de 2000 e 2012, no estado de Santa Catarina, as leucemias ocuparam a 9ª posição de causas de óbitos por neoplasias entre os homens, e oscilou entre a 7ª e 8ª posição para as mulheres (SANTA CATARINA, 2013). As distribuições nas formas mais comuns são: 40% LMA, 29% LLC, 14% LMC e 11% LLA, sendo esta última mais comum entre as crianças, enquanto que as outras formas têm suas incidências aumentadas com a idade (POLLOCK et al., 2006). Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA) foi estimado a ocorrência de 8.510 casos novos de leucemia para o ano de 2012 no Brasil, esperados 4.570 casos novos entre os homens e 3.940 entre as mulheres, e da totalidade prevista, estimou-se a ocorrência de 300 casos novos para o estado de Santa Catarina (BRASIL, 2011).

Os LNH apresentam incidência global de 10-15 casos por 100.000 habitantes por ano, enquanto que para os LH a incidência é de 1-4 casos por 100.000 habitantes/ ano. Em ambos há predominância entre o sexo masculino, e para o LH a maior incidência está entre as idades de 15 e 40 anos e acima de 55 anos (POLLOCK et al., 2006). Segundo o INCA a estimativa de incidência do LNH, para o ano de 2012 no Brasil, foi de 5.190 casos novos entre os homens e 4.450 entre as mulheres, sendo destes 290 casos esperados no estado de Santa Catarina (BRASIL, 2011).

Nos Estados Unidos da América (EUA) foi estimado, para o ano de 2013, 22.350 casos novos de MM entre homens e mulheres, com maior incidência entre os homens (12.440 casos novos), sendo esperados 10.710 mortes pela doença para o mesmo ano (HOWLADER et al., 2012). Até a presente data não foi estabelecido a incidência desta neoplasia no Brasil. Segundo um estudo de coorte realizado entre 1994 e 2006 com pacientes atendidos no ambulatório de Doenças Linfoproliferativas do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFGM), a idade mediana dos pacientes diagnosticado com

MM foi de 63 anos e incidência maior para o sexo feminino (52,5%) (SILVA et al., 2009).

O MM representa 1% das neoplasias em humanos, e entre 10 a 15% das neoplasias hematológicas, sendo a causa de cerca de 20% dos óbitos causados por estas neoplasias. O MM é mais comum entre homens (1,4: 1) e é duas vezes maior a frequência entre americanos de origem africana do que entre americanos caucasianos. Neoplasia incomum entre as crianças e raramente acomete adultos menores de 30 anos, a incidência aumenta progressivamente com a idade, sendo que aproximadamente 90% dos casos ocorrem após os 50 anos, e a média de idade entre os diagnosticados é de 70 anos (SWERDLOW et al., 2008).

### **2.1.2 Leucemias**

No processo hematopoiético normal ocorre a proliferação controlada e diferenciação ordenada de células-tronco até células sanguíneas maduras. Quando um ou mais eventos genéticos afetam um precursor hematopoiético, este e sua descendência deixam de proliferar e diferenciar normalmente, tendo por resultado a leucemia. Clinicamente as leucemias são divididas entre leucemias agudas, crônicas e outros transtornos do tipo leucêmico (POLLOCK et al., 2006). Os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento das leucemias ainda não foram esclarecidas, apesar de haver evidências de que exposição a radiação ionizante (como às provocadas pelas bombas de Hiroshima e Nagasaki), medicamentos utilizados em quimioterapia e exposição ocupacional ao benzeno podem promover o desenvolvimento deste tipo de neoplasia (BRASIL, 2011).

#### **2.1.2.1 Leucemias Agudas**

As leucemias agudas englobam as LLA e as LMA (POLLOCK et al., 2006). A classificação das LMA, segundo a *World Health Organization* (WHO), leva em consideração o percentual de células blásticas afetadas, no sangue ou na medula óssea e o percentual de anormalidade citogenéticas clonais recorrentes, desta forma, podem ser classificadas em quatro grandes categorias, e assim, subdivididas (Tabela 1) (VARDIMAN; HARRIS; BRUNNING, 2002).

Tabela 1: Classificação da WHO de Leucemia Mielóide Aguda (LMA)

LMA com anormalidades genéticas recorrentes

LMA com t(8;21)(q22;q22);(LMA1/ETO)

LMA com eosinófilos anormais na medula óssea

inv(16)(p13;q22);(CBFβ/MYH11)

Leucemia promielocítica aguda (LMA com

t(15;17)(q22;q12)(PLM/RARα) e variantes (FAB M3)

LMA com anormalidades de 11q23 (LLM)

LMA com displasia de múltiplas linhagens

Após uma síndrome mielodisplásicas ou síndrome mielodisplásica/  
distúrbio mieloproliferativo

Sem síndrome mielodisplásica antecedente

LMA e síndromes mielodisplásicas, relacionadas à terapia

Relacionada a agentes alquilantes

Relacionada aos inibidores de topoisomerase tipo II (algumas podem  
ser linfóides)

Outros tipos

LMA quanto ao resto não categorizada

LMA minimamente diferenciada (FAB M0)

LMA sem maturação (FAB M1)

LMA com maturação (FAB M2)

Leucemia mielomonocítica aguda (FAB M4)

Leucemia monoblástica e monocítica aguda (FAB M5)

Leucemia eritróide aguda (FAB M6)

Leucemia megacarioblástica aguda (FAB M7)

Leucemia basofílica aguda

Pan-mielose aguda com mielofibrose

Sarcoma mielóide

---

Fonte: JAFFE et al., 2001 – WHO

As LLA desenvolvem-se a partir de alterações malignas em precursores da linhagem celular B ou T, formando blastos que podem ser detectados na medula óssea ou no sangue. Sendo assim, estas neoplasias são classificadas conforme as linhagens de células afetadas, distribuindo-se

entre LLA de células B (LLA-B), e LLA de células T (LLA-T) (BRUNNING et al., 2001).

#### 2.1.2.2 Leucemias Crônicas

As leucemias crônicas são classificadas em: neoplasias mielóides (LMC), neoplasias linfóides de células B (LLC, leucemia prolinfocítica crônica, e tricoleucemia), e leucemias linfóides de células T e exterminadoras naturais (NK) (leucemia prolinfocítica, e leucemia de linfócitos grandes granulares). Os outros transtornos de tipo leucêmico englobam as síndromes mielodisplásicas (SMD), as doenças mieloproliferativas crônicas e a leucemia de células pilosas (CUTAIT, BUZAID, 2004; POLLOCK, et al., 2006). Este tipo de leucemia desenvolvem-se a partir de células maduras, o que lhes tornam mais indolentes quando comparadas as formas agudas (WHO, 2008b).

#### 2.1.2.3 Carcinogênese

As leucemias agudas apresentam a alteração maligna na fase inicial do precursor hematopoiético, mantendo a proliferação, porém com interrupção no processo de diferenciação, resultando em acúmulo das células mielóides ou linfóides imaturas, que irão substituir a medula óssea normal, levando a redução na produção de hemácias, leucócitos e plaquetas. Nas leucemias crônicas as células malignas são mais diferenciadas, mantendo semelhanças morfológicas às suas progenitoras normais (POLLOCK, et al., 2006).

Atualmente, sabe-se que o crescimento desregulado das células cancerígenas resulta da aquisição de mutações somáticas em genes que controlam o crescimento e a diferenciação celular ou que mantêm a integridade do genoma. É provável que o mecanismo mais comum da mutagênese esteja relacionado com erros espontâneos na replicação e na reparação do ácido desoxirribonucléico (DNA). Sabe-se que a ocorrência sequencial de mitoses durante a vida humana, leva a uma grande variedade de incorporações de nucleotídeos ao DNA nascente, sendo impossível, pela magnitude de replicações, que não ocorra a introdução de erros não corrigidos (mutações) ao DNA. A grande maioria dessas mutações não tem nenhuma consequência, visto que não afetam a função da célula ou desaparecem com a morte celular. Entretanto, quando a mutação envolve genes que controlam o crescimento ou que protegem a estabilidade do genoma, pode dar origem a um clone de células que possuem vantagem de crescimento em relação às células vizinhas normais. A ocorrência de mutações sucessivas em genes semelhantes resulta em clones cada vez mais

aberrantes até que finalmente surja um fenótipo maligno (RUBIN; RUBIN; AARONSON, 2006).

Aifantis, Raetz e Buonamici (2008) relataram que as vias oncogênicas são reguladores essenciais no desenvolvimento fisiológico de células T, desta forma, apresenta estreita relação com o desenvolvimento de LLA-T. Do mesmo modo, muitos casos de LMA são associados com anormalidades genéticas recorrentes, afetando vias de maturação e proliferação de células mielóides, o que não significa necessariamente correlação com os aspectos morfológicos, que nem sempre refletem a diversidade genética ou clínica da doença (VARDIMAN; HARRIS; BRUNNING, 2002). Além disso, pacientes que foram submetidos a tratamento quimioterápico e/ ou radioterápico podem desenvolver cânceres hematológicos como consequência, por exemplo, LMA e síndrome mielodisplásica (SCHWARTING et al., 2006).

### **2.1.3 Linfomas**

As neoplasias hematológicas derivadas de células do sistema imunológico são divididas na prática clínica, em LH; LNH (englobando os LNH de baixo, intermediário e alto grau; linfoma das células do manto; e linfoma de Burkitt); e linfoma em sítios especiais (linfoma primário do sistema nervoso central; LNH relacionado com a Síndrome da Imunodeficiência; linfoma de estômago e linfoma primário de pele) (CUTAIT; BUZAID, 2004). A diversidade na apresentação clínica destas neoplasias deve-se a sua ampla distribuição corporal, o que também favorece os métodos de diagnósticos e precisão de suas classificações (POLLOCK et al., 2006).

Os linfomas assumem o terceiro tipo de câncer mais comum em países desenvolvidos, e o segundo em países em desenvolvimento, perdendo apenas para as leucemias (BRASIL, 2009b).

#### **2.1.3.1 Linfomas de Hodgkin**

O LH segue um padrão etário pouco comum, com picos de incidência nas idades de 15, 40 e acima de 55 anos, sendo mais comum entre os homens. Na maioria dos casos, trata-se de uma proliferação clonal de células B, e as características clássicas estão associadas, de modo variável, a uma resposta imune prejudicada, à esclerose, à ativação e proliferação de células T, à plasmocitose e à eosinofilia, sendo que essas características sugerem uma produção anormal de citocinas (POLLOCK et al., 2006).

A WHO classifica os LH em predominância linfocítica nodular; doença de Hodgkin clássica; esclerose nodular (grau 1 e 2); doença clássica com predominância linfocítica; celularidade mista; e depleção linfocitária. Esta classificação é baseada em seus locais de desenvolvimento, características clínicas, crescimento nodular, presença de fibrose, composição celular, número e/ou grau de atipia das células tumorais e frequência de infecção pelo vírus Epstein Barr (EBV). Entretanto estes subtipos de neoplasias não se diferenciam quanto à imunofenotipagem das células tumorais, que são iguais para as quatro variantes (SWERDLOW et al., 2008).

Comumente os LH surgem em nódulos linfáticos, preferencialmente na região cervical, acometendo principalmente adultos jovens. O tecido neoplásico usualmente contém pouco número de células mononucleares grandes e espalhadas, e células tumorais multinucleadas (denominadas células de Hodgkin e Reed-Sternberg ou células HRS), que coexistem com um grande número de células heterogêneas inflamatórias e acessórias não neoplásicas. Além disso, as células tumorais são muitas vezes cercados por linfócitos T em forma de roseta. Os LH representam aproximadamente 30% de todos os linfomas (SWERDLOW et al., 2008).

#### 2.1.3.2 Linfomas Não-Hodgkin

Dentre os linfomas, o tipo não Hodgkin compreende uma variedade de doenças com padrões de incidência muito variante nas populações, com significativo aumento de incidência desde a década de 1990 nos países desenvolvidos. Este aumento deve-se em parte às melhorias nas condições de diagnóstico, às mudanças na classificação morfológica do tumor, e à epidemia causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (BRASIL, 2011).

Os LNH são classificados com base na arquitetura dos linfonodos, na classificação citológica das células neoplásicas e no imunofenótipo das células linfóides (MUSCARITOLI et al., 2007), sendo assim, englobam todos os linfomas de células B e de células T, e são categorizados como derivados de células imaturas (precursoras) e de células efetoras maduras (periféricas). Em alguns momentos a WHO não estabelece nenhuma diferença entre determinados linfomas e leucemias (Tabelas 2 e 3), como é o caso do linfoma/ leucemia linfoblástica aguda de células B, que quando acomete a medula óssea e o sangue é denominado leucemia, e quando acomete um linfonodo é denominado linfoma (SCHWARTING et al., 2006).

Tabela 2: Classificação Histológica da WHO de Neoplasias de Células B

---

Neoplasia de célula B precursora

Leucemia/ linfoma linfoblástico B precursor

Neoplasias de células B maduras

Leucemia linfocítica crônica/ linfoma de pequenos linfócitos

Leucemia prolinfocítica de células B

Linfoma linfoplasmácítico

Linfoma da zona marginal esplênica

Leucemia de células pilosas

Mieloma de plasmócitos

Gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI)

Plasmacitoma solidário do osso

Plasmacitoma extra-ósseo

Amiloidose primária

Doença das cadeias pesadas

Linfoma de células B da zona marginal extranodal do tecido linfóide associado à mucosa (linfoma MALT)

Linfoma de células B da zona marginal nodal

Linfoma mediastinal (tímico) de grandes células B

Linfoma intravascular de grandes células B

Linfoma com derrame primário

Linfoma/ leucemia de Burkitt

---

Fonte: JAFFE et al., 2001 – WHO

Tabela 3: Classificação Histológica da WHO de Neoplasias de Células T e Células Exterminadoras Naturais (NK)

---

Neoplasia de células T precursoras

Leucemia/ linfoma T-linfoblástico precursor

Neoplasia de células T maduras

Leucêmica/ disseminada

Leucemia prolinfocítica de células T

Leucemia de grandes linfócitos granulares de células T

Leucemia de células NK agressivas

Leucemia/ linfoma de células T adultas

Cutâneas

Micose fungóide

Síndrome de Sézary

Linfoma anaplásico cutâneo primário

Linfoma de grandes células

Papulose linfomatóide

Outras extranodais

Linfoma extranodal de células NK/ T, tipo nasal

Linfoma de células T tipo enteropatia

Linfoma de células T hepatoesplênico

Linfoma de células T semelhante à paniculite subcutânea

Nodais

Linfoma de células T angioimunoblástico

Linfoma de células T periférico, não especificado

Linfoma de grandes células anaplásicas

Neoplasia de linhagem e estágio de diferenciação incertos

Linfoma de células NK blásticas

---

Fonte: JAFFE et al., 2001 – WHO

### 2.1.3.3 Carcinogênese

Os linfomas malignos surgem a partir de proliferações clonais descontroladas dos linfócitos T ou B, constituindo um grupo altamente diversificado de neoplasias, motivo pelo qual cada subtipo de linfoma deve



ser tratado como doença diferente, com características genotípicas e biológicas específicas, exigindo abordagens terapêuticas individualizadas (POLLOCK et al., 2006).

Os linfoblastos (linfócitos imaturos) de células B que apresentam características malignas são células de tamanho pequeno a médio, e com maior relação núcleo-citoplásmica e nucléolos inconspícuos, enquanto que os linfoblastos de células T são maiores (porém com variação) e com nucléolos mais proeminentes. Apesar de não estar claramente estabelecido a causa do desenvolvimento dos linfomas, sabe-se que os de células B maduras apresentam maior incidência quando associado à deterioração do sistema imunitário e infecção por alguns agentes, como é o caso da imunodeficiência associada ao HIV (vírus da imunodeficiência humana) e a imunossupressão em pacientes transplantados e o desenvolvimento de linfoma de grandes células B (SCHWARTING et al., 2006). Outro exemplo é a infecção pelo EBV, que existe num estado dormente na grande maioria da população acidental, mas é capaz de causar linfoma de Burkitt em indivíduos na África, onde o estímulo adicional é a ativação imunitária crônica, provavelmente por malária (DALGLEISH; O'BYRNE, 2006). No caso dos linfomas MALT (tecidos linfóides associados à mucosa) a sua incidência é comumente associada com processos inflamatórios crônicos e a doenças auto-imunes (SCHWARTING et al., 2006).

