

Vânia Cristina Lamônica Garcia

ESTADO NUTRICIONAL E NÍVEIS PLASMÁTICOS DE TAURINA E SEUS PRECURSORES EM PACIENTES PORTADORES DE NEOPLASIAS MALIGNAS DE ESÔFAGO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Bases Gerais da Cirurgia, Área de: Agressão, Reparação, Regeneração e Transplante de Tecidos e de Órgãos, da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista UNESP, para obtenção do título de Mestre.

Orientadora:
Profa. Dra. Maria Aparecida Arruda Coelho Henry

Co-Orientador:
Prof. Dr. Roberto Carlos Burini

Botucatu - SP

2006

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO
DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: Selma Maria de Jesus

Garcia, Vânia Cristina Lamônica.

Estado nutricional e níveis plasmáticos de taurina e seus precursores em pacientes portadores de neoplasias malignas de esôfago / Vânia Cristina Lamônica Garcia. – 2006.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu, 2006.

Orientadora: Maria Aparecida Arruda Coelho Henry

Co-Orientador: Roberto Carlos Burini

Assunto CAPES: 40102068

1. Esôfago - Câncer - Cirurgia 2. Esôfago - Câncer - Aspectos nutricionais

CDD 616.992632

Palavras-chave: Aminoácidos sulfurados; Avaliação nutricional; Câncer de esôfago; Metabolismo; Taurina

Dedicatória

Aos meus pais **Attílio** e **Luzia**, pelo amor e apoio incondicionais.

Ao meu filho **Mateus**, luz de minha vida, pela paciência e compreensão durante minha ausência no desenvolvimento deste trabalho.

Ao meu marido **José**, pelo estímulo constante.

Agradecimentos Especiais

À Profa. Titular Dra. **Maria Aparecida Coelho de Arruda Henry**, exemplo de conduta científica e seriedade, meus agradecimentos pela dedicação, orientação constante e segura fundamentais para a conclusão deste trabalho.

Ao Prof. Titular Dr. **Roberto Carlos Burini**, competência e profissionalismo exemplares, minha eterna gratidão pela decisiva colaboração, amizade constante, pelo estímulo e pela paciência nas diferentes fases deste trabalho.

Foi uma honra e um privilégio contar com suas orientações.

Agradecimentos

À Profa. Dra. **Lídia Raquel de Carvalho**, pela atenção e assessoria na elaboração da análise estatística.

À biomédica **Maria Dorotéia Borges dos Santos**, pela colaboração nas análises pelo HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*).

Aos biomédicos **Fernando Moreto** e **Marllen Queiroz Januário**, pelo auxílio e pela confecção do preparo das amostras e dosagens dos aminoácidos.

Ao **CeMENutri (Centro de Metabolismo em Exercício e Nutrição)**, por ter criado condições técnicas para as dosagens realizadas.

Às funcionárias da enfermaria de gastrocirurgia **Conceição Emília Thomaz Dias**, pela colaboração na coleta de sangue dos pacientes, e **Ariane Cristina de Paula**, pelo agendamento dos pacientes.

Às bibliotecárias **Luciana Pizzani** e **Selma Maria de Jesus**, pelo auxílio na confecção das referências bibliográficas e ficha catalográfica.

À nutricionista **Flávia Andréia Marin**, exemplo de determinação, pela amizade, pelo estímulo e apoio fundamentais em todos os momentos.

A todos os funcionários da **Seção de Pós-graduação**, do **Departamento de Cirurgia e Ortopedia** e da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, pela acolhida e convivência harmoniosa durante esses anos.

Ao **Programa de Pós-graduação em Bases Gerais da Cirurgia** da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, pelos ensinamentos ao longo do curso os quais muito contribuíram para minha formação acadêmica.

Sumária

Lista de Abreviaturas _____	11
Lista de Figuras _____	14
Lista de Quadros _____	16
Lista de Tabelas _____	18
RESUMO _____	21
ABSTRACT _____	23
INTRODUÇÃO	25
REVISÃO DA LITERATURA	27
Taurina	28
Câncer de esôfago	39
OBJETIVOS	43
CASUÍSTICA E MÉTODOS	45
Casuística	46
Métodos	47
Análise estatística	54
RESULTADOS	55
Características demográficas	56
Avaliação do estado nutricional	60
Avaliação das dosagens plasmáticas de taurina, cisteína, homocisteína	68
Comparação entre os grupos	69
Correlação entre a taurina e as demais variáveis	72
DISCUSSÃO	75
Considerações finais	90
CONCLUSÕES	91
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	93
APÊNDICES	103

Lista de Abreviaturas

ACTH:	Hormônio adenocorticotrófico
AMPc:	Adenosina-mono-fosfato cíclico
AP1:	Fator de transcrição Ativador de Proteína 1
ATP:	Adenosina-trifosfato
Ca ⁺⁺ :	Cálcio
G1:	Grupo de estudo
G2:	Grupo controle
CB:	Circunferência do braço
Cl ⁻ :	Cloro
CMB:	Circunferência muscular do braço
CSAD:	Ácido cisteinosulfínico descarboxilase
CTL:	Contagem total de linfócitos
DCB:	Dobra cutânea bicipital
DCSE:	Dobra cutânea subescapular
DCSI:	Dobra cutânea suprailíaca
DCT:	Dobra cutânea triceptal
et al:	Colaboradores
GABA:	Gama-amino-butírico
%GC:	Porcentagem de gordura corporal
γ-GT:	Gama-glutamil transferase
H ₂ O ₂ :	Hidroperóxido
Hb:	Hemoglobina
HOCl ⁻ :	Ácido hipocloroso
HPLC:	High Performance Liquid Chromatography
Ht:	Hematócrito
ICC:	Insuficiência cardíaca congestiva
IL1:	Interleucina 1
IL1β:	Interleucina 1 beta
IL2:	Interleucina 2
IL6:	Interleucina 6
IL8:	Interleucina 8
IL10:	Interleucina 10
IMC:	Índice de massa corporal
K ⁺ :	Potássio

Leu:	Leucócitos
Lin:	Linfócitos
MPO:	Mieloperoxidase
Na ⁺ :	Sódio
Neu:	Neutrófilos
NF-kB:	Fator nuclear-kappa B
NO:	Óxido nítrico
%PP:	Porcentagem de perda de peso
RDA:	Recommended Daily Allowance
SUS:	Sistema Único de Saúde
TauCl:	Taurocloramina
TGO/AST:	Aspartato amino transferase
TGP/ALT:	Alanina amino transferase
TNF:	Fator de necrose tumoral
TNF α :	Fator de necrose tumoral alfa
TNM:	Classificação de tumores malignos
UICC:	União Internacional Contra o Câncer

Lista de Figuras

Figura 1: Correlação entre as concentrações da **taurina** plasmática com a sobrevivência dos pacientes 74

Figura 2: Correlação entre as **concentrações** da taurina plasmática com a CTL dos pacientes 74

Lista de Quadros

Quadro 1:	Incidência de desnutrição em pacientes com neoplasia maligna gastrointestinal	40
Quadro 2:	Classificação TNM para tumores malignos da União Internacional Contra o Câncer (UICC-1987)	47
Quadro 3:	Classificação do índice de massa corporal segundo a WHO (1995, 1997)	49
Quadro 4:	Valores de referência adotados para o hemograma pelo Laboratório de Hematologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP	51
Quadro 5:	Valores de referência adotados para as dosagens bioquímicas pelo Laboratório de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, e III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias (2001)	52
Quadro 6:	Classificação dos níveis de albumina plasmática, segundo Augusto et al. (1988)	52

Lista de Tabelas

Tabela 1:	Caracterização demográfica do grupo de estudo e do grupo controle	56
Tabela 2:	Freqüência da localização do tumor no esôfago do grupo de estudo	57
Tabela 3:	Freqüência da variação histológica no grupo de estudo	57
Tabela 4:	Estadiamento do tumor no grupo de estudo de acordo com a classificação TNM-UICC1987	58
Tabela 5:	Tipos de intervenções terapêuticas realizadas após o diagnóstico e estadiamento de câncer de esôfago no grupo de estudo	58
Tabela 6:	Relação dos pacientes conforme o período de sobrevivência após o diagnóstico de câncer de esôfago	59
Tabela 7:	Número e porcentagem dos pacientes conforme sobrevivência	59
Tabela 8:	Avaliação do estado nutricional do grupo de estudo de acordo com a antropometria	61
Tabela 9:	Avaliação do estado nutricional do grupo de estudo de acordo com as variáveis hematimétricas	63
Tabela 10:	Avaliação do estado nutricional do grupo de estudo de acordo com as variáveis bioquímicas	64
Tabela 11:	Avaliação do estado nutricional do grupo controle de acordo com a antropometria	65
Tabela 12:	Avaliação do estado nutricional do grupo controle de acordo com os dados hematimétricos e bioquímicos	67
Tabela 13:	Valores das dosagens plasmáticas de taurina, cisteína e homocisteína do grupo de estudo	68
Tabela 14:	Valores das dosagens plasmáticas de taurina, cisteína e homocisteína do grupo controle	69

Tabela 15: Comparação entre as médias e desvios-padrão dos parâmetros antropométricos entre o grupo de estudo e o grupo controle	70
Tabela 16: Comparação entre as médias e desvios-padrão e seus respectivos valores de p das dosagens hematimétricas (CTL, hemoglobina, hematócrito) e bioquímicas (glicemia, colesterol total, HDL, LDL, triglicerídio) entre o grupo de estudo e o grupo controle	70
Tabela 17: Comparação entre as médias e desvios-padrão e seus respectivos valores de p das dosagens bioquímicas (albumina e transaminases) entre o grupo de estudo e o grupo controle ..	71
Tabela 18: Comparação entre as médias e desvios-padrão das concentrações plasmáticas de taurina, cisteína e homocisteína entre o grupo de estudo e o grupo controle	71
Tabela 19: Média e desvio-padrão referentes à taurina segundo sobrevida (em meses) dos pacientes	72
Tabela 20: Correlação de <i>Pearson</i> e valores de r e p referentes à taurina plasmática e as variáveis antropométricas IMC, %GC, %PP no grupo de estudo	72
Tabela 21: Correlação de <i>Pearson</i> e valores de r e p referentes à taurina plasmática e as dosagens sanguíneas de hemoglobina, hematócrito, CTL, albumina, glicemia e transaminases (TGP e TGP) no grupo de estudo	73
Tabela 22: Correlação de <i>Pearson</i> e valores de r e p referentes à taurina plasmática e as dosagens sanguíneas de γ -GT, colesterol total, HDL, LDL, triglicerídio no grupo de estudo	73

Resuma

O paciente com câncer de esôfago tem a desnutrição protéico-energética como principal fator de risco. A taurina é um composto sulfurado que participa de funções fisiológicas importantes, como a manutenção do sistema de defesa do organismo. O objetivo deste trabalho foi estudar o metabolismo da taurina e seus precursores e a associação destes, com os indicadores nutricionais de pacientes com câncer de esôfago. Para tanto, realizou-se estudo prospectivo com corte vertical e grupo controle, em 18 pacientes (43-73 anos) portadores de neoplasia maligna de esôfago, e 20 voluntários (27-65 anos) controles saudáveis. Em todos foram realizadas dosagens plasmáticas de taurina, cisteína e homocisteína e avaliação do estado nutricional antropométrico e bioquímico. Paralelamente, foram coletados dados referentes à história e ao diagnóstico clínico e período de sobrevivência dos pacientes. Os dados foram analisados por meio do teste *t de Student* e correlação de *Pearson*. O câncer de esôfago foi mais predominante no sexo masculino e na raça branca. Houve maior frequência do carcinoma epino celular e localização no terço superior. A maioria dos pacientes, no momento do diagnóstico, apresentou estágio avançado da doença (estadio IV). A perda de peso nos pacientes foi de 14,9%, entretanto, variáveis CMB e %GC não apresentaram diferença estatística com o controle. Adicionalmente, no grupo de estudo, foram observadas hipoalbuminemia e elevação da PCR (55,5% e 50% dos pacientes, respectivamente). Os níveis de Hb, Ht, Colesterol total, HDL e cisteína foram menores, e os de TGO, TGP, taurina e homocisteína maiores significativamente do que o grupo controle ($p < 0,05$). A taurina se correlacionou positivamente com CTL ($r = 0,49$ e $p = 0,03$) e a sobrevida ($r = 0,71$ $p = 0,001$) dos pacientes. Esses resultados mostram os níveis de taurina como possível indicador da resposta desses pacientes à sobrevivência ao tumor em presença de desnutrição protéico-energética com hipoalbuminemia.