#### **2.1.4 Mieloma Múltiplo**

No MM ocorre a proliferação desordenada de células monoclonais neoplásicas que se acumulam na medula óssea. Em situação normal, os linfócitos B maduros, conhecidos como plasmócitos, são responsáveis pela produção de imunoglobulinas em resposta a infecção, e em média 5% das células presentes na medula óssea são plasmócitos. No MM há superprodução de imunoglobulinas anormais, conhecidas como proteínas monoclonais (proteína M) pelas células neoplásicas, ao mesmo tempo em que se observa mais de 10% de plasmócitos presentes na medula óssea (KELLY, 2010).

O MM abrange espectro clínico de transtornos assintomáticos a agressivos, decorrente da disposição anormal de imunoglobulinas nos tecidos. O diagnóstico é baseado na combinação de características patológicas, radiológicas e clínicas (SWERDLOW et al., 2008).

##### **2.1.4.1 Carcinogênese**

Quanto à patogenia das neoplasias de plasmócitos, foram identificados vários fatores de risco, dentre elas predisposição genética,

radiação ionizante, e estimulação antigênica crônica, como é o caso de pacientes HIV positivos (SCHWARTING et al., 2006).

O comprometimento da medula óssea é comum nesta neoplasia, podendo ocorrer lesões ósseas e formação de massas tumorais focais de células plasmáticas. As áreas mais comumente afetadas da medula óssea são as de maior atividade hematopoética, e o envolvimento extra medular é geralmente manifestação de doença avançada. Cerca de 8% dos pacientes com MM são inicialmente assintomáticos. A maioria apresenta entre 10 a 20% de plasmócitos na medula óssea e as concentrações de proteína M são aproximadamente 30 g/dl. Os pacientes podem apresentar doença estável por longos períodos, mas a probabilidade de progressão dos sintomas é acumulativo a 10% ao ano nos primeiros 5 anos, 3% entre o 6º e o 10º ano, e 1% a partir do 11º ano (SWERDLOW et al., 2008).

### **2.1.5 Tratamento**

Para doenças do sistema hematopoético a quimioterapia antineoplásica é o tratamento de escolha, sendo que os fármacos empregados nesta terapia apresentam, na sua maioria, ação inespecífica, ou seja, desempenham ação em células neoplásicas ou não. Os fármacos antineoplásicos agem em nível celular, e podem exercer atividade em diversas fases dos ciclos celulares, por isso frequentemente opta-se pela combinação de mais de dois fármacos quimioterápicos (poliquimioterapia) em busca de efeito mais abrangente nas células neoplásicas. Os quimioterápicos, quanto à sua relação com os ciclos celulares, são classificados em ciclo-específico, quando desempenham maior atividade em células que se encontram em fase específica do ciclo celular, ou ciclo-inespecífico, quando sua atividade não é influenciada pelos ciclos celulares (BRASIL, 2008).

Desta forma, para os quimioterápicos ciclo-específicos o sucesso do tratamento não depende da dose administrada, e sim das células estarem ou não na fase sensível do ciclo, por isto, para estes fármacos, usualmente promove-se exposição prolongada ao fármaco ou repete-se as doses da medicação para permitir que as células entrem na fase sensível do ciclo. Quanto aos quimioterápicos ciclo-inespecíficos o número de células mortas é proporcionalmente maior a dose administrada (BRASIL, 2008).

Quanto à estrutura química e função celular os quimioterápicos são classificados em:

- Alquilantes: são do tipo ciclo-inespecífico e impedem a replicação celular alterando as cadeias de DNA (ex. ciclofosfamida, cisplatina);

- Antimetabólicos: são do tipo ciclo-específico, incorporam-se as células bloqueando a produção de enzimas ou interpondo-se entre as cadeias de DNA e RNA (ácido ribonucléico) (ex. methotrexano, citarabina);
- Antimitóticos: são do tipo ciclo-específico e interferem na formação do fuso mitótico (ex. vincristina);
- Topoisomerase-interativos: são do tipo ciclo-específico e interferem na síntese de DNA (ex. topotecano);
- Antibióticos antitumorais: são do tipo ciclo-inespecífico e impedem a duplicação e separação das cadeias de DNA e RNA (ex. docoxorubicina, mitoxantrona) (BRASIL, 2008).

O transplante de células tronco hematopoéticas (TCTH) é um importante método terapêutico para as doenças hematológicas, e consiste na infusão de células-tronco hematopoéticas por via intravenosa, visando restabelecer a normalidade funcional da medula óssea. Existem três tipos de TCTH:

- Autogênico ou autólogo: as células-tronco hematopoéticas são obtidas do próprio paciente e reinfundidas após o tratamento proposto;
- Singênico: as células-tronco hematopoéticas são obtidas de um irmão gêmeo idêntico ao paciente;
- Alogênico: as células-tronco hematopoéticas são obtidas de um doador histocompatível, que pode ser aparentado ou não-aparentado (BRASIL, 2008).

O sucesso do TCTH depende principalmente da compatibilidade doador-receptor. Para detectar compatibilidade são analisados os antígenos de superfície dos leucócitos, pelo teste HLA (antígeno leucocitário humano), que é responsável pela memória imunológica de cada indivíduo (BRASIL, 2008).

### **2.1.6 Estado nutricional**

A diversidade das neoplasias hematológicas se mantém no estado nutricional dos indivíduos acometidos por estas desordens, que sofre influência da própria doença e de seu tratamento. Inicialmente os pacientes com neoplasias hematológicas, não apresentam alterações no estado nutricional, mas são considerados em risco de desenvolver desnutrição devido, principalmente, às consequências das intervenções terapêuticas, que podem comprometer a absorção de nutrientes e/ou alterações no metabolismo energético e protéico. Um dos principais problemas relacionados ao estado nutricional apresentados por esses pacientes é a mucosite do trato gastrointestinal, que associada à náusea, vômitos e diarreia,

promove a redução da ingestão alimentar e da absorção de nutrientes, agravando a propensão que estes pacientes apresentam a doenças infecciosas (MUSCARITOLI et al., 2007).

A mucosite é frequentemente observada nos pacientes após 7 a 10 dias de submissão à quimioterapia, podendo comprometer a mucosa oroesofágica e gastrointestinal. Esta alteração na mucosa pode decorrer dos efeitos citotóxicos da quimioterapia e/ ou radioterapia, e pode ser intensificado pela mielossupressão concomitante. Desconsiderando os diferentes níveis de tolerâncias individuais, é comum observar redução na ingestão alimentar e na absorção de nutrientes entre os pacientes que estão na segunda ou terceira semana após o início da quimio ou radioterapia. Os episódios de diarreia podem ser observados nos tratamentos radioterápicos corporal total ou intestinais, assim como após o uso de fármacos como cisplatina e carboplatina como agentes quimioterápicos. Os indivíduos submetidos aos esquemas quimioterápicos do tratamento de leucemias e linfomas são frequentemente acometidos por enterocolite neutropênica, principalmente quando estão em estado imunossupressor por alguma patologia infecciosa, e esta complicação está associada com mal prognóstico. Como controle dos efeitos colaterais apresentados pelos indivíduos, é recomendado manter adequada hidratação, podendo ser indicado o uso de antieméticos que não provoquem diarreia (MUSCARITOLI et al., 2007).

O Consenso Nacional de Nutrição Oncológica (BRASIL, 2009a) propõe que a avaliação nutricional em pacientes adultos, que estejam internados e em tratamento quimio ou radioterápico, seja realizado no momento da internação, ou até 48 horas após, compreendendo uma Avaliação Subjetiva Global (ASG), ou Avaliação Subjetiva Global Produzida pelo Próprio Paciente (ASG-PPP), além de anamnese alimentar, exame físico e clínico. Com exceção dos parâmetros antropométricos, que podem ser realizados semanalmente, as demais avaliações devem ser realizadas periodicamente. Como indicador de risco nutricional, devem ser utilizados os parâmetros das ASG ou ASG-PPP, associados ao percentual de ingestão alimentar, sintomas do trato gastrointestinal, localização da doença, e percentual de perda de peso. Os pacientes que estiverem em risco nutricional deverão ser reavaliados em 15 dias, e os demais em 30 dias. Para os pacientes nas mesmas situações, mas em tratamento ambulatorial, segue-se o mesmo protocolo excetuando-se as ASG ou ASG-PPP.

## 2.2 INFLAMAÇÃO

### 2.2.1 O processo inflamatório

Uma das primeiras células responsáveis pelo início do processo inflamatório, os macrófagos, são ativados pela fagocitose de partículas estranhas, e liberam uma série de citocinas pró-inflamatórias (Fator de necrose tumoral (TNF)- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8 e IL-12). O TNF- $\alpha$ , produzido por macrófagos ativados, induz a produção de TNF- $\alpha$  por outras células, como as células NK, os mastócitos, os fibroblastos e as células do endotélio vascular. As células NKs reconhecem e destroem células infectadas e sob estresse, ao mesmo tempo em que liberam IFN- $\gamma$  para ativação de macrófagos (ABBAS; LICHTMAN, 2009; BALESTIERI, 2006; Seruga et al. (2008).

Outra população de células inflamatórias, os linfócitos Th, são caracterizadas pelo padrão de citocinas que produzem. Por exemplo, enquanto os Th1 sintetizam IL-2, IFN- $\gamma$  e TNF- $\beta$ , os Th2 sintetizam IL-4, IL-5, IL-9, entre outras. Na maioria dos casos, a resposta humoral é dependente da ativação dos linfócitos Th2, enquanto que a celular depende da ativação do Th1. Além dos linfócitos Th, outros linfócitos com atividade regulatória (Tregs) tem sido descritos: Treg1 produtores de IL-10, e Treg (CD4+CD25+) (*cluster of differentiation*) produtores de fator transformador de crescimento- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) (BALESTIERI, 2006; MURUGAIYAN e SAHA, 2009).

As células Treg podem apresentar atividade supressora, inibindo ou minimizando a ação de outras células imunitárias, e desta forma têm sido relacionadas com a fuga das células tumorais à imunidade anticâncer em diversas situações oncológicas (ISSAZADEH-NAVIKAS, TEIMER e BOCKERMANN, 2012). No câncer colorretal, foi observado maior número de células Treg tecidual quando comparado a amostras semelhantes em indivíduos saudáveis (YANG et al., 2011). No câncer gástrico, um maior número destas células imunitárias no infiltrado tumoral foi diretamente relacionado com a progressão da doença (MARUYAMA et al., 2010). A ação das células Treg ocorre pela expressão das citocinas IL-10 e TGF- $\beta$ , assim como pelo estímulo do receptor CTLA-4, que tem ação inibitória sobre a resposta de linfócitos T a antígenos (ALLEN et al., 2012).

Na inflamação, as citocinas pró-inflamatórias têm participação importante no processo de migração celular. Na fase de rolamento há participação importante do TNF- $\alpha$  e a IL-1, com aumento da viscosidade sanguínea e na indução da expressão de moléculas de adesão. Já a ação

conjunta do TNF- $\alpha$  e a IL-8 é importante na fase de adesão celular, onde o TNF- $\alpha$  induz a expressão de moléculas de adesão, e a IL-8 aumenta a afinidade destas moléculas e seus receptores. O TNF- $\alpha$ , em baixas concentrações, pode apresentar atividades autócrinas e/ou parácrinas, além de induzir a produção de IL-1, IL-6 e IL-8. Em altas concentrações, o TNF- $\alpha$  pode levar ao aumento da utilização de glicose pelas células musculares (causando redução da glicose sanguínea), supressão da fome (causando perda de tecido muscular e adiposo – caquexia), e inibição da contratilidade do miocárdio e dos vasos sanguíneos (promovendo a redução da pressão sanguínea) (BALESTIERI, 2006; SERUGA et al., 2008).

O TNF- $\alpha$  e a IL-1, quando em altas concentrações séricas, apresentam atividades pirógenas endógenas, ou seja, atuam no centro de controle de temperatura do hipotálamo aumentando a produção de prostaglandina E2 (PGE2), que eleva a temperatura corporal, o que retarda o desenvolvimento bacteriano, aumenta a circulação sanguínea e a atividade de linfócitos T (mais ativos a 38°C). Além disso, essas citocinas ativam os hepatócitos, aumentando a síntese de proteínas séricas, que são diferentes das produzidas a partir da ativação de hepatócitos pela IL-6 (BALESTIERI, 2006; JAIN, GAUTAM e NASEEM, 2011).

As citocinas TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6 estão entre as mais estudadas no processo inflamatório do microambiente tumoral. Células de mieloma múltiplo produzem IL-1 $\beta$ , que estimula a produção de IL-6 pelas células estromais da medula óssea, além de atuarem como fator de crescimento para as células do mieloma (BALKWILL; MANTOVANI, 2012). Células claras de adenocarcinoma de ovário apresentam aumento na expressão de IL-6, e esta pode estar relacionada com a estimulação da produção de citocinas inflamatórias, promoção da angiogênese tumoral e da migração de macrófagos para o infiltrado tumoral (ANGLESIO et al., 2011).

A IL-1 $\beta$  é importante citocina pró-inflamatória secretada principalmente por células mononucleares, mediante sinais inflamatórios, ou seja, ela não é encontrada em situações homeostáticas. Esta citocina induz a expressão de mediadores pró-inflamatórios, como por exemplo, a ciclooxigenase (COX) tipo 2, a óxido nítrico sintase induzida (iNOS), e a IL-6, entre outras citocinas e quimiocinas (APTE et al., 2006). Correa et al. (2013) observaram que indivíduos com LMA, quando comparados com indivíduos saudáveis na mesma faixa etária, apresentavam maiores concentrações de TNF- $\alpha$ , IL-4 e IL10, ao mesmo tempo em que não foi observada diferença nas concentrações plasmáticas e IL-1 $\beta$  e IFN- $\gamma$ . O mesmo estudo observou associação positiva entre maiores concentrações de IL-10 com tempo sobrevida e sobrevida livre de doença.

## 2.2.2 Resposta Th1

Os macrófagos ativados produzem e induzem a produção de TNF- $\alpha$  por células NK, células endoteliais e mastócitos. Esta citocina induz a expressão da molécula CD40 por células dendríticas, o que possibilita a interação destas com os linfócitos Th nos linfonodos. Durante esta interação, as células dendríticas secretam IL-2, que ativam as NK locais, que passam a secretar IFN- $\gamma$ . Este último aumenta a síntese de IL-12 e atua sobre os linfócitos Th0, levando estas células a produzirem IFN- $\gamma$  e IL-2, o que define o padrão de Th1. A IL-2 estimula a proliferação dos linfócitos T e B e as NK ativadas pelo antígeno, o que a torna uma citocina muito importante na resposta imunológica além de um dos principais alvos em tratamento de doenças auto-imunes, doenças tumorais e na prevenção da rejeição de transplantes (BALESTIERI, 2006). Em estudo com 45 pacientes com LH clássico a IL-2 foi inversamente correlacionada com as concentrações de albumina (maiores concentrações de IL-2 foram correlacionadas com albumina menor de 4 g/dL) e estadiamento da doença (maiores concentrações de IL-2 foram observadas em estágios I e II da doença), o que sugere que a IL-2 diminua gradativamente com a progressão da doença (MITELMAN et al., 2009).

O IFN- $\gamma$ , além de desempenhar importante atividade como ativador de macrófago, também é responsável pela estimulação da produção de isotipos de anticorpos, que ao se ligarem aos receptores para Fc (*fragment crystallizable*) de fagócitos ativam o sistema complemento, promovendo a fagocitose de microrganismos. Adicionalmente, o IFN- $\gamma$  também estimula a expressão de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC)-II e seus co-estimuladores em macrófagos e células dendríticas, amplificando a ação dos linfócitos Th1 (ABBAS; LICHTMAN, 2009). Desta forma, a resposta imunitária predominantemente Th1 é considerada indicativa de atividade antitumoral (MURUGAIYAN e SAHA, 2009).

## 2.2.3 Resposta Th2

A ativação antigênica das células dendríticas, faz com que estas células migrem para os linfonodos para interação com o Th0. A determinação da resposta Th2 é dependente de microambiente com altas concentrações de IL-4, mas ainda não é conhecida a célula responsável pela produção desta citocina na fase inicial da resposta imunitária. Sabe-se que mastócitos da mucosa, basófilos, eosinófilos e uma subpopulação de células T CD4<sup>+</sup> ou CD8<sup>+</sup>, podem sintetizar IL-4. Além disso, macrófagos e/ou

linfócitos B presentes no tecido induzem a produção de IL-4 pelos próprios Th0, através da produção de IL-6. Sendo assim, na presença de IL-4, linfócitos Th0 diferenciam-se em Th2, proliferam e passam a sintetizar IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 e, às vezes, IL-10, característico do padrão Th2. Há ainda, outras citocinas envolvidas na determinação desta resposta, como as citocinas IL-13, IL-18 e IL-25. A IL-5 atua aumentando a produção de eosinófilos na medula óssea e a ativação destes no local da infecção. A IL-10 sozinha ou em associação com a IL-4 reduz a ativação dos macrófagos, podendo inibir a resposta tipo Th1. Sendo assim, quando ocorre a resposta tipo Th2 num determinado local, concomitantemente ocorre a inibição da resposta tipo Th1 (BALESTIERI, 2006).

A resposta imunológica desencadeada por linfócitos Th2 é eficaz principalmente contra parasitas helmínticos, e é caracterizada por mediação eosinofílica independente da ação dos fagócitos. A ativação dos eosinófilos pelos Th2 ocorre a partir da produção de IL-5 e IgE (imunoglobulina E) (ABBAS; LICHTMAN, 2009). Em pacientes com LH clássico as citocinas IL-4 e IL-10 (representantes da resposta mediada por Th2) estavam correlacionadas com variáveis de prognóstico, como por exemplo, linfopenia (linfócitos igual ou abaixo de  $600 \text{ mm}^3$ ), hemoglobina menor que  $10,5 \text{ g/dL}$ , estágios mais avançados da doença (estágios III e IV), e pacientes de alto risco de acordo com a classificação IPI (Índice de Prognóstico Internacional) (MITELMAN et al., 2009).

#### **2.2.4 Resposta Tc**

A ativação das NKs leva à produção de IFN- $\gamma$ , importante na diferenciação de Th1. Como a maioria dos Tc não produz IL-2, a diferenciação de linfócito Th1 é essencial para que os Tc específicos proliferem em número suficiente para circular e encontrar as células infectadas. Quando os Tc proliferam, originam linfócitos efetores, atuantes no momento da infecção e Tc de memória, ativados em contatos posteriores com o mesmo antígeno. O primeiro sinal de ativação do Tc ocorre a partir da interação de seus receptores ao MHC-I, enquanto que as interações entre as moléculas co-estimuladoras e as citocinas levam ao segundo sinal. A associação entre o Tc e a célula infectada leva a liberação de moléculas que induzem à apoptose das células infectadas. Outro mecanismo de morte por apoptose de células infectadas ou tumorais mediados pelos Tc ocorre pela expressão da molécula Fas-ligante na membrana do Tc e da molécula Fas na célula-alvo. Adicionalmente, os Tc produzem IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e TNF- $\beta$ , que podem participar nos mecanismos de progressão da resposta imune (BALESTIERI, 2006; MITELMAN et al, 2009).



### 2.2.5 Proteínas de fase aguda

As citocinas IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  estimulam células de Kupffer no fígado a produzirem IL-6. Esta citocina, por sua vez estimula os hepatócitos a sintetizar algumas proteínas enquanto diminui a síntese de outras. As proteínas que têm a sua síntese diminuída sob os efeitos desta citocina são chamadas de proteínas de fase aguda negativas, como por exemplo, a albumina. Já as que têm a síntese estimulada neste processo são chamadas de proteínas de fase aguda positiva, como por exemplo, a proteína C-reativa (CRP – *C-Reactive Protein*) (JAIN, GAUTAM e NASEEM, 2011).

As proteínas de fase aguda positiva apresentam diferentes funções fisiológicas na resposta imunitária. A CRP, por exemplo, liga-se à fosforilcolina dos microorganismos, possibilitando que os mesmos possam ser fagocitados pelos macrófagos que expressam receptor para CRP, atuando assim como opsonina, além disso a CPR ativa o sistema complemento pela via clássica C1q (ABBAS e LICHTMAN, 2009; JAIN, GAUTAM e NASEEM, 2011). Por isso, valores séricos de CRP são utilizados como marcador para inflamação e infecção na prática clínica, e seu monitoramento pode se útil na determinação do progresso da doença e eficácia do tratamento (JAIN, GAUTAM e NASEEM, 2011).

Em estudo realizado com pacientes diagnosticados com câncer gastrointestinal, foi observado que 73% apresentaram incremento no valor da CRP, e que 43% foram classificados como risco de complicações segundo a relação CRP/albumina (LIMA e MAIO, 2012). Outro estudo, realizado com pacientes sépticos em cuidados intensivos, observou que a relação CRP/albumina foi bom marcador de mortalidade em longo prazo (90 dias), em que relação superior a 2 mostrou maior sensibilidade e especificidade (RANZANI et al., 2013).

## 2.3 INFLAMAÇÃO, MARCADORES INFLAMATÓRIOS E CÂNCER

O desenvolvimento maligno desencadeia processo inflamatório, que por sua vez, tem ações divergentes sobre o processo neoplásico. Enquanto população de células T (secretoras de IFN- $\gamma$ ) possuem atividade antitumoral, outra população (secretora de FOXP-3 e IL-10) apresentam atividade pró tumoral. Outro exemplo é a IL-17, secretada por linfócitos Th, que estimula o processo inflamatório, e com isso pode promover tanto o crescimento como a regressão tumoral (MURUGAIYAN; SAHA, 2009).

As células malignas utilizam-se de grande variedade de métodos para evitar a resposta do sistema imunitário, incluindo a supra regulação da expressão do MHC e de mecanismos envolvendo a morte das células T. A produção de citocinas imunossupressoras (TGF- $\beta$  e IL-10) por células malignas pode ser responsável pela maior parte da inibição da imunidade mediada por células, e tem sido relatada em vários tipos de câncer, como por exemplo os linfomas (DALGLEISH; O'BYRNE, 2006).

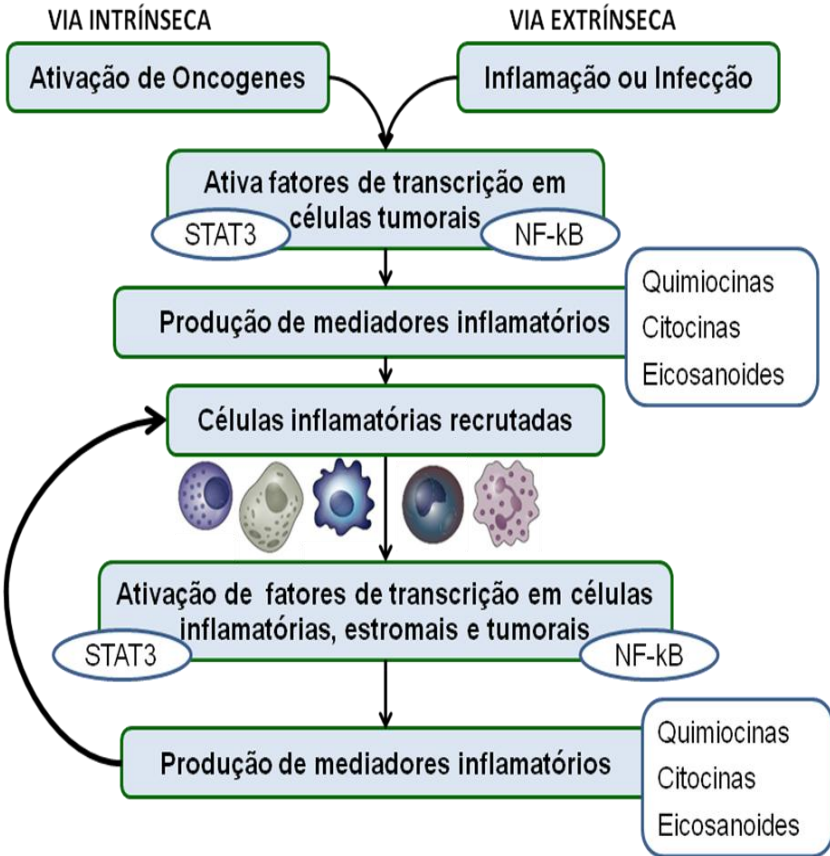
As citocinas exercem atividade de controle da inflamação, defesa à infecções virais, além de regular a proliferação e atividade dos linfócitos T e B. Deste modo, a produção exacerbada de citocinas pelas células malignas pode influenciar a promoção da angiogênese e instalação do processo inflamatório, que, por sua vez, poderá estimular o processo de crescimento e desenvolvimento neoplásico (ROITT; BROSTOFF; MALE, 2003; RUBIN; RUBIN; AARONSON, 2006). A anergia de células T é frequente em doenças malignas, onde estas células apresentam anormalidade em suas vias de transdução de sinal. Entre as alterações observadas nos linfócitos T em doenças malignas, está a redução da capacidade de produzir IL-2 e IFN- $\gamma$  pelo Th1. Além disso, alguns tipos de células malignas produzem potente fator de crescimento tumoral e imunossupressor, o TGF- $\beta$  (DALGLEISH; O'BYRNE, 2006).

A participação de TGF- $\beta$  na diferenciação das Th17 coloca esta linhagem de células numa relação estreita com as células Tregs, pois TGF- $\beta$  também induz a diferenciação de células T0 em Tregs no compartimento imunitário periférico (Korn et al., 2009). Além disso, tem sido observado fenômeno de plasticidade entre os fenótipos de células T, como por exemplo, os T CD8<sup>+</sup> podem passar a expressar IL-17 (T CD8<sup>+</sup>IL-17<sup>+</sup>) ou células Treg assumirem o fenótipo de Th17 e vice-versa, pela reprogramação e mutação da expressão de genes nas células T (MURUGAIYAN e SAHA, 2009). Segundo Yang et al. (2011) a hipóxia, presente no microambiente tumoral, induz a expressão de IL-17 em Treg FOXP3<sup>+</sup>, assim células T CD4<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup>IL17<sup>+</sup> são células que estariam em um ponto intermediário de diferenciação de Treg a Th17.

A ligação entre neoplasias e inflamação se dá por duas vias: intrínseca e extrínseca (conforme ilustrado na Figura 1). A intrínseca é desencadeada por fatores genéticos que provocam o desenvolvimento de neoplasias. Tais eventos incluem a ativação de vários tipos de oncogenes por mutação, rearranjo ou amplificação cromossomal e inativação de genes supressores de tumores. As células afetadas produzem mediadores inflamatórios, gerando assim microambiente inflamatório em tumores para os quais não havia condição inflamatória subjacente (ex. tumores de mama). Por outro lado, pela via extrínseca, inflamação e infecção

promovem um ambiente que aumenta o risco de desenvolvimento de câncer em determinados locais anatômicos (ex. colon, próstata e pâncreas) (COLOTTA et al., 2009; MANTOVANI et al., 2008).

Figura 1. Iniciação do processo inflamatório e sua relação com o desenvolvimento neoplásico



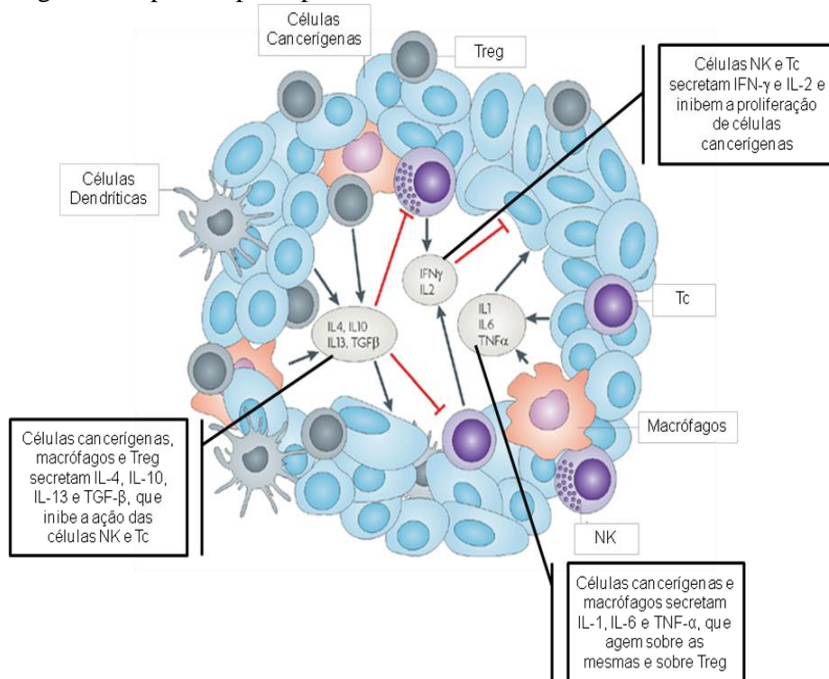
Fonte: Adaptado de Mantovani et al. (2008)

STAT3: Transdutor de sinal e ativador de transcrição 3. NF-kB: Fator nuclear kappa B.

Além disso, há relação de coexistência entre as células malignas e as células do sistema imunitário. Enquanto as células NK e Tc, produzem IFN- $\gamma$  e IL-2 a fim de inibir o crescimento das células cancerígenas (inibindo a produção de IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ ), as próprias células malignas secretam citocinas (IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ ) que agem sobre si promovendo sua proliferação, e sobre células imunitárias estimulando macrófagos e células Treg a secretar IL-4, IL-10, IL-13 e TGF- $\beta$  que, por sua vez, irá inibir a

produção de citocinas pelas células NK e Tc, e assim suprimir a imunidade anti-câncer (Figura 2) (SERUGA et al., 2008).

Figura 2. Papel das principais citocinas no microambiente tumoral



Fonte: Adaptado de Seruga et al. (2008)

Treg: linfócitos T reguladores. Tc: linfócitos T citotóxicos. NK: células exterminadoras naturais. IFN: interferon. IL: interleucina. TNF: fator de necrose tumoral. TGF: Fator transformador de crescimento

Em infiltrados tumorais linfocíticos de 55 pacientes com câncer gástrico, em estágios iniciais, foi observado acúmulo de células Th17 e Tregs. Entretanto, com a progressão da doença houve mudança neste balanço, quando foi observado diminuição das células Th17 e aumento das células Tregs. Esta alteração pode ser reflexo da produção de citocinas no microambiente local do câncer gástrico, como por exemplo, a IL-21, IL-23, IL-1 $\beta$  e TGF- $\beta$ . Contudo, neste pacientes, não foi observado correlação direta entre a produção de IL-21 e IL-23 e prevalência de células Th17. Nesta neoplasia foi observada predominância na resposta inflamatória mediada pelas células Th2, sem alteração entre os diferentes estadios da

doença, diferentemente do observado no balanço entre Th17/ Treg (MARUYAMA et al., 2010).

A proporção de células Th17 é maior em pacientes com LMA não tratados quando comparados a indivíduos saudáveis, ao passo que esta prevalência diminui, nos mesmos pacientes, após tratamento e remissão completa da doença. A produção das citocinas IL-17, IL-6 e TGF- $\beta$ 1 também é maior entre os pacientes com LMA não tratada em comparação a indivíduos saudáveis (WU et al., 2009).

Em amostras de sangue periférico de 45 pacientes com LH clássico foi observado maior percentual de linfócitos T CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> e T CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> em comparação a indivíduos saudáveis, assim como aumento nas concentrações de TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-5 e IL-10, enquanto que não foi observado diferença nas concentrações de IL-2. O aumento nas concentrações séricas de IL-10, representando perfil Th2, foi correlacionado com pior prognóstico por associação com algumas variáveis clínicas (MITELMAN et al., 2009).

Estudo com 38 pacientes com LMA, foi observado que aqueles em citopenia induzida por quimioterapia apresentaram maiores concentrações de Treg, e menores de linfócitos T citotóxicos (Tc)-1 e Th1, quando comparados com os de indivíduos saudáveis. As concentrações de Th17 foram mantidos nos pacientes com LMA não tratado e aqueles em citopenia induzida. Já as concentrações de células T CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> estavam aumentadas em todos pacientes com LMA. Também foi observado correlação entre Th17 e Th1 com LMA não tratado e em citopenia (ERSVAER et al., 2010).

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a proporção linfocitária (Th1, Th2 e Tc) e concentrações plasmáticas da citocina IL-1 $\beta$  de indivíduos não tratados com diagnóstico de neoplasias hematológicas, e suas correlações com o estado nutricional e a concentração plasmática de CRP e albumina.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Em indivíduos com 18 anos ou mais, não tratados e com diagnóstico de neoplasias hematológicas:

- Avaliar a proporção sérica de linfócitos Th1 e Th2, assim como CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup>;
- Mensurar as concentrações plasmáticas da citocina IL-1 $\beta$ ;
- Mensurar os valores séricos de albumina e CRP;
- Correlacionar a expressão fenotípica das células T com as concentrações plasmáticas da citocina IL-1 $\beta$ , valores séricos de albumina e CRP, e estado nutricional;
- Avaliar o estado nutricional (através do cálculo da circunferência muscular do braço (CMB), Índice de Massa Corporal (IMC), e percentual de perda de peso);
- Correlacionar as concentrações plasmáticas da citocina IL-1 $\beta$  com os valores séricos de albumina e CRP, e estado nutricional.