Palavras-chave: Aminoácidos sulfurados. Avaliação nutricional. Câncer de esôfago. Metabolismo. Taurina.

Abstract

The main risk factor of the esophagus' cancer patient is protein-energetic malnourishment. Taurine is a sulphur-containing amino acid which takes part in important physiological functions such as organic defense system maintenance. The objective of this work was to study the metabolism of taurine and its precursors and their association with nutritional indicators in patients with esophagus cancer whose main risk factor is protein-energy undernutrition. This was a prospective study with a vertical cut and control group with 18 malignant esophageal neoplasia patients (43-73yrs) and 20 healthy volunteers (27-65yrs). All individuals were scrutinized with respect to their plasma levels of taurine, cysteine, and homocysteine and underwent nutritional, anthropometrical, and biomedical state evaluation. Also data were collected on patient history, clinical diagnosis, and survival time. Data were analyzed by *Student t* and *Pearson Correlation* tests. Esophagus cancer was more predominant in white males. Squamous cell carcinoma and superior third location were frequent. Most patients were in the advanced stage when diagnosed (Stage IV). Patient weight loss was 14.9%, however, AMC and %BF were not statistically different to controls. Additionally hypoalbuminemia and elevated PCR (in 55.5% & 50% of patients, respectively). Hb, Ht, total cholesterol, HDL, and cysteine were significantly lower, and GOT, GPT, taurine, and homocysteine significantly higher than controls ($p < 0.05$). Taurine positively correlated with CTL ($r = 0.49$ & $p = 0.03$) and patient survival ($r = 0.71$ $p = 0.001$). These results show taurine level is a possible indicator of survival response to tumour with protein-energy undernutrition and hypoalbuminemia.

Keywords: Sulphurated amino acids. Nutritional evaluation. Cancer of the esophagus. Metabolism. Taurine.

Introdução

A taurina é um aminoácido livre, abundante no meio intracelular, proveniente do metabolismo da metionina, sendo indispensável para gatos e condicionalmente indispensável em humanos. Isso porque seus níveis plasmáticos diminuem em determinadas situações de estresse metabólico como sepse, traumas e cirurgias. Interessantemente, esse aminoácido não é incorporado as proteínas por não ter o mRNA específico (Schuller-Levis & Park, 2003).

Devido à capacidade de síntese desse aminoácido, por derivação da metionina e cisteína, ainda não foi estabelecido RDA (*Recommended Daily Allowance*) para humanos. A taurina está presente no leite materno e nos produtos de origem animal, principalmente em peixes e frutos do mar e algumas algas. Ela não ocorre em alimentos de origem vegetal. A cocção não tem efeito adverso sobre os teores de taurina nos alimentos (Hansen, 2001).

Suas funções principais são osmorregulação, modulação do cálcio iônico, detoxificação dos ácidos biliares, desenvolvimento do sistema nervoso central e da retina, neurotransmissor inibitório, estabilização da membrana plasmática, imunomodulação e atividade antioxidante (Paauw & Davis, 1994; Shaffer et al., 2000; Schuller-Levis & Park, 2003).

O câncer de esôfago é uma doença cuja desnutrição protéico-energética constitui o principal fator de risco, devido à diminuição da ingestão de alimentos e às alterações metabólicas promovidas pelo crescimento tumoral. Essa doença é mais freqüente em pessoas do sexo masculino, com idade acima de 50 anos, e está intimamente relacionada ao consumo excessivo de álcool e tabaco (Zilberstein et al., 1994; Waitzberg, 2000), ambos promotores de radicais pró-oxidantes no organismo.

Por ser doença de prognóstico desfavorável, com severas implicações metabólico-nutricionais, é de grande importância entender sua patogênese e desenvolver estratégias para prevenção e melhoria da sobrevivência de pacientes portadores desse mal.

Assim, a associação entre os níveis de taurina e seus precursores plasmáticos, com os indicadores do estado nutricional e indicadores bioquímicos de pacientes com câncer de esôfago, favorece a compreensão sobre a importância do metabolismo sulfurado nesses pacientes, com a preocupação de estabelecer diretrizes mais adequadas para terapias nutricionais futuras.

Revisão da Literatura

TAURINA

Histórico e Características Químicas

A taurina recebeu esse nome porque foi isolada, primeiramente, da bile de touro (*Bos Taurus*), em 1827, por Tiedmann e Gmelin (Huxtable, 1992; Stapleton et al., 1998a). É um aminoácido (2-acidoaminoetane sulfônico) que possui características singulares em comparação com outros aminoácidos plasmáticos. Por não ter o mRNA específico, não é incorporada às proteínas e, portanto, seus níveis plasmáticos não estão associados ao *turnover* protéico (Chiarla et al., 2000a). Não é encontrada em células vegetais, exceto em algumas algas (Hansen, 2001). Possui grupo amino no carbono beta (β) e não no alfa (α) como o usual e apresenta o grupo sulfônico (SO_3H) em substituição ao grupo carboxila (COOH). Por isso, tem comportamento mais ácido que os outros aminoácidos (Hayes & Sturman, 1981; Redmond et al., 1998), o que lhe confere caráter anfótero (comportando-se tanto como ânion quanto como cátion) em pH fisiológico, além de alta hidrossolubilidade e baixa lipossolubilidade (Huxtable, 1992).

Importância Biológica

A taurina é o aminoácido livre mais abundante no compartimento intracelular (Grimm & Kraus, 2001) e nas células epiteliais do intestino (O'Flaherty et al., 1997b). Ela participa de várias funções orgânicas, como osmolaridade celular, permeabilidade da membrana celular, detoxificação, antioxidante e neurotransmissão.

Osmolaridade Celular

Pelo fato de ser transportada por sistema único para os β -aminoácidos, a taurina é um ótimo osmorregulador biológico. Esse sistema é Na^+ -dependente (responsivo às mudanças iônicas) e sensível a outras substâncias osmóticas como glicose (Huxtable, 1992). Devido à sua natureza lipofóbica, possui habilidade para manter o gradiente de concentração elevado entre os espaços intra e extracelulares, poupando aminoácidos, metabolicamente mais importantes (Shaffer et al., 2000; Pasantés-Morales et al., 2002).