## 4 METODOLOGIA

### 4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

O presente estudo trata-se de um estudo descritivo, base de um futuro ensaio clínico randomizado do projeto temático intitulado “Efeito da suplementação oral de óleo de peixe sobre fenótipos de células imunitárias e citocinas plasmáticas em Indivíduos com neoplasias hematológicas em quimioterapia”.

### 4.2 AMOSTRA DO ESTUDO

A amostra foi determinada por conveniência, por saturação temporal, constituída por indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos, de ambos os sexos, portadores de diagnóstico de neoplasias hematológicas, atendidos no ambulatório de onco-hematologia do Hospital Universitário (HU) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Campus Universitário, Trindade, Florianópolis – Santa Catarina (SC), entre o período de 09 de Novembro de 2012 a 30 de Abril de 2013, e que estavam aptos a iniciar o tratamento quimioterápico.

Critérios de inclusão: os indivíduos deveriam possuir idade igual ou superior a 18 anos; apresentar diagnóstico de neoplasias hematológicas; estar apto a iniciar tratamento quimioterápico e apresentar condições de ingestão via oral.

Critérios de exclusão: estar em discordância com qualquer critério de inclusão, estar em tratamento paliativo; estar em tratamento com estatinas (devido a alterações causadas no metabolismo de lipídeos que podem exercer influência nos parâmetros analisados na pesquisa seqüencial) e/ou algum fármaco antiinflamatório; ter sido submetido a tratamento antineoplásico no período de 5 anos prévios ao estudo; possuir diagnóstico de doença infectocontagiosa, apresentar alergia a peixes e/ou derivados; ter feito uso de óleo de peixe e/ou outro suplemento contendo ácidos graxos  $\omega$ -3 no período de 6 meses prévios ao do estudo e estar em período gestacional.

A equipe médica, a qual conhecia os critérios de elegibilidade supramencionados, informava as nutricionistas responsáveis pelo projeto quais pacientes entre os que estavam em atendimento ambulatorial, internados na Oncohematologia do HU e/ou no setor de quimioterapia, eram possivelmente elegíveis. As nutricionistas responsáveis realizavam então, a triagem destes indivíduos, e os elegíveis eram recrutados, quando era realizada a apresentação da pesquisa e efetuado o convite de

participação. Além disso, foram averiguados os prontuários dos indivíduos agendados para o tratamento quimioterápico, na tentativa de abordar todos os que estivessem aptos a participar do estudo. A assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A) pelos indivíduos que aceitaram participar da pesquisa aconteceu neste mesmo momento, após leitura em conjunto. Adicionalmente, para os participantes menores de idade ou incapazes, o responsável legal assinou autorização para que o indivíduo fosse incluído no estudo. O presente projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos – CEPESH, com parecer nº 120.066 (Apêndice B), vinculado à UFSC.

Foram consideradas perdas todos os indivíduos elegíveis, ou seja, que se enquadrem nos critérios de inclusão e não apresentem característica de exclusão, e que se recusaram a participar do estudo.

#### 4.3 INSTRUMENTOS E TÉCNICAS DE COLETA DE DADOS

##### 4.3.1 Identificação dos indivíduos

Os indivíduos da amostra foram identificados através do preenchimento de um formulário de cadastro previamente elaborado para a pesquisa (Apêndice C), contemplando as seguintes informações:

- 1) Dados pessoais: nome completo, sexo, data de nascimento, cor da pele, procedência, endereço residencial, telefone, e-mail, e número do prontuário no HU;
- 2) Dados clínicos: tipo de neoplasia hematológica, estadiamento, fármacos utilizados, protocolo quimioterápico, comorbidades associadas e doenças prévias;
- 3) Avaliação subjetiva dos sinais e sintomas apresentado pelo indivíduo e auto-avaliação da sua capacidade funcional.

##### 4.3.2 Análises laboratoriais

###### 4.3.2.1 Coleta de material biológico

O sangue venoso foi coletado por acesso periférico, em todos os pacientes selecionados após concordância com os critérios do estudo e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O procedimento de coleta foi realizado no ambiente hospitalar, seguindo o protocolo do HU/UFSC e realizado por profissionais capacitados do setor de análises clínicas. A amostra sanguínea foi coletada em dois tubos contendo heparina (sistema Vacutainer® BD Biosciences - Abingdon, UK) com capacidade de 10 mL cada.

#### 4.3.2.2 Avaliação da proporção de linfócitos Th1, Th2, $T CD4^+$ e $T CD8^+$

Uma alíquota de 1 mL de sangue total foi incubado em meio de cultura RPMI 1640 a 36 °C na presença ou não de PMA (*phorbol-12-myristate 13-acetate*) (50 ng/mL; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA), Ionomicina (1 µg/mL; Sigma-Aldrich®, St. Louis, MO, USA) e Monensina (2 mM; BD GolgiStop™ Protein Transport Inhibitor). Após 4 horas de incubação, as amostras foram transferidas para tubos de citometria de fluxo em alíquotas de 200 µL cada, em seguida foi adicionado 2 mL de solução hemolítica por tubo e incubado novamente por 15 minutos a 36°C. Ao final da incubação a amostra foi submetida a centrifugação e a uma lavagem com salina. Todas as amostras foram fixadas com tampão de fixação BD Cytotfix™ (BD – Biosciences) de acordo com as instruções do fabricante. Uma vez fixadas, as células foram permeabilizadas usando tampão Phosflow – Perm Buffer III (BD Biosciences) seguindo o protocolo fornecido pelo fabricante.

Para a determinação da proporção de células Th1 e Th2 dentre as  $CD4^+$ , as células foram submetidas ao processo de marcação, quando foram incubadas por 40 minutos com 7,5 µL de *cocktail* de anticorpos anti- $CD4$  conjugado a PerCP-Cy5 (*Peridinin chlorophyll protein*), anti-IFN- $\gamma$  conjugado a FITC (*Fluorescein isothiocyanate*), anti-IL-4 conjugado a APC (*Allophycocyanin*) e anti-IL17A conjugado a PE (*phycoerythrin*) (Human Th1/Th2/Th17 Phenotyping Kit, BD Pharmigen). Para a determinação da proporção de células  $T CD4^+$  e  $T CD8^+$  dentre as células  $T CD3^+$ , as células foram incubadas com 10 µL de cada anticorpo isolado (anti- $CD4$  e anti- $CD8$ ) ligados aos fluoróforos PE e FITC, respectivamente (PE Mouse Anti-Human  $CD4$ , BD Pharmigen™, BD Biosciences, San Jose, CA, USA) (FITC Mouse Anti-Human  $CD8$ , BD Pharmigen™, BD Biosciences, San Jose, CA, USA).

Posteriormente, as células foram lavadas duas vezes em tampão de marcação e adquiridas em citômetro de fluxo FACScanto II e software FACSDiva versão 6.1.3. Foram adquiridas 10.000 células para posterior análise usando o software Cyflogic versão 1.2.1. As células  $CD4^+$  foram demarcadas e a proporção de células IFN- $\gamma^+$  ou IL-4 $^+$  expressas como percentual das células  $CD4^+$  totais (MURUYAMA et al., 2010).

#### 4.3.2.3 Análise da concentração sérica de IL-1 $\beta$

O sangue total foi centrifugado para separação da fração de plasma. Alíquotas do plasma foram então congeladas em freezer -80 °C. No momento do ensaio, as amostras foram descongeladas em temperatura

ambiente e utilizadas para análise da concentração de IL-1 $\beta$  realizado por ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA). Foi utilizado kit específico para IL-1 $\beta$  humano da marca BD OptEIA<sup>TM</sup> – BD Biosciences (San Jose, Califórnia, EUA) e IL-17A humano da marca eBioscience<sup>®</sup> (San Diego, Califórnia, EUA). O teste utiliza um anticorpo monoclonal específico para a citocina revestido sobre placas individuais de 96 poços. Padrões e as amostras foram adicionados aos poços, e os mesmos foram lavados e um conjugado de *streptavidin-horseradishperoxidase* misturado a um anticorpo biotinilado anticitocina humana produzindo uma espécie de “sanduíche” (anticorpo-antígeno-anticorpo). Os poços foram novamente lavados e, uma solução de substrato TMB adicionada, produzindo uma cor azul na proporção direta com a quantidade de IL-1 $\beta$  presente na amostra inicial. Por fim, acrescentou-se uma “solução de parada”, que alterou a cor de azul para amarelo. As absorbâncias dos poços foram lidas em espectrofotômetro a um comprimento de onda de 450 nm, com correção a 570 nm, em até 30 minutos após a parada da reação. Todos os padrões e as amostras foram analisados em duplicata.

Para o cálculo das concentrações, foram obtidas as médias das leituras ópticas de cada padrão e amostra. Em seguida, foi subtraída a média da leitura óptica do padrão “zero” de cada média dos demais padrões e das amostras. Gráficos “log-log” foram construídos em planilha do Microsoft Office Excel<sup>®</sup> de acordo com as médias dos padrões do kit, cuja concentração de citocina era conhecida. Procurou-se o melhor ajuste da linha de tendência através dos pontos padrão. Para a determinação da concentração foram introduzidas as médias das absorbâncias de cada amostra na sua respectiva equação da reta. Os resultados foram expressos em pg/mL.

#### 4.3.2.4 Avaliação dos valores séricos de CRP

As concentrações séricas de CRP foram determinadas pelo método de imunonefelometria automatizado (Siemens Dade Behring Inc., Newark, DE, EUA) (LEDUE et al., 1998). O princípio do teste baseia-se na reação entre CRP da amostra dos pacientes, com as partículas de poliestireno revestidas com um anticorpo monoclonal anti-CRP humana, presente no reagente, e sensibilizadas, provocando uma aglutinação que dispersam a luz irradiada. A intensidade da luz dispersa depende da concentração da respectiva proteína na amostra. A avaliação foi realizada através de comparação com um padrão de concentração conhecida, e os resultados expressos em mg/L.

#### 4.3.2.5 Avaliação dos valores séricos de albumina

Albumina sérica foi determinada quantitativamente pelo método colorimétrico automatizado (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Newark, DE, EUA) empregando-se púrpura de bromocresol (PBC) como reagente de cor (LASKY et al., 1985). Na presença de um agente solubilizante, o PBC liga-se a albumina a um pH de 4,9. A quantidade do complexo albumina-PBC é diretamente proporcional à concentração de albumina na amostra. O complexo absorve a 600 nm e é medido utilizando uma técnica policrompática de ponto final (600, 540, 700 nm). O resultado foi expresso em g/dL.

### 4.3.3 Avaliação do estado nutricional

#### 4.3.3.1 Avaliação antropométrica

Foram mensuradas as medidas de peso, estatura, circunferência do braço, e dobra cutânea tricipital conforme a WHO (1995). O peso atual foi aferido em balança digital de plataforma, marca Tanita<sup>®</sup>, modelo UM 061, (Empresa Tanita Corporation, Tokyo, Japan) com capacidade máxima de 150 kg e escala de 100 g. Os indivíduos estavam com roupas leves e descalços. A estatura foi aferida utilizando fita métrica inelástica de 150 cm e escala de 1 mm. A aferição foi realizada em superfície vertical formando ângulo de 90° com o chão, estando os indivíduos descalços e eretos.

A circunferência do braço foi mensurada com o auxílio de fita métrica inelástica, e a dobra cutânea tricipital com um adipômetro da marca Lange<sup>®</sup> (Beta Technology Incorporated, Santa Cruz, Califórnia, EUA), modelo Sahean SH 5020, ambos com precisão de 1 mm. O peso usual foi referido pelo paciente ou responsável. As medidas de circunferência e dobra cutânea foram aferidas em duplicata, e na divergência de resultados, calculada a média aritmética.

A avaliação do estado nutricional foi realizada por três parâmetros:

1) Índice de Massa Corporal: que representa a razão entre o peso do indivíduo e a sua altura ao quadrado (WHO,1995). O resultado é apresentado em kg/m<sup>2</sup> e confrontado com valores de referência. Para os indivíduos com idade entre 16 e 18 anos, os valores de referência foram propostos pela WHO no ano de 2007, e a classificação foi realizada pela curva de IMC para idade (WHO, 2007). Para os indivíduos com 19 anos ou mais, os valores de referência e pontos de cortes foram estabelecidos pela WHO (2008a).

2) Adequação da circunferência muscular do braço: o valor da circunferência muscular do braço é obtido da diferença entre o valor da circunferência do braço e o valor da prega cutânea tricipital após ser

dividida por dez e multiplicada pelo valor de  $\pi$  ( $\pi=3,14$ ). Os resultados encontrados foram utilizados para calcular a adequação da medida conforme o valor esperado para a população da mesma faixa etária e sexo (FRISANCHO, 1981).

3) Percentual de perda de peso: resultado da divisão entre  $\Delta P$  (diferença entre o peso usual e o peso atual) e o peso usual, multiplicado por 100, para ser expresso em percentual. Sua classificação é confrontada com o tempo de ocorrência segundo valores propostos por Blackburn et al. (1977).

#### 4.4 TRATAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram organizados e registrados em banco de dados no programa Microsoft Office Excel 2007<sup>®</sup> (Microsoft Corporation, Redmond, WA, Estado Unidos). Todas as informações foram digitadas em dupla entrada e posteriormente submetidos a verificação de inconsistências mediante o programa EpiData Entry<sup>®</sup> versão 3.1 (EpiData Association, Atlanta, Estados Unidos). Para análise estatística no programa estatístico STATA<sup>®</sup> versão 11.0 para Windows (StataCorp, Texas, Estados Unidos), foi utilizado o software Stat-Transfer<sup>®</sup> (Circle Systems, Seattle, WA, Estado Unidos).

As variáveis quantitativas, tais como dados antropométricos e bioquímicos foram tratadas como média e desvio quando a distribuição foi simétrica, ou mediana e intervalo interquartil quando foi assimétrica. Variáveis categóricas (por exemplo: estadiamento do câncer, sexo dos pacientes e as distintas classificações do estado nutricional) foram descritas considerando as frequências absolutas e relativas de cada categoria das variáveis correspondentes.

Para testar associação entre as variáveis quantitativas foram utilizadas as correlações de Spearman ou de Pearson. As variáveis assimétricas foram normalizadas, utilizando seu logaritmo natural, para que pudessem ser submetidas aos testes de correlação.

#### 4.4.1 Modelo de Análise

Quadro 1: Variáveis, suas características e indicadores utilizados para o modelo de análise.

<b>Variável</b>	<b>Indicadores</b>	<b>Classificação teórica</b>
Sexo	Masculino Feminino	Independente, qualitativa nominal, dicotômica
Idade	Anos	Independente, quantitativa, discreta
Classificação do estadiamento da doença	Baixo risco Risco intermediário Alto risco	Independente, qualitativa ordinal, politômica
IMC	kg/m <sup>2</sup>	Dependente, quantitativa, contínua
Adequação da dobra cutânea tricipital	%	Dependente, quantitativa, contínua
Adequação da circunferência braquial	%	Dependente, quantitativa, contínua
Adequação da circunferência muscular do braço	%	Dependente, quantitativa, contínua
% de perda de peso	Sem alteração Perda moderada Perda grave	Dependente, qualitativa, ordinal, politômica
Th1 Th2 T CD4 <sup>+</sup> T CD8 <sup>+</sup>	%	Dependente, quantitativa, contínua
Relação Th1/ Th2	razão	Dependente, quantitativa, contínua
Relação T CD4 <sup>+</sup> / T CD8 <sup>+</sup>	razão	Dependente, quantitativa, contínua
IL-1β	pg/mL	Dependente, quantitativa, contínua
Albumina	g/dL	Dependente, quantitativa, contínua
CRP	mg/L	Dependente, quantitativa, contínua
Relação CRP/Albumina	razão	Dependente, quantitativa, contínua

Fonte: Os autores

#### 4.5 CONFIDENCIALIDADE

O pesquisador assegura que o caráter anônimo dos pacientes será mantido e que suas identidades serão protegidas de terceiros não autorizados. As fichas clínicas, bem como os formulários de Termo de Consentimento assinados pelos pacientes serão mantidos pelo pesquisador em confidência estrita, juntos em um único arquivo. Fica assegurado que o paciente receberá uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Esta pesquisa respeita os princípios emanados na Resolução 196 de 1996 do Conselho Nacional de Saúde.



## **5 RESULTADOS**

### **5.1 MANUSCRITO**

#### **5.1.1 Considerações para a publicação**

O manuscrito que segue será submetido para apreciação e publicação a um periódico indexado nas bases de dados.

#### **5.1.2 Íntegra do manuscrito**

##### **Título**

Células Th1 medeiam resposta inflamatória em indivíduos com neoplasias hematológicas não tratados.

##### **Título Curto**

Resposta inflamatória Th1 em neoplasias hematológicas

**Palavras-chave:** Inflamação; neoplasias hematológicas, células Th1, proteína C reativa, albumina.

##### **Financiamentos**

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológica (CNPq): concessão financeira pela CHAMADA PÚBLICA Edital Universal nº14/2011.

Programa de Pós-Graduação em Nutrição/UFSC: auxílio na compra de materiais de análises.

Programa de Bolsas Demanda Social /CAPES: concessão de bolsa de estudo ao autor principal.

Números de palavras: 3.232

Número de figuras: 2

Número de tabelas: 3

**Resumo**

**Introdução:** As neoplasias hematológicas são aquelas originárias de células da linhagem hematopoéticas (leucemias) e do sistema imunitário (mieloma e linfomas). O desenvolvimento destas desencadeia o processo inflamatório, que por sua vez, tem ações divergentes sobre o processo neoplásico. **Objetivo:** Avaliar a proporção linfocitária (Th1, Th2 e Tc) e concentrações plasmáticas da citocina IL-1 $\beta$  de indivíduos não tratados com diagnóstico de neoplasias hematológicas. **Métodos:** foram avaliados 16 indivíduos com diagnóstico de neoplasias hematológicas. As determinações das proporções de células Th1, Th2, T CD4<sup>+</sup> e TCD8<sup>+</sup> foram realizadas através da imunofenotipagem por citometria de fluxo. A análise das concentrações plasmáticas da citocina IL-1 $\beta$  foi realizada pelo método de ELISA. Os valores séricos de CRP e albumina foram determinados por métodos completamente automatizados de imunonefelometria e púrpura de bromocresol, respectivamente. Adicionalmente foram coletados dados de peso, estatura e DCT. Os testes estatísticos empregados foram Mann Whitney e correlação de Spearman. **Resultados:** foi observada discreta diminuição dos valores de albumina, e aumento de CRP. Todos os indivíduos apresentaram maior proporção de células Th1 em relação a Th2, porém os pacientes com linfomas apresentaram maior proporção de células T CD8<sup>+</sup> em relação às células T CD4<sup>+</sup>. **Conclusão:** os indivíduos com neoplasias hematológicas não tratados apresentaram atividade inflamatória em resposta a células Th1.

## Introdução

As neoplasias hematológicas são aquelas originárias de células da linhagem hematopoéticas (leucemias) e do sistema imunitário (mieloma e linfomas), e representam 8% do desenvolvimento neoplásico em humanos [1]. No processo hematopoético normal ocorre a proliferação controlada e diferenciação ordenada de células-tronco até células sanguíneas maduras. Quando um ou mais eventos genéticos afetam um precursor hematopoético, este e sua descendência deixam de se proliferar e se diferenciar normalmente, tendo por resultado a leucemia. Clinicamente as leucemias são divididas entre leucemias agudas, crônicas e outros transtornos do tipo leucêmico [2]. As neoplasias hematológicas derivadas de células do sistema imunológico são divididas na prática clínica, em linfoma de Hodgkin (LH); linfoma não-Hodgkin (LNH) (englobando os LNH de baixo, intermediário e alto grau; linfoma das células do manto; e linfoma de Burkitt); e linfoma em sítios especiais (linfoma primário do sistema nervoso central; LNH relacionado com a Síndrome da Imunodeficiência; linfoma de estômago e linfoma primário de pele) [3]. No mieloma múltiplo (MM) ocorre a proliferação desordenada de células monoclonais neoplásicas que se acumulam na medula óssea [4].

O desenvolvimento maligno desencadeia processo inflamatório, que por sua vez, tem ações divergentes sobre o processo neoplásico. Enquanto uma população de células T (secretoras de interferon (IFN)- $\gamma$ ) possuem atividade antitumoral, outra população (secretora de *Forkhead Box* (FOX) p-3 e interleucina (IL)-10) apresentam atividade pró tumoral [5]. As células malignas utilizam-se de grande variedade de mecanismos para evitar a reposição do sistema imunitário, incluindo a supra regulação da expressão do MHC e super regulação de mecanismos envolvendo a morte das células T. A produção de citocinas imunossupressoras (fator transformador de crescimento (TGF)- $\beta$  e IL-10) por células malignas pode ser responsável pela maior parte da inibição da imunidade mediada por células, e tem sido relatada em vários tipos de câncer, como por exemplo os linfomas [6].

A ligação entre neoplasias e inflamação se dá por duas vias: intrínseca e extrínseca. A intrínseca é desencadeada por fatores genéticos que provocam o desenvolvimento de neoplasias. Tais eventos incluem a ativação de vários tipos de oncogenes por mutação, rearranjo ou amplificação cromossomal e inativação de genes supressores de tumores. As células afetadas produzem mediadores inflamatórios, gerando assim um microambiente inflamatório em tumores para os quais não havia condição inflamatória subjacente (ex. tumores de mama). Por outro lado, pela via extrínseca, inflamação e infecção promovem um ambiente que aumenta o

risco de desenvolvimento de câncer em determinados locais anatômicos (ex. colon, próstata e pâncreas) [7; 8].

Não obstante, há relação de coexistência entre as células malignas e as células do sistema imunitário. Enquanto as células exterminadoras naturais (NK) e linfócitos T citotóxicos (Tc), produzem IFN- $\gamma$  e IL-2 a fim de inibir o crescimento das células cancerígenas (inibindo a produção de IL-1, IL-6 e fator- $\alpha$  de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ )), as próprias células malignas secretam citocinas (IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ ) que agem sobre si promovendo sua proliferação, e sobre células imunitárias estimulando macrófagos e células Treg a secretar IL-4, IL-10, IL-13 e TGF- $\beta$  que, por sua vez, irá inibir a produção de citocinas pelas células NK e Tc, e assim suprimir a imunidade anti-câncer [9].

Em amostras de sangue periférico de 45 pacientes com LH clássico foi observado maior percentual de linfócitos T CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> e T CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> em comparação ao de indivíduos saudáveis, assim como aumento nas concentrações de TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-5 e IL-10, enquanto que não foi observado diferença nas concentrações de IL-2. O aumento nas concentrações séricas de IL-10, representando perfil Th2, foi correlacionado com pior prognóstico por associação com algumas variáveis clínicas [10].

Estudo com 38 pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA), foi observado que aqueles em citopenia induzida por quimioterapia apresentaram maiores concentrações de linfócitos T reguladores (Treg), e menores concentrações de linfócitos T citotóxicos-1 (Tc1) e T auxiliares (Th)-1, quando comparados com as de indivíduos saudáveis. As concentrações de Th17 foram mantidos nos pacientes com LMA não tratado e àqueles em citopenia induzida. As concentrações de células T CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> estavam aumentados em todos pacientes com LMA [11]. Assim o objetivo desta pesquisa foi investigar alguns marcadores inflamatórios de indivíduos com neoplasias hematológicas com diagnóstico recente e não tratados.

## **Materiais e Métodos**

### *Delineamento do estudo*

Trata-se de um estudo descritivo, base de um futuro ensaio clínico randomizado.

### *Amostra do estudo*

A amostra foi determinada por conveniência, por saturação temporal, constituída por indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos, de ambos os sexos, portadores de diagnóstico de neoplasias hematológicas, atendidos no ambulatório de onco-hematologia do Hospital Universitário (HU) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Campus Universitário, Trindade, Florianópolis – Santa Catarina (SC), entre o período de 09 de Novembro de 2012 a 30 de Abril de 2013, e que estavam aptos a iniciar o tratamento quimioterápico endovenoso. Não foram incluídos na pesquisa pacientes que faziam uso de estatinas (devido a alterações causadas no metabolismo de lipídeos que podem exercer influência nos parâmetros analisados na pesquisa sequencial) e/ou algum fármaco antiinflamatório; que já haviam sido submetido a tratamento antineoplásico no período de 5 anos prévios ao estudo; que possuíam diagnóstico de doença infectocontagiosa; e que faziam uso de sonda nasoesférica. Foram consideradas perdidas todos os indivíduos elegíveis e que se recusaram a participar do estudo.

### *Coleta de material biológico*

O sangue venoso foi coletado, por acesso periférico, tubos contendo heparina (sistema Vacutainer® BD Biosciences - Abingdon, UK) com capacidade de 10 mL cada.

### *Avaliação da proporção de linfócitos Th1, Th2, T CD4<sup>+</sup> e T CD8<sup>+</sup>*

Alíquota de 1 mL de sangue total foi utilizado para a determinação da proporção de linfócitos, onde as células estimuladas ou não, foram fixadas e marcadas com os respectivos *cocktail* de anticorpos: Th1 e Th2 (anti-CD4 conjugado a PerCP-Cy5 (*Peridinin chlorophyll protein*), anti-IFN- $\gamma$  conjugado a FITC (*Fluorescein isothiocyanate*), anti-IL-4 conjugado a APC (*Allophycocyanin*) e anti-IL17A conjugado a PE (*phycoerythrin*) (Human Th1/Th2/Th17 Phenotyping Kit, BD Pharmigen)) ou T CD4<sup>+</sup> e T CD8<sup>+</sup> (anti-CD4 conjugado a PE e anti-CD8 conjugado a FITC (PE Mouse Anti-Human CD4, BD Pharmigen™, BD Biosciences, San Jose, CA, USA) (FITC Mouse Anti-Human CD8, BD Pharmigen™, BD Biosciences, San Jose, CA, USA)). Os controles negativos foram incubados com anticorpos monoclonais não reativos ligados a fluoróforos (BD Biosciences). Na

seqüências as células foram adquiridas em citômetro de fluxo FACScanto II e software FACSDiva versão 6.1.3 [12].

#### *Análise das concentrações de citocinas plasmáticas por Elisa*

Análise das concentrações plasmáticas da citocina IL-1 $\beta$  foi realizada por ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), utilizando o kit específico para IL-1 $\beta$  humano da marca BD OptEIA™ – BD Biosciences (San Jose, Califórnia, EUA) e IL-17A humano da marca eBioscience® (San Diego, Califórnia, EUA). As absorbâncias dos poços foram lidas em espectrofotômetro a um comprimento de onda de 450 nm, com correção a 570 nm, em até 30 min após a parada da reação. Todos os padrões e as amostras foram analisados em duplicata e os resultados expressos em pg/mL.

#### *Determinação das concentrações séricas de proteína C reativa (CRP)*

As concentrações séricas de CRP foram determinadas pelo método de imunonefelometria automatizado (Siemens Dade Behring Inc., Newark, DE, EUA) [13] e os resultados foram expressos em mg/L.

#### *Determinação das concentrações séricas de albumina*

Albumina sérica foi determinada quantitativamente pelo método colorimétrico automatizado (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Newark, DE, EUA) empregando-se púrpura de bromocresol como reagente de cor [14]. O resultado foi expresso em g/dL.

#### *Avaliação antropométrica*

Foram mensuradas as medidas de peso, estatura, circunferência do braço, e dobra cutânea tricipital conforme a organização mundial da saúde (WHO) [15]. A avaliação do IMC e da avaliação da CMB, obtido da diferença entre o valor da circunferência do braço e o valor da prega cutânea tricipital após ser dividida por dez e multiplicada pelo valor de  $\pi$  ( $\pi=3,14$ ). Os resultados encontrados foram utilizados para calcular a adequação da medida conforme o valor esperado para a população da mesma faixa etária e sexo [16]. Adicionalmente foi calculado o percentual de perda de peso, através da diferença entre o peso usual e o peso atual multiplicado por 100. Sua classificação é confrontada com o tempo de ocorrência segundo valores propostos por Blackburn et al. [17].

#### *Tratamento e análise dos dados*

Os dados foram organizados e registrados em banco de dados no programa Microsoft Office Excel 2007® (Microsoft Corporation, Redmond,

WA, Estado Unidos). Todas as informações foram digitadas em dupla entrada e posteriormente submetidos a verificação de inconsistências mediante o programa EpiData Entry<sup>®</sup> versão 3.1 (EpiData Association, Atlanta, Estados Unidos). Para análise estatística no programa estatístico STATA<sup>®</sup> versão 11.0 para Windows (StataCorp, Texas, Estados Unidos), foi utilizado o software Stat-Transfer<sup>®</sup> (Circle Systems, Seattle, WA, Estado Unidos). As variáveis quantitativas foram tratadas como média e desvio quando a distribuição foi simétrica, ou mediana e intervalo interquartil quando foi assimétrica. Variáveis categóricas foram descritas considerando as frequências absolutas e relativas de cada categoria das variáveis correspondentes. Para testar associação entre as variáveis quantitativas foram utilizadas as correlações de Spearman ou de Pearson. As variáveis assimétricas foram normalizadas, para que pudessem ser submetidas aos testes de correlação.

## **Resultados**

### *Características dos Participantes do Estudo*

Trinta e sete pacientes atendidos no HU-UFSC receberam o diagnóstico de neoplasia hematológica no período da coleta de dados. Destes, dezenove pacientes não foram incluídos na pesquisa por apresentarem algum dos critérios de exclusão, em que oito apresentavam alguma doença infectocontagiosa; seis estavam fazendo uso contínuo de antiinflamatório; dois não faziam o tratamento quimioterápico endovenoso; um não apresentava condições de ingestão via oral; um fazia uso de estatina; e um que já havia feito tratamento quimioterápico anteriormente por outra neoplasia.

Além dos pacientes não incluídos na pesquisa, houve dois pacientes que se enquadravam em todos os critérios de inclusão, porém optaram por não participar da pesquisa, e foram assim considerados perdas (Figura 3). Estes últimos eram ambos do sexo masculino, com idade de 58 e 67 anos e com diagnóstico de LH e LNH, respectivamente. Ao final tivemos uma amostra de 16 indivíduos, que estão caracterizados na Tabela 4.

As comorbidades apresentadas pelos pacientes foram osteoporose, diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial sistêmica, artrite reumatóide, depressão, gastrite, úlcera gástrica, hérnia de hiato, esofagite e hipotireoidismo. Em relação aos sinais e sintomas apresentados, os mais frequentes foram os sintomas digestivos. A diminuição na produção de saliva, relatada por “boca seca” foi relatada por 68,7% dos entrevistados (n=11), seguido por pirose, anorexia e náuseas, cada uma das quais foi citado por 50% dos indivíduos (n=8). Alteração no paladar, distensão

abdominal e constipação foi queixa de 37,5% cada uma (n=6). Adicionalmente, porém com frequência igual ou inferior a 25%, foi citado também disfagia, vômitos, dor abdominal, dificuldade para mastigar, mucosite, diarreia, oroxia, amargor na boca, dor ao mastigar e flatulência. O sintoma extra digestivo mais frequente foi edema de membros inferiores (43,7%; n=7), seguido de cefaléia, hematomas e tosse, cada um com prevalência inferior a 13%.

As classificações dos indivíduos segundo o estágio das doenças estão apresentadas na tabela 5, em que 14 indivíduos (87,5%) foram classificados com risco intermediário ou alto risco, ao tempo em que dois indivíduos apresentaram baixo risco.

Os marcadores inflamatórios avaliados na população estão apresentados na figura 4, em que se pode observar maior proporção de células Th1 em relação às células Th2 em todos os indivíduos. Adicionalmente, a relação  $CD4^+/CD8^+$  foi menor entre os indivíduos com linfomas, mostrando maior proporção de células T  $CD8^+$  nesta população. Foi encontrada correlação alta ( $r=0,88$ ) entre as células Th1 e Th2, e correlação média ( $r=0,59$ ) entre as células Th1 e Tc.

Os valores de CRP apresentam-se elevados em relação aos valores de referência, enquanto que para a albumina foi observado discreta redução. A maioria dos indivíduos encontrava-se dentro dos padrões de referência quanto à adequação da CMB, contudo, 43,7% (n=7) apresentou alteração no peso corpóreo total (Tabela 6).