Ela participa do processo fisiológico conhecido como Regulação das Mudanças de Volume, em que: a diminuição de volume é caracterizada pelo aumento na condução de Cl^- e efluxo de K^+ por canais específicos de onde sai também a taurina. No aumento de volume característico após insulto hiperosmótico, a célula acumula K^+ , Na^+ e Cl^- . O acúmulo crônico desses íons poderia interferir em importantes interações iônicas. Assim, a célula inverte o acúmulo desses osmolitos inorgânicos pela absorção de osmolitos orgânicos, entre eles a taurina (Shaffer et al., 2000). Há proposta de que a taurina pertença ao grupo chamado de osmolitos “idiogênicos”, termo usado para descrever os compostos que desenvolvem papel crucial na resposta adaptativa do cérebro às mudanças de volume celular diante de hipo-hipernatremias graves (Pasantes-Morales et al., 1998).

Em células nervosas (astrócitos, neurônios em cultura, cérebro) e células da retina submetidas ao insulto hiposmótico, a liberação de taurina atinge o pico em um a dois minutos, seguindo-se uma fase de liberação mais lenta. Nessas condições (meio hiposmótico), mais de 80% do *pool* intracelular desse aminoácido é liberado. Em condições hiperosmóticas, as altas concentrações de taurina parecem ser resultado de maior atividade do carreador (Na^+ -dependente). Todavia, essa maior concentração não parece ocorrer em virtude da velocidade alterada, mas, sim, da maior quantidade de carreadores disponibilizados (Huxtable, 1992).

Modulação do Ca^{++} (Estabilidade da membrana)

Nas biomembranas, o colesterol e as proteínas coexistem na bicamada de fosfolipídios, os quais se movem de um lado para outro da membrana. Como circundam os canais de Ca^{++} e as enzimas presentes nas membranas, ambos têm suas funções influenciadas pela dinâmica desses fosfolipídios (Nakashima et al., 1996). O Ca^{++} está mais ligado aos fosfolipídios acídicos de fosfatidilserina e fosfatidilinositol, enquanto a taurina está ligada aos fosfolipídios neutros da membrana. Ela tem efeito cooperativo negativo sobre a ligação Ca^{++} -fosfatidilserina. Essa ação ocorre na ausência de Na^+ . Entretanto, o efeito negativo da taurina sobre a ligação Ca^{++} -fosfatidilserina é minimizado pela elevação do Ca^{++} ou Na^+ no meio. Por outro lado, essa ação inibidora do Na^+ pode ser neutralizada pelo adenosina-trifosfato (ATP) (Huxtable, 1992; Nakashima et al., 1996; Shaffer et al., 2000).

Há consideráveis evidências de que a taurina modula muitos processos dependentes de Ca^{++} . No coração, ela é positivamente inotrópica em concentrações subfisiológicas de Ca^{++} e negativamente inotrópica em concentrações supra-fisiológicas de Ca^{++} . Assim, a taurina oferece proteção contra o excesso de Ca^{++} e suas conseqüências, como a cardiomiopatia e arritmias. De modo análogo, a taurina antagoniza o efeito inotrópico negativo dos antagonistas do canal de Ca^{++} (Huxtable, 1992).

Na insuficiência cardíaca congestiva (ICC), há aumento da taurina cardíaca. Isso parece ser mais derivado do transporte (influxo) do que da sua biossíntese. Esse maior influxo existe devido ao estímulo adrenérgico mediado pelo AMPc, mas independente do fluxo iônico produzido pelo AMPc. Por essa ação cardiotônica, a taurina tem sido usada no tratamento da ICC em pacientes resistentes a digitálicos e diuréticos (Huxtable, 1992).

A taurina apresenta, ainda, ação inotrópica semelhante à do digitálico. Contudo, o mecanismo do digitálico envolve o aumento da velocidade da quantidade de Ca^{++} oferecida às proteínas miofibrilares. No caso da taurina, as ações cardíacas não parecem mediadas por receptores β -adrenérgicos, receptores de histamina H_2 , variações nas concentrações de AMPc ou da atividade da enzima $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$. A cardiomiopatia dilatada de gatos e raposas está associada às baixas concentrações de taurina e é prevenida ou revertida pela suplementação de taurina (Huxtable, 1992).

Assim, esse aminoácido compete com o Ca^{++} , alterando a permeabilidade da membrana celular e permitindo a maior difusão do cátion e sua estocagem em organelas intracelulares.

Detoxificação

A única função atribuída à taurina, nas décadas passadas, era a emulsificação de lipídios facilitando o transporte (Petrosian & Haroutounian, 2000). Isso ocorre pela conjugação da taurina aos ácidos biliares formando os taurocolatos. Entretanto, hoje se sabe que, no homem, apenas 1% está no *pool* de ácidos biliares (Wright et al., 1986). Normalmente, o homem conjuga 25% de seus ácidos biliares

com taurina e essa proporção pode atingir 90%, quando a dieta é suplementada com esse aminoácido (Hayes & Sturman, 1981).

Os ácidos biliares podem ser conjugados tanto com taurina quanto com a glicina. Os humanos, normalmente, produzem taurocolato e glicocolato na proporção de 3:1 (Huxtable, 1992). A conjugação com um ou outro aminoácido depende de dois fatores: a) a viabilidade hepática relativa, diante da deficiência de vitamina B₆, promove menor conjugação de ácidos biliares com taurina; b) afinidade enzimática para esses dois aminoácidos, tendo em vista que a conjugação com um ou outro é realizada pela mesma enzima hepática, a coliltransferase (Hayes & Sturman, 1981; Huxtable, 1992).

A conjugação da taurina com sais biliares é tida como a única reação bioquímica em que ela tem papel como substrato (Wright et al., 1986). Com a conjugação, há diminuição da hepatotoxicidade do ácido biliar, sendo a bile a principal via de excreção do conjugado.

Antioxidante Celular

O HOCl[•] é um potente oxidante produzido pelos neutrófilos e monócitos, por meio de reação tríplice: mieloperoxidase-hidroperóxido-cloro (MPO-H₂O₂-Cl⁻). Além disso, é altamente reativo com moléculas biológicas, entre elas tióis e amins. Em associação com as amins, o HOCl[•] forma as cloraminas, cujo poder oxidante é menor que o do HOCl[•] (Peskin & Winterbourn, 2001).