## Discussão

Este estudo teve alcance a uma parcela significativa da população com diagnóstico de neoplasias hematológicas do Estado de Santa Catarina. Enquanto a estimativa para leucemias e LNH para o ano de 2012 para o referido estado era de 590 casos [18] (o que proporcionalmente representaria 295 casos para seis meses), nossa pesquisa teve alcance a 37 indivíduos, representando 12,5% da estimativa para o estado. Apenas para a cidade de Florianópolis, a estimativa para todo o ano de 2012 era de 20 casos novos de leucemias e 20 de LNH [18].

Quanto à distribuição das células T, foi observado diferenças significativas entre os pacientes com leucemias e linfomas, em que o percentual de células Tc ( $CD8^+$ ) entre o total de linfócitos ( $CD3^+$ ) foi maior entre os indivíduos com linfomas, assim como os percentuais de células Th1 e Th2 entre o total de linfócitos Th ( $CD4^+$ ). Ao mesmo tempo, porém sem diferença significativa, foi observada maior proporção de células T  $CD4^+$  entre os indivíduos com leucemias. Estes resultados sugerem que nas



leucemias podem ser encontradas maiores proporções de outras subpopulações de células T, como por exemplo, Th17 e Treg, quando comparados com indivíduos com diagnóstico de linfomas. Entretanto, é importante destacar que em ambas as neoplasias o percentual de células Th1 foi superior a Th2, sendo igualmente distribuídas em ambos os grupos. A resposta predominantemente Th1 é indicativa de atividade antitumoral [5], podendo ser considerado de bom prognóstico para estes pacientes. Ersvaer et al [11] observaram, em pacientes noruegueses com LMA, uma proporção de aproximadamente 10% de células Th1 do total de células CD4<sup>+</sup>, resultados semelhantes ao apresentado neste estudo. Entretanto, diferentemente o mesmo estudo encontrou percentual de células CD8<sup>+</sup> em torno de 60% dentre as células CD3<sup>+</sup>, enquanto neste estudo encontramos um resultado próximo a 10% entre os pacientes com leucemias.

Pela razão CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> foi possível observar que os pacientes com linfomas apresentam maior proporção de células Tc (CD8<sup>+</sup>) em comparação aos pacientes leucêmicos, o que pode ser explicado pela predominância de células Th1 nestes indivíduos. Resultados semelhantes foram observados entre indivíduos com LH clássico, atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em que foi encontrada menor proporção de células T CD4<sup>+</sup> e maior de células T CD8<sup>+</sup> em comparação a indivíduos saudáveis [10]. Em indivíduos iranianos com LNH não tratados, foi observada maior proporção de células CD8<sup>+</sup> em comparação as células CD4<sup>+</sup>, o que promoveu menor relação CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> entre estes indivíduos. Este mesmo estudo observou que o percentual de células T CD4<sup>+</sup> e a relação CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> foi significativamente menor ( $p < 0,001$ ) entre indivíduos saudáveis e aqueles com LNH [19].

Estatisticamente, não foi observada diferença entre os pacientes com leucemias e linfoma, em relação às concentrações séricas de IL-1 $\beta$ , porém entre os pacientes com leucemias foram observados valores maiores para esta citocina, em que o valor máximo encontrado entre esses foi duas vezes maior do que o máximo encontrado entre os pacientes com linfomas. A IL-1 $\beta$  é conhecida como importante citocina com atividade pró-inflamatória, estando relacionada com a gravidade em diversas doenças, entre elas síndromes auto-inflamatórias, artrite reumatóide e malária. Sua produção excessiva promove resposta inflamatória local e sistêmica, estimula a proliferação de células T e realça a diferenciação de células Th2 e Th17 [20], além de estar associada com o aumento da carcinogênese, e participação da atividade invasiva de células neoplásicas, por promover a angiogênese [21]. Em pacientes com LMA na Espanha e nos Estados Unidos, respectivamente, as concentrações plasmáticas de IL-1 $\beta$  não diferiram dos encontrados em indivíduos saudáveis [22; 23]. Entretanto,

dois estudos realizados na Itália com pacientes com LMA, encontraram evidências de que a IL-1 $\beta$  está envolvida em várias funções de células leucêmicas, além de promover o crescimento destas, agindo como fator de crescimento autócrino [24; 25].

Dentre os indivíduos deste estudo, 62,5% (n=10) apresentaram valores séricos para albumina menores do que os valores de referência, ao passo que para a CRP, 87,5% (n=14) apresentaram valores superiores, além de terem mostrado grande variação. Sabe-se que em resposta aguda a infecção e/ou inflamação, estas proteínas sofrem alteração em suas sínteses, quando a produção hepática de CRP é aumentada em detrimento da produção de albumina [26]. Acredita-se que neste estudo a albumina possa ter apresentado pequena redução por se tratar de indivíduos ainda no momento inicial de diagnóstico e previamente ao tratamento, sendo neste caso, a CRP melhor marcador de resposta aguda. Em estudo na Turquia, parcela significativa (27,7%) de indivíduos com leucemias agudas apresentaram valores séricos de albumina reduzidos [27]. Ao mesmo tempo que em Florianópolis/ SC, estudo realizado com indivíduos portadores de leucemias agudas e linfomas em transplante de medula óssea (TMO) não encontrou alteração nas concentrações séricas de albumina, mostrando que mesmo em fase de tratamento este parâmetro pode não ser bom marcador da resposta aguda para estes indivíduos, ao mesmo tempo que a CRP apresentou-se muito acima dos valores de referência (>90 mg/dL) [28].

Yildirim et al [29], na Turquia, encontraram maiores valores séricos de CRP em indivíduos com LNH antes do tratamento em comparação aos mesmos indivíduos após o tratamento, sugerindo que este parâmetro possa ser usado como marcador tumoral e indicador da eficácia do tratamento nesta população. Semelhante a isso, Elshabrawy et al [30], encontraram elevados valores séricos de CRP em indivíduos com LNH no Egito, assim como correlação inversa com os valores de antígeno carcinoembrionário (CEA), mostrando que a CRP pode ser utilizada como fator preditivo para a presença de LNH na ausência de valores de CEA. No presente estudo observa-se relação CRP/albumina muito acima dos valores aceitáveis, sinalizando o estado inflamatório nos indivíduos com neoplasias hematológicas. Em estudo realizado em Recife, com pacientes com câncer gástrico foi observado valores da relação CRP/albumina acima da referência em 43% dos indivíduos avaliados [31]. Em pacientes sépticos atendidos no Hospital das Clínicas de São Paulo, valores de relação CRP/albumina acima de 2 foi associado a menor sobrevivência [32].

No presente estudo, nenhum dos indivíduos estavam desnutridos segundo o IMC em que 25% (n=4) estavam classificados como tendo obesidade grau I. Sobre a taxa de massa magra segundo a CMB, a maioria

encontrava-se próximo aos valores esperados para a população da mesma faixa etária e sexo, sendo que apenas 28,5% (n=4) apresentaram valores inferiores aos considerados normais, o que sugere que estes indivíduos encontram-se em estado nutricional normal. Em estudo realizado na Turquia, com indivíduos portadores de leucemias agudas e com diagnóstico recente, foi observado desnutrição segundo o IMC em 18% dos indivíduos, porém quando avaliado a circunferência do braço, observou-se que 92,6% estavam dentro da normalidade [27].

Não obstante, os resultados encontrados na presente pesquisa, evidenciou, ainda, que 43,75% (n=7) dos indivíduos apresentaram alteração de peso no período que antecedeu o diagnóstico, sinalizando situação de risco nutricional. A perda de peso entre pacientes com LH e LNH foi observado também por Letilovic et al [33] e evidenciaram perda de peso médio de 10,15 kg ( $\pm 6,39$ ) em 11,69 meses ( $\pm 10,69$ ). Este mesmo estudo comparou os valores de CRP e albumina entre todos os indivíduos e aqueles que apresentavam caquexia, e observaram valores médios de CRP duas vezes maior entre os pacientes com linfomas e em caquexia, ao mesmo tempo em que a albumina reduziu em 7%, confirmando a hipótese de que a CRP quando comparada à albumina, é marcador mais sensível para a resposta de fase aguda.

Assim sendo, concluímos que os pacientes avaliados neste estudo apresentavam processo inflamatório instaurado, com elevadas concentrações de CRP, e ao mesmo tempo, a predominância das células Th1, sugerindo que esta resposta seja favorável ao indivíduo no combate à neoplasia. Estudos longitudinais, que avaliem os marcadores inflamatórios durante e após o tratamento nestes tipos de neoplasias, são importantes para observar se o padrão de resposta Th1 se mantém nestas situações de doença.

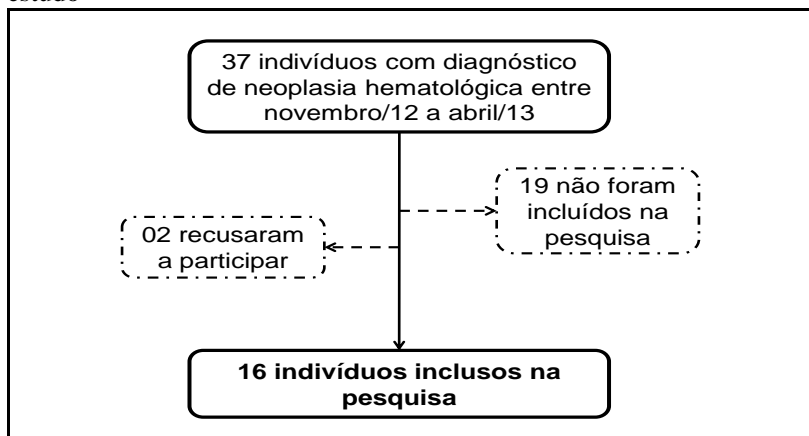
## Referências

1. PEREIRA J, MEIRELES ALLP, GODOY CRT, CHAMONE DAF. Papel da célula endotelial em neoplasias hematológicas. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2008; 30 (3): 223-8.
2. POLLOCK RE. Manual de Oncologia Clínica da UICC. 8ª Ed. São Paulo: Fundação Oncocentro de São Paulo, 2006. 919p.
3. CUTAIT R, BUZAID AC. Manual de Oncologia Clínica do Hospital Sírio Libanês. 2ª Ed. Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso Editores, 2004. 420p.
4. KELLY, M. Multiple Myeloma Articles: An overview of diagnosis and management. *European Group for Blood and Marrow Transplantation – Nurses group: NG Newsletter* 2010; 11: 6-11.
5. MURUGAIYAN G, SAHA B. Protumor vs Antitumor Functions of IL-17. *J Immunol* 2009; 183: 4169-75.
6. DALGLEISH AG, O'BYRNE K. Inflammation and Cancer: The role of the immune response and angiogenesis. In: DALGLEISH AG, HAEFNER BS. *The Link Between Inflammation and Cancer* [eletronic resource]: Wounds that do not heal. Boston, MA: Springer Science Business Media, 2006. Cap. 1; p.1.
7. COLOTTA F, ALLAVENA P, SICA A, GARLANDA C, MANTOVANI A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis* 2009; 30(7): 1073-81.
8. MANTOVANI A, ALLAVENA P, SICA A, BALKWILL F. Cancer-related Inflammation. *Nature* 2008; 454 (24): 436-44.
9. SERUGA B, ZHANG H, BERNSTEIN LJ, TANNOCK IF. Cytokines and their relationship to the symptoms and outcome of cancer. *Nature Reviews Cancer* 2008; 8 (11): 887-99.
10. MITELMAN AK, BUCCHERI V, PRACCHIA LF, RUBENS CV, POPPE S, CAVALCANTE AMMP, et al. Quantificação das citocinas séricas Th1/Th2 por citometria de fluxo no linfoma de Hodgkin clássico. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 2009; 31 (4): 260-6.
11. ERSVAER E, LISETH K, SKAVLAND J, GJERTSEN BT, BRUSERUD O. Intensive chemotherapy for acute myeloid leukemia differentially affects circulating Tc1, Th1, Th17 and Treg cells. *BMC Immunology* 2010; 11 (38).
12. MARUYAMA T, KONO K, MIZUKAMI Y, KAWAGUCHI Y, MIMURA K, WATANABE M, et al. Distribution of Th17 cells and FoxP3(+) regulatory T cells in tumor-infiltrating lymphocytes, tumor-draining lymph nodes and peripheral blood lymphocytes in patients with gastric cancer. *Cancer Science* 2010; 101 (9): 1947-54.

13. LEDUE TB, WEINER DL, SIPE J, POULIN SE, COLLINS MF, RIFAI N. Analytical evaluation of particle-enhanced immunonephelometric assays for C-reactive protein, serum amyloid A and mannose-binding protein in human serum. *Annals of Clinical Biochemistry* 1998; 35 (6): 745-53.
14. LASKY FD, LI ZM, SHAVER DD, SAVORY J, SAVORY MG, WILLEY DG, et al. Evaluation of a bromocresol purple method for the determination of albumin adapted to the DuPont aca discrete clinical analyzer. *Clinical Biochemistry* 1985; 18 (5): 290-6.
15. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Technical Report, n°. 854. Physical Status: The use and interpretation of antropometry. Geneva, Switzerland: WHO; 1995.
16. FRISANCHO, A.R. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1981; 34: 2540-45.
17. BLACKBURN GL, BISTRIAN BR, MAINI BS, SCHLAMM HT, SMITH MF. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. *JPEN* 1977; 1: 11-22.
18. BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer – INCA. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2011. 118p.
19. DEGHANI M, SHARIFPOUR S, AMIRGHOFRAN Z, ZARE HR. Prognostic significance of T cell subsets in peripheral blood of B cell non-Hodgkin's lymphoma patients. *Med Oncol* 2012; 29: 2364-71.
20. GUARDA G, SO A. Regulation of inflammasome activity. *Immunology* 2010; 130: 329-36.
21. APTE RN, DOTAN S, ELKABETS M, WHITE MR, REICH E, CARMY Y, et al. The involvement of IL-1 in tumorigenesis, tumor invasiveness, metastasis and tumor-host interactions. *Cancer Metastasis Rev* 2006; 25: 387-408.
22. CORREA BS, BERGUA JM, CAMPOS C, GAYOSO I, ARCOS MJ, BAÑAS H, et al. Cytokine profiles in acute myeloid leukemia patients at diagnosis: Survival is inversely correlated IF IL-6 and directly correlated with IL-10 levels. *Cytokine* 2013; 61: 885-91.
23. KORNBLAU SM, MCCUE D, SINGH N, CHEN W, ESTROV Z, COOMBES KR. Recurrent expression signatures of cytokines and chemokines are present and are independently prognostic in acute myelogenous leukemia and myelodysplasia. *Blood* 2010; 116 (20): 4251-61.
24. COZZOLINO F, RUBARTELLI A, ALDINUCCI D, SITIA R, TORCIA M, SHAW A, et al. Interleukin 1 as an autocrine growth factor

- for acute myeloid leukemia cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 2369-73.
25. RAMBALDI A, TORCIA M, BETTONI S, VANNIER E, BARBUI T, SHAW AR, et al. Modulation of Cell Proliferation and Cytokine Production in Acute Myeloblastic Leukemia by Interleukin-1 Receptor Antagonist and Lack of its Expression by Leukemic Cells. *BLood* 1991; 78 (12): 3248-53.
  26. JAIN S, GAUTAM V, NASEEM S. Acute-phase proteins: As diagnostic tool. *Journal of Pharmacy e Bioallied Sciences* 2011; 3 (1): 118-27.
  27. TUREDI A, DEMIR C, DILEK I. Assessment of malnutrition in adult acute leukemia cases. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2010; 11: 703-7.
  28. BÚRIGO T, FAGUNDES LRM, TRINDADE EBSM, VASCONCELOS HCFF, MASSAUT IHB, ROTOLO, MAS. Ação do prebiótico sobre as proteínas de fase aguda de pacientes com neoplasia hematológica. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 2007; 29 (2): 130-35.
  29. YILDIRIM R, GUNDOGDU M, ERDEM F, KIKI I, BILICI M. The Levels of Serum C-Reactive Protein, Beta 2 Microglobulin, Ferritin, Lactate Dehydrogenase and Some Specific Proteins in Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma Before and After Treatment. *The Eurasian Journal of Medicine* 2009; 41: 165-68.
  30. ELSHABRAWY S, FARID A, BEDDINI ME, OSMAN A, DEEB SE. Evaluation of C-reactive protein as a probable factor for cancer diagnosis. *Life Science Journal* 2012; 9 (4): 2796-803.
  31. LIMA KVG, MAIO R. Nutritional Status, systemic inflammation and prognosis of patients with gastrointestinal cancer. *Nutrición Hospitalaria* 2012; 27 (3): 707-14.
  32. RANZANI OT, ZAMPIERI FG, FORTE ND, AZEVEDO LCP, PARK M. C-Reactive protein/ albumin ratio predicts 90-day mortality of septic patients. *PLOS ONE* 2013; Acesso em 26/06/2013. Disponível em: <http://www.plosone.org/article/info%253Adoi%252F10.1371%252Fjournal.pone.0059321>.
  33. LETILOVIC T, PERKOV S, MESTRIC ZF, VRHOVAC R. Differences in routine laboratory parameters related to cachexia between patients with hematological diseases and patients with solid tumors or heart failure – is there only one cachexia? *Nutrition Journal* 2013; 12 (6).

**Figura 3:** Fluxograma representativo da seleção de indivíduos para o estudo



**Tabela 4 – Caracterização dos indivíduos incluídos na pesquisa**

Características		n= 16
Sexo (n/%)	feminino	9 (56,3)
	masculino	7 (43,7)
Idade (anos) (Mediana/ min; max)		47 (18,7; 79,6)
IMC (kg/ m <sup>2</sup> ) (Mediana/ min; max)		25,6 (21,1; 30,9)
Diagnóstico (n/%)	LA	9 (56,3)
	LNH	3 (18,8)
	LH	2 (12,5)
	LC	1 (6,2)
Comorbidades (n/%)	MM	1 (6,2)
	ausente	9 (56,3)
	presente	7 (43,7)

IMC: Índice de Massa Coporal; LA: leucemias agudas; LNH: linfoma não-Hodgkin; LH: linfoma de Hodgkin; LC: leucemias crônicas; MM: mieloma múltiplo

**Tabela 5 – Relação dos diagnósticos e estadiamento clínico por indivíduo incluído na pesquisa**

n	Diagnóstico	Estadiamento	Classificação
1	LLA	Alto risco	Alto risco
2	LMA	Baixo risco	Baixo risco
3	LPA	Baixo risco	Baixo risco
4	MM	ISS III	Alto risco
5	LNH	EC II	Risco intermediário
6	LMA sem maturação	Risco intermediário	Risco intermediário
7	LH	EC II A	Risco intermediário
8	LNH	EC IV <sub>a</sub>	Alto Risco
9	LMA	Risco intermediário	Risco intermediário
10	LH	EC II A	Risco intermediário
11	LMA 2 <sup>ária</sup> à SMD	Alto risco	Alto risco
12	LMA sem maturação	Risco intermediário	Risco intermediário
13	LMMC tipo II	Alto risco <sub>b</sub>	Alto risco
14	LMA 2 <sup>ária</sup> à SMD	Alto risco	Alto risco
15	LNH	EC III B	Alto risco
16	LMA sem maturação	Risco intermediário	Risco intermediário

a. Linfoma leucemizado, sem EC ou considerado EC IV;

b. Sem EC. Considerado alto risco pela gravidade da doença.

EC: estágio clínico; LLA: leucemia linfocítica aguda; LMA: leucemia mielocítica aguda; LPA: leucemia promielocítica aguda; MM: mieloma múltiplo; LNH: linfoma não-Hodgkin; LH: linfoma de Hodgkin; SMD: síndrome mielodisplásica; LMMC: leucemia mielomonocítica crônica; ISS: *International Staging System*



**Tabela 6 - Parâmetros laboratoriais e antropométricos dos indivíduos da pesquisa**

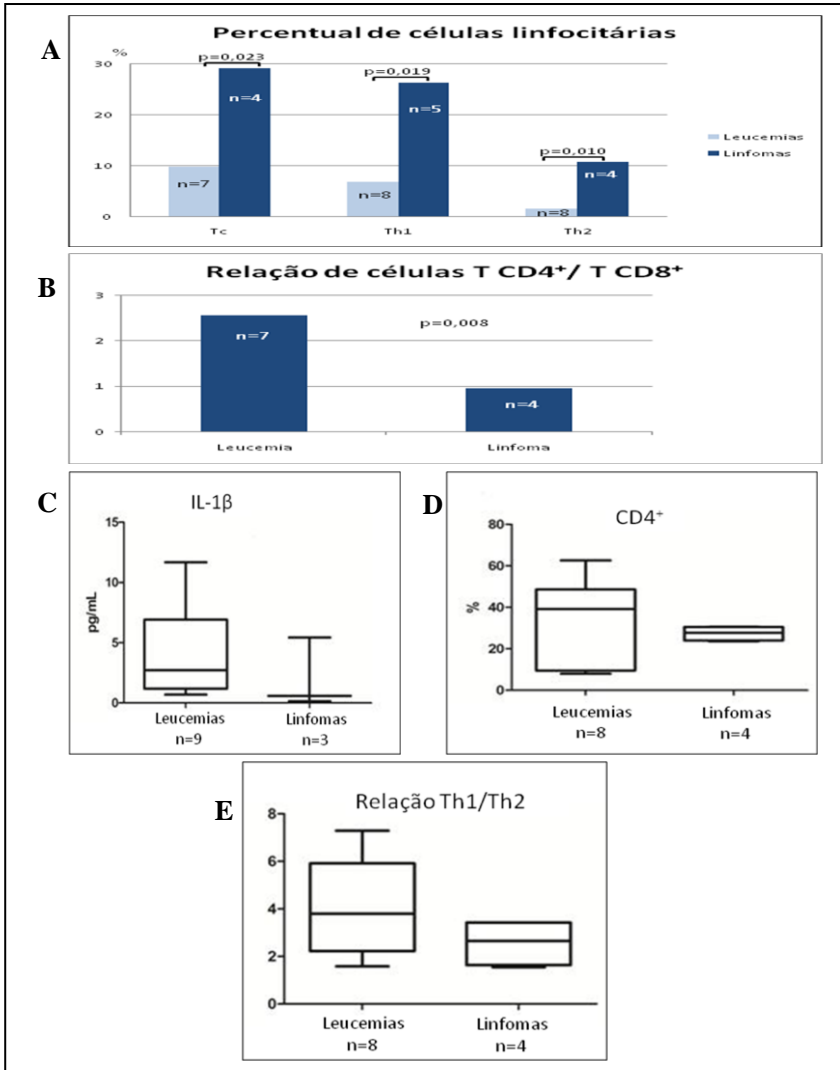
<b>n=16</b>	Mediana (min; max)	Valores de Referência
<i>Parâmetros laboratoriais*</i>		
Albumina (g/ dL)	3,2 (1,9; 3,8)	3,4 a 5,0 g/ dL
CRP (mg/ L)	37,4 (3,2; 186)	<5 mg/ L
Relação CRP/Albumina	13,6 (0,8; 77,5)	-
<i>Parâmetros de antropometria</i>		
Adequação CMB (%)**	99,5 (56,6; 117,6)	-
Alteração de peso	n (%)	
Ganho de peso	3 (18,8)	-
Sem alteração	6 (37,5)	-
Perda significativa	2 (12,5)	-
Perda grave	5 (31,2)	-

CRP: proteína C reativa; CMB: circunferência muscular do braço

\*n=15

\*\*n=14

**Figura 4:** Marcadores inflamatórios dos indivíduos incluídos na pesquisa estratificado por tipo de neoplasia.



(A) Percentual de células Tc (CD8<sup>+</sup>) em relação ao total de células CD3<sup>+</sup>; percentual de células Th1 e Th2 em relação ao total de células CD4<sup>+</sup>. Teste estatístico: Mann Whitney. (B) Razão entre as o percentual de células T CD8<sup>+</sup> e T CD4<sup>+</sup>. Teste estatístico: Mann Whitney. (C) Concentração plasmática de IL-1 $\beta$ . (D) Percentual de células CD4<sup>+</sup>. (E) Razão entre o percentual de células Th1 e Th2. Tc: Linfócito T citotóxico; Th: Linfócito T auxiliar; IL: interleucina.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

- a) Pacientes com neoplasias hematológicas apresentam predominância de células Th1;
- b) Indivíduos com leucemias apresentam maiores concentrações de IL-1 $\beta$  quando comparado com indivíduos com linfomas;
- c) Os valores encontrados para as relações Th1/Th2 e CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> sustenta a teoria do envolvimento do processo inflamatório na gênese e manutenção das neoplasias;
- d) Os indivíduos com neoplasias hematológicas encontram-se em potencial risco nutricional, e por isso devem ter seu estado nutricional constantemente monitorado;
- e) Este trabalho serve como suporte teórico para sustentar o desenvolvimento de novas pesquisas na investigação do perfil inflamatório em indivíduos com neoplasias hematológicas, assim como para o planejamento de intervenções nutricionais como adjuvantes ao tratamento.



## REFERÊNCIAS

ABBAS, A.K. e LICHTMAN, A.H. **Imunologia básica: funções e distúrbios do sistema imunológico**. 3ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. 314p.

AIFANTIS, I.; RAETZ, E. e BUONAMICI, S. Molecular pathogenesis of T-cell leukaemia and lymphoma. **Immunology**, v 8, p380-390, 2008.

ALLEN, C.T., et al. The Clinical Implications of Antitumor Immunity in Head and Neck Cancer. **Laryngoscope**, v 122, p.144-157, 2012.

ANGLESIO, M.S. et al. IL6-STAT3-HIF signaling and therapeutic response to the angiogenesis inhibitor sunitinib in ovarian clear cell câncer. **Clinical Cancer Research**, v 17, n.8, p.2538-2548, 2011.

APTE, R.N. et al. The involvement of IL-1 in tumorigenesis, tumor invasiveness, metastasis and tumor-host interactions. **Cancer Metastasis Ver**, v 25, p.387-408, 2006.

BALESTIERI, F.M.P. **Imunologia**. Barueri: Manole, 2006, 799p.

BALKWILL, F.R. e MANTOVANI, A. Cancer-related inflammation: common themes and therapeutic opportunities. **Seminars in Cancer Biology**, v 22, n.1, p.33-40, 2012.

BLACKBURN, G.L., et al. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. **JPEN**, v 1, p.11-22, 1977.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer – INCA. Bases do tratamento. In: Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço. Rio de Janeiro: INCA, 2008. Cap. 7; p.355.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer – INCA. Consenso Nacional de Nutrição Oncológica. Rio de Janeiro: INCA, 2009a. 126p

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer – INCA. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2009b. 98p.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer – INCA. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2011. 118p.

BRUNNING, R.R. et al. Precursor B lymphoblastic leukaemia/lymphoblastic lymphoma (Precursor B-cell acute lymphoblastic leukaemia). In: JAFFE, E.S. et al. **Pathology and Genetics of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues – World Health Organization Classification of Tumours**. IARC Press: Lyon, 2001. Cap. 5; p111.

BÚRIGO, T. et al. Ação do prebiótico sobre as proteínas de fase aguda de pacientes com neoplasia hematológica. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v 29, n2, p.130-135, 2007.

COLOTTA, F. et al. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. **Carcinogenesis**, v 30, n.7, p.1073-1081, 2009.

CORREA, B.S. et al. Cytokine profiles in acute myeloid leukemia patients at diagnosis: Survival is inversely correlated IF IL-6 and directly correlated with IL-10 levels. **Cytokine**, v 61, p.885-891, 2013.

COZZOLINO, F. et al. Interleukin 1 as an autocrine growth factor for acute myeloid leukemia cells. **Proc Natl Acad Sci USA**, v 86, p.2369-2373, 1989.

CUTAIT, R. e BUZAID, A.C. **Manual de Oncologia Clínica do Hospital Sírio Libanês**. 2ª Ed. Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso Editores, 2004. 420p.

DALGLEISH, A.G. e O'BYRNE, K. Inflammation and Cancer: The role of the immune response and angiogenesis. In: DALGLEISH, A.G.; HAEFNER, B.S. **The Link Between Inflammation and Cancer [electronic resource]: Wounds that do not heal**. Boston, MA: Springer Science Business Media, 2006. Cap. 1; p.1.

DEHGHANI, M. et al. Prognostic significance of T cell subsets in peripheral blood of B cell non-Hodgkin's lymphoma patients. **Med Oncol**, v 29, p.2364-2371, 2012.

ELSHABRAWY, S. et al. Evaluation of C-reactive protein as a probable factor for cancer diagnosis. **Life Science Journal**, v 9, n4, p.2796-2803, 2012.

ERSVAER, E. et al. Intensive chemotherapy for acute myeloid leukemia differentially affects circulating Tc1, Th1, Th17 and Treg cells. **BMC Immunology**, v 11, n.38, 2010.

FRISANCHO, A.R. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 34, p.2540-2545, 1981.

GUARDA, G. e SO, A. Regulation of inflammasome activity. **Immunology**, v 130, p.329-336, 2010.

HOWLADER, N. et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010*. **National Cancer Institute**. Bethesda, MD. Disponível em: <[http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2010/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/)>. Acesso em 30 mai. 2013.

ISSAZADEH-NAVIKAS S, TEIMER R, BOCKERMANN R. Influence of Dietary Components on Regulatory T Cells. **Molecular Medicine**, v 18, p.95-110, 2012.

JAFFE, E.S. et al. **World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues**. IACR Press: Lyon, 2001.

JAIN, S.; GAUTAM, V. e NASEEM, S. Acute-phase proteins: As diagnostic tool. **Journal of Pharmacy e Bioallied Sciences**, v 3, n1, p.118-127, 2011.

KELLY, M. Multiple Myeloma Articles: An overview of diagnosis and management. **European Group for Blood and Marrow Transplantation – Nurses group: NG Newsletter**, v 11, p.6-11, 2010.

KORNBLAU, S.M. et al. Recurrent expression signatures of cytokines and chemokines are present and are independently prognostic in acute

myelogenous leukemia and myelodysplasia. **Bood Journal**, v 116, n20, p.4251-4261, 2010.

LASKY, F. D. et al. Evaluation of a bromocresol purple method for the determination of albumin adapted to the DuPont aca discrete clinical analyzer. **Clinical Biochemistry**, v. 18, n. 5, p. 290-296, 1985.

LEDUE, T. B. et al Analytical evaluation of particle-enhanced immunonephelometric assays for C-reactive protein, serum amyloid A and mannose-binding protein in human serum. **Annals of Clinical Biochemistry**, v. 35, pt. 6, p.745-753, 1998.

LETILOVIC, T. et al. Differences in routine laboratory parameters related to cachexia between patients with hematological diseases and patients with solid tumors or heart failure – is there only onecachexia? **Nutrition Journal**, v 12, n6, 2013.

LIMA, K.V.G. e MAIO, R. Nutritional status, systemic inflammation and prognosis of patients with gastrointestinal câncer. **Nutricion Hospitalaria**, v 27, n3, p.707-714, 2012.

MANTOVANI, A. et al. Cancer-rekated Inflammation. **Nature**, v 454, n.24, p436-444, 2008.

MARUYAMA, T. et al. Distribution of Th17 cells and FoxP3(+) regulatory T cells in tumor-infiltrating lymphocytes, tumor-draining lymph nodes and peripheral blood lymphocytes in patients with gastric câncer. **Cancer Science**, v 101, n.9, p. 1947-1954, 2010.

MITELMAN, A.K. et al. Quantificação das citocinas séricas Th1/Th2 por citometria de fluxo no linfoma de Hodgkin clássico. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v 31, n.4, p.260-266, 2009.

MURUGAIYAN, G. e SAHA, B. Protumor vs Antitumor Functions of IL-17. **J Immunol**, v 183, p.4169-4175, 2009.

MUSCARITOLI, M. et al. Suporte Nutricional e Metabólico nas Neoplasias Malignas Hematológicas e Transplante de Células-tronco Hematopoéticas. In: GIBNEY, M.J. et al. **Nutrição Clínica**. 1ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007. Cap.14; p.208.



PEREIRA, J. et al. Papel da célula endotelial em neoplasias hematológicas. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v 30, n3, p223-228, 2008.

POLLOCK, R.E. et al. **Manual de Oncologia Clínica da UICC**. 8ª Ed. São Paulo: Fundação Oncocentro de São Paulo, 2006. 919p.

RAMBALDI, A. et al. Modulation of Cell Proliferation and Cytokine Production in Acute Myeloblastic Leukemia by Interleukin-1 Receptor Antagonist and Lack of its Expression by Leukemic Cells. **BLood**, v 78, n12, p.3248-3253, 1991.

RANZANI, O.T. et al. C-reactive protein/ albumin ratio predicts 90-day mortality of septic patients. **PLOS ONE**, v 8, n3, 2013. Acesso em 26/06/2013. Disponível em: <http://www.plosone.org/article/info%253Adoi%252F10.1371%252Fjournal.pone.0059321>.

ROITT, I.; BROSTOFF, J. e MALE, D. **Imunologia**. 6ª edição. Barueri: Manole, 2003. 482 p.