A taurina, como outros aminoácidos com grupo amino livre, possui habilidade para seqüestrar o HOCl[•] e formar cloraminas. No entanto, a taurina-cloramina ou taurocloraminas (TauCl) é mais estável e pH-dependente que as demais. Em pH fisiológico, a taurina conjuga um átomo de cloro formando monocloraminas. Em pH ácido, como nos fagócitos, é capaz de conjugar dois átomos de cloro formando as dicloraminas, contudo estas últimas são instáveis (Redmond et al., 1998).

Devido à posição da β, a TauCl tem meia-vida de ± 2,5 dias, enquanto outros α-aminoácidos, como glicinacloramina e alaninacloramina, decompõem-se em 15 a 20 horas (Wright et al., 1986; Redmond et al., 1998).

A taurina apresenta papel antioxidante diretamente pela estabilização da membrana e, indiretamente, pelo seqüestro de HOCl⁻ (Stapleton et al., 1998a). Porém, apesar de muitos autores atribuírem à taurina efeitos antioxidantes, ela não reage rapidamente com oxidantes biológicos importantes, como radical hidroxila, peróxido de hidrogênio e ânion superóxido. É, pois, somente um eliminador eficaz de HOCl⁻. Adicionalmente, especula-se que sua ação como fator de diminuição da resposta antiinflamatória de oxidantes citotóxicos resida na habilidade da TauCl em reduzir a produção de Óxido Nítrico (NO) e TNF (Shaffer et al., 2000).

Assim, há evidências da participação da taurina na defesa antioxidante, mas, de ação consistente apenas no interior do fagócito, contribuindo com sua proteção no momento da atividade fagocítica.

Outras funções

A taurina age, ainda, como neurotransmissor e neuromodulador inibitório da excitabilidade nervosa (Hayes & Sturman, 1981; Foos & Wu, 2002). Também induz a hiperpolarização da membrana por aumentar a condução do Cl⁻. Além disso, adicionalmente, atenua o influxo de Ca⁺⁺ e, conseqüentemente, antagoniza a despolarização das células do sistema (Saransaari & Oja, 2000).

Recentemente, levantou-se a hipótese de que ela promova a biodisponibilidade de vitaminas lipossolúveis (A,D,E e K) pela provável formação de diferentes tipos de complexos hidrossolúveis facilmente hidrolisáveis. Forma complexos hidrossolúveis com retinol – Retinilidene-taurina – (TauRET). Responde, também, pelo transporte da vitamina A, o que explicaria os altos níveis de taurina em recém-nascidos, pela habilidade de facilitar o transporte dessa vitamina em forma de sulfoéster, que poderia prover a quantidade necessária de vitamina A durante a intensa fase de crescimento. Conjuga, também, todos os retinol-trans (tóxicos), removendo-os (Petrosian & Haroutounian, 2000).

A taurina possui efeito anti-hipertensivo e antiaterogênico em animais. Isso porque reduziria o estresse no retículo endoplasmático iniciado pela homocisteína, restaurando totalmente os níveis de superóxido dismutase extracelular. No entanto, ela não foi capaz de proteger o tecido do estresse

provocado por outros indutores. Assim, parece ser específica contra a homocisteína (Nonaka et al., 2001).

Metabolismo

Esse aminoácido é derivado do metabolismo da metionina e da cisteína, sendo o fígado e o cérebro os principais locais de sua síntese, destacando-se o fígado como maior órgão produtor e liberador de taurina no sangue, de onde é captada por outros tecidos (Wright et al., 1986; Malmezat et al., 1998). Por isso, não é considerado aminoácido essencial para humanos (Hansen, 2001).

Existem várias rotas possíveis de biossíntese de taurina. A principal é obtida por meio da oxidação da cisteína para ácido cisteína sulfínico que sofre descarboxilação, convertendo-se em hipotaurina e esta, oxidando-se para taurina (Hansen, 2001). O fator limitante para a sua síntese parece ser a enzima ácido cisteinosulfínico descarboxilase (CSAD) a qual é piridoxal fosfato-dependente. Assim, especula-se que a dieta pobre em vitamina B₆ possa causar sua diminuição endógena (Hayes & Sturman, 1981; Redmond et al., 1998).

Em condições de estresse, o fígado remove a cisteína do plasma e libera tanto a taurina como os sulfatos formados durante o catabolismo da cisteína. Já nos rins e enterócitos, o catabolismo da cisteína produz apenas sulfatos sem a taurina, e nos músculos não há captação dela ou de sulfato do plasma (Malmezat et al., 1998).

A sepse diminui a absorção intestinal de vários aminoácidos. Além disso, a isquemia enterocítica, as espécies reativas do oxigênio e do nitrogênio, as espécies nitrogenadas, os leucotrienos, as citocinas e os hormônios do estresse podem afetar negativamente a absorção de taurina (O'Flaherty et al., 1997a).

Como os demais aminoácidos, a taurina é eficientemente absorvida pelos enterócitos. Contudo, a quantidade de absorção é pequena, menos que 200mg/dia, provenientes de produtos animais. Na alimentação típica da América do Norte, a absorção gira em torno de 40 a 400mg/dia, e na Inglaterra de, aproximadamente, 58mg/dia (O'Flaherty et al., 1997b).

A absorção é estimulada pelo Cl⁻ extracelular (Huxtable, 1992). Nos linfócitos, a captação é inibida por diversos análogos estruturais como: hipotaurina e

β -alanina (Wright et al., 1986). Semelhantemente, o transporte intestinal é inibido, competitivamente, por hipotaurina, α/β -alanina, cisteína e ácido glutâmico. A inibição ocorre por meio da disputa pelo gradiente de Na^+ e não pelos carreadores (O'Flaherty et al., 1997a). Para cada molécula transportada, são carreados para o interior da célula entre um e três Na^+ (Huxtable, 1992). A taurina possui carreador específico denominado TauT que é Na^+ e Cl^- dependentes (Shimizu & Satsu, 2000).

No coração, a captação de taurina está associada aos receptores β -adrenérgicos, indicando que sua entrada na célula está ligada aos canais iônicos como K^+ ou outros. Nesse órgão, o transporte ocorre contra gradiente de concentração que pode estar tão alto quanto 400:1 e a absorção parece saturar-se aproximadamente a $200\mu\text{M}$ (Hayes & Sturman, 1986).