RUBIN, E.; RUBIN, R.; AARONSON, S. Neoplasia. In: RUBIN, E. et al. **Patologia: bases clínicopatológicas da medicina**. 4ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. Cap. 5; p.169.

SANTA CATARINA. Secretaria de Estado da Saúde. Informativo Epidemiológico “Barriga Verde”. Florianópolis:DIVE/SC., 2013. Ano XI – nº01.

SCHWARTING, R. et al. Hematopatologia. In: RUBIN, E. et al. **Patologia: bases clínicopatológicas da medicina**. 4ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. Cap. 20; p.1037.

SERUGA, B. et al. Cytokines and their relationship to the symptoms and outcome of câncer. **Nature Reviews Cancer**, v 8, n.11, p. 887-899, 2008.

SILVA, R.O.P. et al. Mieloma Múltiplo: características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico e estudo prognóstico. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v 31, n.2, p.63-68, 2009.

SWERDLOW S.H. et al. **WHO Classification of Tumor of Haematopoeitic and Lymphoid Tissues**. 4ª edição. Lyon: IARC, 2008.

TUREDİ, A.; DEMİR, C. e DİLEK, I. Assessment of malnutrition in adult acute leukemia cases. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v 11, p.703-707, 2010.

VARDIMAN, J.W.; HARRIS, N.L.; BRUNNING, R.D. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. **Blood**, v 100, n.7, p.2292-2302, 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Technical Report, n°. 854. **Physical Status: The use and interpretation of antropometry**. Geneva, Switzerland: WHO, 1995.

\_\_\_\_\_. **World Cancer Report 2008**. International Agency for Research on Cancer. Lyon, France: IARC, 2008.

\_\_\_\_\_. **BMI-for-age (5-19 years)**. WHO Reference 2007. Disponível em: <[http://www.who.int/growthref/who2007\\_bmi\\_for\\_age/en/index.html](http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/index.html)>. Acesso em: 10 set. 2012.

\_\_\_\_\_. **BMI classification**. Geneva, Switzerland: WHO, 2008. Disponível em: <[http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html)>. Acesso em: 02 mai. 2012.

WU et al. Increased frequencies of T helper type 17 cells in the peripheral blood of patients with acute myeloid leukaemia. **Clin Exp Immunol**. v 158, n.2, p.199-204, 2009.

YANG, S. et al. Foxp3<sup>+</sup>IL-17<sup>+</sup> T cells promote development of cancer-initiating cells in colorectal cancer. **J Leukoc Biol**, v 89, p.1-7, 2011.

YILDIRIM, R. et al. The Levels of Serum C-Reactive Protein, Beta 2 Microglobulin, Ferritin, Lactate Dehydrogenase and Some Specific Proteins in Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma Before and After Treatment. **The Eurasian Journal of Medicine**, v 41, p.165-168, 2009.

## APÊNDICES

### Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

A Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), através do professor em caráter de dedicação exclusiva Erasmo Benício Santos de Moraes Trindade e colaboradores estão desenvolvendo, com a parceria entre a Universidade Federal de Santa Catarina e o Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago uma pesquisa intitulada: **AValiação DA PROPORÇÃO LINFOCITÁRIA E MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM INDIVÍDUOS COM NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS EM TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO SUPLEMENTADOS COM ÓLEO DE PEIXE.**

A pesquisa acontecerá no Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago localizado no Campus Universitário, bairro Trindade no município de Florianópolis, estado de Santa Catarina. Serão convidados a participar indivíduos com diagnóstico de neoplasias hematológicas, que estejam com indicação de iniciar tratamento quimioterápico na referida instituição hospitalar. Participarão indivíduos de ambos os sexos com idade igual ou superior a 16 anos, que não façam uso de nutrição enteral via sonda ou ostomia e não se encontrem em tratamento paliativo.

O objetivo do presente estudo é: Avaliar a proporção linfocitária, marcadores inflamatórios e o perfil lipídico celular de indivíduos oncológicos antes e após suplementação de 2 g/dia de óleo de peixe. Para avaliação dos sujeitos elegíveis será necessário aferição de: peso, estatura, circunferência do braço e dobra cutânea tricípital; além de coleta de amostra de sangue para avaliação bioquímica laboratorial e de informações sobre seu consumo alimentar. Os pacientes serão distribuídos em dois grupos (GS e GNS), sendo que os pacientes do GS serão orientados a ingerir suplemento nutricional de óleo de peixe, na quantidade de 2,0 gramas por dia, sendo 450mg de ácidos graxos poliinsaturados da família omega-3 [360mg de ácido eicosapentaenóico (EPA) e 240mg de ácido docosahexaenóico (DHA)] durante nove semanas. Todas as avaliações serão realizadas no momento do aceite em participar da pesquisa e após nove semanas.

O estudo não prevê risco, uma vez que os procedimentos de avaliação nutricional não são invasivos, a suplementação de ácidos graxos

Omega-3 de cadeia longa não apresenta risco e o exame laboratorial faz parte da rotina do processo de avaliação da terapêutica.

O estudo não prevê custos aos sujeitos. Uma vez que os procedimentos serão realizados na própria instituição onde realizam tratamento da enfermidade e as cápsulas (para quem fizer uso) serão fornecidas pelo pesquisador.

Os indivíduos que aceitarem a participar da pesquisa têm liberdade de desistir ou interromper a sua participação na pesquisa no momento que desejar, sem nenhum ônus para o mesmo.

Os indivíduos serão avaliados apenas por profissionais (médicos, nutricionistas, enfermeiros) devidamente treinados e vinculados as instituições parceiras. Haverá contatos telefônicos com os pacientes uma vez por semana, a fim de acompanhar as variáveis do período.

Este estudo justifica-se, pois se acredita que estratégias terapêuticas para atenuar a resposta inflamatória aguda exacerbada sejam elas medicamentosas ou nutricionais, devem ser exploradas na tentativa de melhora da saúde e qualidade de vida de pacientes com câncer.

Se você estiver de acordo em participar do estudo, garantimos que as informações fornecidas serão confidenciais e só serão utilizadas neste trabalho com a finalidade de gerar conhecimento em saúde.

Se você tiver alguma dúvida em relação ao estudo ou não quiser mais fazer parte do mesmo, pode entrar em contato com o pesquisador responsável: Erasmo Benício Santos de Moraes Trindade pelo telefone: (48) 96156587 ou (48) 96028107 ou e-mail: [erasmotrindade@ccs.ufsc.br](mailto:erasmotrindade@ccs.ufsc.br).

Eu,.....  
portador do RG: ..... Fone para  
contato:..... fui esclarecido sobre a pesquisa:

**AVALIAÇÃO DA PROPORÇÃO LINFOCITÁRIA E  
MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM INDIVÍDUOS COM  
NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS EM TRATAMENTO  
QUIMIOTERÁPICO SUPLEMENTADOS COM ÓLEO DE PEIXE e**  
concordo que estes dados sejam utilizados na realização da mesma.

---

participante da pesquisa

---

Erasmo Benício Santos de Moraes Trindade  
pesquisador principal

Florianópolis, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_.

## Apêndice B – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa – Seres Humanos

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SANTA CATARINA - UFSC



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Suplementação oral com óleo de peixe e seus efeitos sobre concentração de citocinas e proporção de populações linfocitárias no sangue periférico de pacientes com neoplasias hematológicas malignas em tratamento quimioterápico

**Pesquisador:** Everson Araujo Nunes

**Área Temática:** Área 9. A critério do CEP.

**Versão:** 2

**CAAE:** 03194212.2.0000.0121

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de Santa Catarina

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 120.066

**Data da Relatoria:** 08/10/2012

#### Apresentação do Projeto:

Este é um estudo denominado pelos pesquisadores como de fase 1/2 e que pretende avaliar o uso de suplementação nutricional de óleo de peixe na dieta de pacientes com doenças hematológicas malignas atendidos no Hospital universitário/UFSC sua contribuição para a melhora do processo de adoecimento.

#### Objetivo da Pesquisa:

Avaliar status inflamatório nutricional através de citocinas plasmáticas (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ ) e variação nas populações de linfócitos Th1, Th2, Th 17, Treg e T FoxP3+IL-17A+ de indivíduos adultos com neoplasias hematológicas em tratamento quimioterápico antes e após suplementação ou não com óleo de peixe.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Para os pesquisadores Não existem riscos conhecidos do protocolo proposto. Estudos anteriores envolvendo integrantes do grupo de pesquisa já efetuaram protocolo similar onde existiam. Contudo, não se pode retirar a hipótese do óleo causar algum tipo de desconforto (ex: náusea), visto que os indivíduos estarão em quimioterapia e terão que ingerir cápsulas.

Os potenciais benefícios estão nas possíveis ações imunomodulatórias dos ácidos graxos existentes no óleo de peixe. Estas ações podem fazer com que o estado nutricional seja menos afetado pelo tratamento

**Endereço:** Campus Universitário Reitor João David Ferreira Lima  
**Bairro:** Trindade **CEP:** 88.040-900  
**UF:** SC **Município:** FLORIANOPOLIS  
**Telefone:** (48)3721-9206 **Fax:** (48)3721-9696 **E-mail:** cep@reitoria.ufsc.br

quimioterápico, o que pode diretamente melhorar o curso das diversas abordagens contra a doença

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

É uma pesquisa bem estruturada, com descrição detalhada dos procedimentos para coleta de dados em todos os aspectos do projeto. Apresenta uma relevância científica inegável por tentar melhorar a qualidade de vida dos pacientes com doença hematológica maligna do ponto de vista nutricional e de desenvolvimento de competência do organismo para melhora do adoecimento

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os pesquisadores apresentaram toda a documentação de acordo com o solicitado, incluindo a revisão da linguagem utilizada no TCLE, tornando-a mais apropriadamente para o entendimento de pessoas não vinculadas a área da saúde.

**Recomendações:**

sem recomendações.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprovado

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Sim

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O presente projeto, seguiu nesta data para análise da CONEP e só tem o seu início autorizado após a aprovação pela mesma.

FLORIANOPOLIS, 10 de Outubro de 2012

---

Assinador por:  
Washington Portela de Souza  
(Coordenador)

**Endereço:** Campus Universitário Reitor João David Ferreira Lima  
**Bairro:** Trindade **CEP:** 88.040-900  
**UF:** SC **Município:** FLORIANOPOLIS  
**Telefone:** (48)3721-9206 **Fax:** (48)3721-9696 **E-mail:** cep@reitoria.ufsc.br

**Apêndice C – Formulário para Coleta de Dados****I – IDENTIFICAÇÃO**

Nº prontuário HU \_\_\_\_\_ Nº identificação na pesquisa: \_\_\_\_\_

Suplementação: Sim \_\_\_ Não\_\_\_

Nome:		
Sexo:	Data de nascimento:	Cor da pele:
Telefones:		
E-mail:		
Procedência/Endereço		

Diagnóstico/Localização:  
\_\_\_\_\_Estadiamento:  
\_\_\_\_\_Comorbidades/ Doenças prévias:  
\_\_\_\_\_Protocolo QT:  
\_\_\_\_\_Outros fármacos utilizados:  
\_\_\_\_\_

**II – AVALIAÇÃO SUBJETIVA (T0):***De 0 a 10 como se sente em relação a:*

<input type="checkbox"/> Disfagia/Odinofagia	<input type="checkbox"/> Perda apetite/anorexia	<input type="checkbox"/> Edema
<input type="checkbox"/> Boca seca	<input type="checkbox"/> Aumento apetite	<input type="checkbox"/> Distensão abdominal
<input type="checkbox"/> Dific. mastigação	<input type="checkbox"/> Náuseas	<input type="checkbox"/> Dor abdominal
<input type="checkbox"/> Mucosite	<input type="checkbox"/> Vômito	<input type="checkbox"/> Diarréia
<input type="checkbox"/> Pirose (queimação)	<input type="checkbox"/> Alteração paladar	<input type="checkbox"/> Constipação
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*Capacidade funcional física (+ de duas semanas):*

<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Abaixo do normal	<input type="checkbox"/> Acamado
---------------------------------	---	----------------------------------

**III – AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA (T0):**

Altura:	P. Atual:	IMC:
Classificação IMC:		
P. Usual:	%PP:	Tempo PP:
Classificação Perda de Peso:		
CB:	CB%:	Classificação CB%:
DCT:	DCT%:	Classificação DCT%:
CMB:	CMB%:	Classificação CMB:



**IV – AVALIAÇÃO SUBJETIVA (T1):***De 0 a 10 como se sente em relação a:*

<input type="checkbox"/> Disfagia/Odinofagia	<input type="checkbox"/> Perda apetite/anorexia	<input type="checkbox"/> Edema
<input type="checkbox"/> Boca seca	<input type="checkbox"/> Aumento apetite	<input type="checkbox"/> Distensão abdominal
<input type="checkbox"/> Dific. mastigação	<input type="checkbox"/> Náuseas	<input type="checkbox"/> Dor abdominal
<input type="checkbox"/> Mucosite	<input type="checkbox"/> Vômito	<input type="checkbox"/> Diarréia
<input type="checkbox"/> Pirose (queimação)	<input type="checkbox"/> Alteração paladar	<input type="checkbox"/> Constipação
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*Capacidade funcional física (+ de duas semanas):*

<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Abaixo do normal	<input type="checkbox"/> Acamado
---------------------------------	---	----------------------------------

**V – AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA (T1):**

Altura:	P. Atual:	IMC:
Classificação IMC:		
P. Usual:	%PP:	Tempo PP:
Classificação Perda de Peso:		
CB:	CB%:	Classificação CB%:
DCT:	DCT%:	Classificação DCT%:
CMB:	CMB%:	Classificação CMB:

**Apêndice D – Nota de Imprensa****Pacientes com neoplasias hematológicas apresentam processo inflamatório mediado pelas células Th1**

Estudo desenvolvido no Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) pela mestranda Dayanne da Silva Borges, sob a orientação do Prof. Dr. Erasmo Benício Santos de Moraes Trindade, financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), assim como pelo Programa de Pós-Graduação em Nutrição/UFSC e pelo Programa de Bolsas Demanda Social / Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), mostrou que há maior proporção de células Th1 em relação às células Th2 em indivíduos com neoplasias hematológicas. Adicionalmente, encontrou-se uma menor relação  $CD4^+/CD8^+$  entre os indivíduos com linfomas, mostrando uma maior proporção de células T  $CD8^+$  nesta população. Ainda foi observado que os valores de proteína C reativa apresentaram-se elevados, enquanto que para a albumina houve uma discreta redução.

O estudo foi realizado entre o período de Novembro/12 a Abril/13, com pacientes com diagnóstico de leucemias e linfomas, atendidos no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC). Participaram da pesquisa 16 indivíduos, de ambos os sexos, com idade mediana de 47 anos. A realização da pesquisa contou com o apoio da equipe multidisciplinar do setor de Oncohematologia do HU-UFSC, além do Laboratório de Investigação de Doenças Crônicas (LIDoC) do Departamento de Fisiologia da UFSC, Laboratório Multiusuário de Estudos em Biologia (LAMEB)-I/ do Departamento de Ciências Biológicas da UFSC, e Laboratório de Hematologia do Setor de Análises Clínicas do HU-UFSC.

Conforme descrito na literatura científica, as neoplasias hematológicas são aquelas originárias de células da linhagem hematopoéticas (leucemias) e do sistema imunitário (mieloma e linfomas). Nas leucemias agudas ocorre alteração maligna na fase inicial do precursor hematopoietico, com manutenção da proliferação, porém com interrupção no processo de diferenciação, resultando em um acúmulo das células mielóides ou linfóides imaturas, que irão substituir a medula óssea normal, levando a redução na produção de hemácias, leucócitos e plaquetas. Quando o desenvolvimento neoplásico ocorre em precursores hematopoieticos maduros, dá-se o nome de leucemias crônicas. Os linfomas malignos surgem a partir de proliferações clonais descontroladas dos

linfócitos T e B, constituindo um grupo altamente diversificado de neoplasias. Outra doença neoplásica hematológica, caracterizada pelo acúmulo de células B maduras na medula óssea e superprodução de imunoglobulinas anormais, é conhecida como mieloma múltiplo. O desenvolvimento destas neoplasias desencadeia o processo inflamatório, que por sua vez, tem ações divergentes sobre o processo neoplásico. Enquanto uma população de células T pode apresentar atividade antitumoral, outra população pode influenciar positivamente a atividade pró-tumoral.

A predominância das células Th1 observado nestes pacientes sugere uma resposta inflamatória favorável ao indivíduo no combate à neoplasia.