O ácido isetiônico (ácido 2-hidroxietane sulfônico) e o sulfato inorgânico são produtos finais do metabolismo da taurina. A maioria do sulfato é resultado do metabolismo bacteriano (Huxtable, 1992).

Em ratos, ela é rapidamente excretada pelos rins (25% como sulfato inorgânico) e, como ocorre com os ácidos gama-amino-butírico (GABA) e β -alanina, é pouco absorvida pelo túbulo renal proximal, provavelmente, por compartilharem do mesmo sistema de transporte. Dessa forma, é encontrada na urina em concentrações iguais ou maiores que no plasma, de modo que a queda dos seus níveis plasmáticos leva à menor excreção urinária ou até mesmo à sua ausência (Hayes & Sturman, 1981).

Em humanos, a excreção urinária de taurina é de, aproximadamente, 110-2000mmol/d (Stapleton et al., 1997). A segunda via de excreção é através da secreção de ácidos biliares (Stapleton et al., 1998a).

In vivo, aproximadamente 85% do cisteinosulfinato é descarboxilado para hipotaurina e 15% é transaminado. Da hipotaurina formada, aproximadamente, 90% é oxidado para taurina (Edgar et al., 1998).

Indicadores Biológicos

A quantidade de taurina nos tecidos pode ser estimada do ponto de vista da biossíntese, degradação, capacidade de transporte e captação.

Hansen (2001) propõe que sua concentração intracelular é de 5-50mM e a plasmática é cerca de 100 μ M. Entretanto, Hayes & Sturman (1981) e Huxtable (1992) afirmam que um homem de 70kg contém cerca de 70g de taurina e que concentrações plasmáticas <25 μ M indicam depleção desse aminoácido.

Nas plaquetas, os níveis de taurina são elevados, a taxa de absorção é maior que a de outros aminoácidos (5x - GABA; 3x - β -alanina e L-glutamato; 4x - D-aspartato) (Wright et al., 1986).

Altas concentrações são vistas na glândula pineal (relacionada com exposição à luz ou talvez com o círculo circadiano pelo mecanismo β -adrenérgico) e na glândula pituitária (devido à sua função de ligação entre a taurina e o sistema neuroendócrino). O aumento no hipotálamo está associado com hipofagia, menor ingestão de água e hipotermia. O mesmo observado durante várias formas de estresse relacionado com a liberação do hormônio adenocorticotrófico (ACTH) pela hipófise (Hayes & Sturman, 1981).

As altas concentrações de taurina nos linfócitos e neutrófilos, mesmo em presença de reduzida viabilidade, sugerem que esse aminoácido possui importante papel de defesa para o hospedeiro, atuando como agente antiinflamatório (Chiarla et al., 2000b).

A TauCl regula a liberação de mediadores pró-inflamatórios pelos macrófagos (Redmon et al., 1988). Nos sinoviócitos tipo-fibroblastos de pacientes com artrite reumatóide, ela inibe a transcrição da IL-6 e da IL-8 acionadas pela IL-1 β . Esse forte poder inibitório exercido pela TauCl incide mais sobre a IL-6 do que sobre a expressão do mRNA da IL-8. Tal ação inibitória é conseqüência da redução na ligação do Fator Nuclear-kappa B (NF-kB) e do Fator de Transcrição Ativador de Proteína 1 (AP1) no DNA (Kontny et al., 2000).

Principais Alterações

O excesso de taurina no plasma aumenta a taxa de *turnover* nos tecidos e também a proporção de ácidos biliares taurocolatos, se comparados com glicolatos (Hayes & Sturman, 1981). Sob estresse ocorre a desconjugação dos ácidos biliares da taurina no trato gastrointestinal (Malmezat et al., 1998).

Os valores plasmáticos e intracelulares decrescem em determinadas situações patológicas. Em pós-cirúrgicos imediatos, os níveis plasmáticos diminuem, enquanto os níveis intracelulares (neutrófilos) se elevam. Em pacientes com câncer, as concentrações também se apresentam diminuídas em 50% no plasma, assim como em pacientes submetidos à cirurgia tipo *bypass* (Redmond et al., 1998).

A taurina plasmática decresce em resposta a dieta deficiente dela e/ou de aminoácidos sulfurados. No entanto, esse decréscimo plasmático não é acompanhado de aumento na excreção urinária (Stapleton et al., 1998a).

Pacientes com falência renal não respondem positivamente à suplementação de taurina pela deficiência na excreção renal e remoção inadequada pela hemodiálise do excesso corpóreo (Suliman et al., 2002).

Nos eritrócitos, há drástica queda no conteúdo de taurina em condições hiposmolar, conseqüência da marcada estimulação de seu fluxo. A permeabilidade da membrana plasmática está aumentada, o que eleva o efluxo através da membrana, assim como o influxo, porém este não é Na^+ -dependente (Huxtable, 1992).

Em neonatos, sua concentração está elevada, enquanto a concentração de outros aminoácidos tende a ser baixa. Todavia, com o desenvolvimento, os níveis caem em 1/3, igualando-se aos do adulto (Huxtable, 1992).

O catabolismo da cisteína, por intermédio da produção de sulfato, está dramaticamente diminuído na sepse, ao passo que a formação de taurina está 81% maior. Porém, esse aumento se dá exclusivamente no fígado, pois, utilizando-se do mesmo cálculo para verificar a formação de taurina no corpo total, excluindo o fígado, a sua produção é 28% menor (Malmezat et al., 1998).

Necessidades e Recomendações

Ratos sintetizam 50 $\mu\text{mol}/\text{dia}$ provenientes da metionina dietética. Em um estudo, após 87 dias de dieta suplementada com metionina, observou-se que: 58% do total do esqueleto de taurina era derivado da dieta, 29% foi sintetizado e 13% foi capturado do *pool* corpóreo. Já em relação à dieta livre de taurina, observou-se que: 54% foi biossintetizada e 46% foi capturada (Wright et al., 1986).

A taurina plasmática derivada da dieta circula em quantidades modestas (5 a 20 $\mu\text{mol}/\text{dia}$), se comparada com outros aminoácidos plasmáticos. Oferta de grandes doses via oral (375-8000 mg/dia) resulta em substancial aumento no hormônio de crescimento no plasma de ratos (Hayes & Sturman, 1981).

Ainda não foi estabelecido RDA (*Recommended Daily Allowance*) para a taurina, devido à habilidade dos seres humanos em sintetizá-la por meio da metabolização da metionina e cisteína provenientes da dieta (Redmon et al., 1998).

Fontes Dietéticas

Algumas espécies animais possuem habilidade limitada para a síntese de taurina, por isso a sua ingestão pela dieta é imprescindível para a manutenção dos níveis corpóreos. Fontes dietéticas incluem carnes, frutos do mar, laticínios, aves, peixes, bebidas energéticas e fórmulas lácteas de alimentação infantil, as quais contêm quantidades similares ao leite materno (19,1-68,3 $\mu\text{mol}/100\text{ml}$) (Stapleton et al., 1997, 1998a).

Potencialidades da Taurina no Câncer

Há evidências que o metabolismo dos aminoácidos se encontra alterado em pacientes portadores de câncer.

Apesar de o papel principal da taurina estar envolvido com estabilização de membrana e modulação do fluxo do Ca^{++} , existem muitas evidências que demonstram seus efeitos imunomoduladores por meio da regulação de algumas citocinas.

Em trabalho realizado em ratos com melanoma, a utilização da taurina associada a IL-2 mostrou diminuição significativa nos surgimentos de nódulos metastáticos no pulmão, bem como a elevação significativa da sobrevivência do hospedeiro. Supõe-se que essa propriedade esteja relacionada com a capacidade da taurina em potencializar as atividades da citocina antiinflamatória IL-2 (Finnegan et al., 2002).

Em outro experimento com ratos submetidos à radioterapia, a administração de taurina aumentou em 30 dias a sobrevivência dos animais quando comparado com o grupo controle (sem taurina). Esse fato foi associado à capacidade desse aminoácido em diminuir a destruição dos leucócitos (Abe et al., 1968).

A suplementação da taurina parece regular as atividades de duas citocinas. Ela reduz, significativamente, a citocina pró-inflamatória IL-1 β e aumenta a citocina antiinflamatória IL-10 em pacientes pós-cirúrgicos (O'Flaherty & Bouchier-Hayes, 1999).

Gray e colaboradores (1993) mostraram que pacientes em caquexia por câncer apresentaram níveis plasmáticos de taurina dentro dos padrões de normalidade (25 μ M). Porém, os níveis diminuíram em até 65% quando os indivíduos foram submetidos à cirurgia para a retirada do câncer.

No entanto, Scioscia e colaboradores (1998) mostraram que pacientes com câncer de cabeça e pescoço apresentam níveis diminuídos de vários aminoácidos, entre eles a taurina, no pré-operatório, e Grimble (1994) sugere a existência de um aumento na demanda por aminoácidos sulfurados durante o processo inflamatório.

A literatura, embora conflitante quanto aos níveis de taurina na situação pré-operatória, propõe que a suplementação desse aminoácido pode aumentar a sobrevivência do hospedeiro pela redução de metástases e ações imunomoduladoras (via IL2) e antiinflamatórias (via IL10).

CÂNCER DE ESÔFAGO

O câncer de esôfago é uma das maiores agressões patológicas do sistema digestório. Seu tratamento constitui grande desafio, pois o diagnóstico da doença, freqüentemente tardio, aliado à idade avançada e desnutrição, comumente observados nos pacientes portadores desse mal, determina um prognóstico bastante desfavorável, o que inviabiliza terapêuticas com a finalidade curativa, possibilitando a esses pacientes apenas terapêuticas paliativas com o intuito de estabelecer somente uma via de alimentação alternativa (Zilberstein et al., 1994; Fonseca et al., 2002).

É mais freqüente no sexo masculino, entre as idades de 50 a 70 anos (Zilberstein et al., 1994) e está intimamente relacionado ao tabagismo e consumo exagerado de álcool, bem como pelo consumo de comidas e bebidas quentes (Garavello et al., 2005; Pintos et al., 1994).

A disfagia é considerada o principal sintoma, manifestando-se, geralmente, quando a circunferência do esôfago está comprometida em 60% e sua luz reduzida para menos de 12mm de diâmetro (Fonseca et al., 2002).

O quadro clínico característico consiste em histórico de disfagia com rápida progressão de alimentos sólidos para alimentos pastosos e líquidos, além de tosse e regurgitação, bem como rápida e sensível perda de peso. Outras complicações podem ocorrer, como fístula traqueobrônquica e alteração da voz (rouquidão) (Zilberstein et al., 1994).

Segundo Zilberstein e colaboradores (1994) e INCA (2006), a variação histológica mais freqüente dos tumores malignos de esôfago é o carcinoma espinocelular.

Estima-se que o tempo de vida médio após o aparecimento dos sintomas, para os casos não tratados, seja de oito meses. A causa mais importante do óbito é a caquexia, contudo outras complicações contribuem, como: ruptura aórtica, fístula esofagobrônquica, mediastinite, abscessos e metástases a distância (Zilberstein et al., 1994).

O tratamento para o câncer avançado de esôfago consiste, geralmente, em radioterapia (Earlam & Cunha-Melo, 1980), além de cirurgias paliativas (gastrostomia ou jejunostomia) ou cirurgias de ressecção (esofagectomia + esofagogastroplastia), que visam desviar o trânsito alimentar do esôfago, melhorando, assim, a qualidade de vida do paciente (Fonseca et al., 2002).

Em neoplasias de esôfago, a perda de peso significativa está associada ao aumento da morbidade pós-operatória, incluindo taxas mais elevadas de vazamento anastomótico e infecções (Shils et al., 2003).

Alterações metabólicas no paciente com câncer

A desnutrição protéico-energética é prevalente em todos os tipos de neoplasias malignas do trato gastrointestinal (quadro 1). Tal característica, geralmente, é causa de preocupação por ser um fator de risco independente para a sobrevivência (Waitzberg, 2000; Fonseca et al., 2002).

Quadro 1 – Incidência de desnutrição em pacientes com neoplasia maligna gastrointestinal

AUTOR	CASOS	LOCALIZAÇÃO	PERDA DE PESO		
			0	0 a 10 %	>10 %
Daly et al.	140	Mista		19	
De Wys et al.	307	Cólon	46	40	14
		Pâncreas	17	56	26
		Gástrica	15	51	34
Waitzberg et al.	50	Cólon	47	21	32
Belghiti et al.	75	Esôfago		54	46
		Junção			
Fein et al.	131	Esofagogástrica		6	46

Waitzberg, 2000

A desnutrição protéico-energética, também denominada caquexia neoplásica (Waitzberg, 2000), é uma síndrome progressiva de desgaste corporal caracterizado pela depleção de tecido muscular e adiposo (Boente et al., 1997). Sua etiologia é multifatorial, sendo deflagrada principalmente pela anorexia, possivelmente mediada por fatores veiculados pelo sangue (Argilés et al., 2005) e

fatores mecânicos que causam dor e/ou impedem a ingestão de alimentos nas quantidades necessárias ao organismo (Guimarães et al., 2002).

As alterações metabólicas induzidas pelas células neoplásicas são semelhantes, seja qual for sua origem (Waitzberg et al., 1994), bem como assemelham-se quanto às observadas na resposta metabólica ao estresse ou na adaptação à infecção crônica (Boente et al., 1997). Essas alterações podem ser caracterizadas pelo aumento da produção de glicose, pela resistência à insulina e pelo aumento da neoglicogênese por meio do aumento do catabolismo protéico, gerando depleção da massa protéica magra e visceral, balanço nitrogenado negativo, *turnover* protéico aumentado, síntese protéica hepática e tumoral aumentadas e hipoalbuminemia. Outras alterações relevantes são: diminuição da gordura corporal, diminuição da lipogênese e aumento da lipólise (Boente et al., 1997; Waitzberg, 1997).

A caquexia desses pacientes pode ocorrer por diminuição da ingestão de alimentos e pelas ações de uma cascata citocínica e hormonal.

Em modelo experimental, foi verificado que a queda da ingestão de alimentos ocorre secundariamente à ação das alterações das citocinas e subsequente à liberação dos hormônios do estresse (Wang, 2001).

Um grande número de citocinas pode ser responsabilizado pelo desenvolvimento e agravamento da caquexia neoplásica. Entre elas as mais conhecidas são IL-1, IL-6, e TNF (Argilés et al., 2005).

As citocinas pró-inflamatórias produzidas acarretam aumento na produção dos hormônios contra-reguladores com características catabólicas (Grimble, 1998). A resposta metabólica aos estímulos de hormônios contra-reguladores (cortisol, glucagon e catecolaminas) levam ao aumento da produção de glicose e do fluxo de ácidos graxos e aminoácidos, pelo aumento da gliconeogênese, lipólise e proteólise (Finley, 2000; Mantovani et al., 2001).

As concentrações de IL-6 encontram-se mais elevadas em pacientes com câncer, se comparadas com TNF α e IL-1 β , e mais elevadas ainda em pacientes que apresentam febre, perda de peso e disseminação de metástases

ou de linfonodos. Essa elevação mostrou correlação com o grau de perda de peso, tamanho e capacidade de invasão do tumor, capacidade não curativa, níveis de albumina sérica e de proteína C reativa em pacientes com câncer esofágico (Shils et al., 2003).

Tendo em vista que o câncer de esôfago constitui uma doença de prognóstico desfavorável, com grandes implicações metabólico-nutricionais, é de grande importância entender sua patogênese e desenvolver estratégias para a prevenção e melhoria da sobrevivência de pacientes portadores desse mal.

Há evidências que a regulação de citocinas pró-inflamatórias e a estimulação de citocinas antiinflamatórias poderiam favorecer uma resolução mais eficiente da resposta inflamatória em pacientes com câncer de esôfago, prevenindo o aparecimento de complicações e melhorando sua sobrevivência. Esses benefícios podem estar relacionados com as ações da Taurina.

Porém, existem poucos trabalhos estudando os níveis de taurina plasmática em humanos com câncer, principalmente com neoplasias malignas de esôfago.

Considerando o exposto acima, este estudo se justifica por propor estudar o metabolismo da taurina em pacientes com câncer de esôfago atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP.

Objetivos

Objetivo Geral

Estudar o metabolismo da taurina em pacientes portadores de neoplasias malignas de esôfago.

Objetivos Específicos

- Estudar os níveis de taurina e de seus precursores;
 - Associar as concentrações de taurina plasmática com:
 - Indicadores nutricionais;
 - Indicadores bioquímicos;
 - Sobrevida dos pacientes.
-

Casuística e Métodos

O presente estudo foi realizado na Enfermaria de Gastrocirurgia do Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, sendo o projeto submetido à apreciação do Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP), conforme resolução 196/96, no qual recebeu parecer favorável para sua realização. Todos os participantes foram informados sobre os procedimentos e objetivos do estudo, e em anuência assinaram o “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido”.

CASUÍSTICA

A análise prospectiva envolveu dois grupos de indivíduos:

Grupo de Estudo (G1) – foi constituído de 18 indivíduos de ambos os sexos (4 do sexo feminino e 14 do sexo masculino), com média de idade de $59,6 \pm 9,5$ anos admitidos na Enfermaria de Gastrocirurgia, e atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) durante o período de janeiro a dezembro de 2004, após o diagnóstico de neoplasia de esôfago.

Grupo Controle (G2) – foi composto por 20 indivíduos comprovadamente saudáveis, de ambos os sexos (10 do sexo feminino e 10 do sexo masculino), com idade média de $37,2 \pm 9,9$ anos, sem história prévia de neoplasias, não consumidores de suplementos nutricionais, sem uso de esteróides, não-alcoólatras e não-fumantes, moradores na cidade de Botucatu.

Critérios de inclusão do grupo de estudo

Foram incluídos no protocolo de estudo os indivíduos com idade superior a 20 anos que apresentaram diagnóstico de câncer de esôfago, avaliados pelo médico responsável, por meio de endoscopia, biópsia, broncoscopia e tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdome para definição do estadiamento, de acordo com a classificação TNM (UICC-1987). As avaliações bioquímica e nutricional foram realizadas anteriormente a qualquer intervenção (terapêutica ou nutricional).

Critérios de exclusão do grupo de estudo

Foram excluídos os indivíduos que apresentaram IMC > 30 kg/m², com uso de medicamentos corticoesteróides, em terapia de reposição hormonal e que não concordaram em participar do estudo.

MÉTODOS

A caracterização dos sujeitos do estudo foi feita por meio da obtenção de informações colhidas no prontuário de cada participante. Os dados foram referentes à identificação, idade, procedência, raça, ocupação, a sexo, resumo da história clínica e relato de etilismo e tabagismo (Apêndice A).

Avaliação clínica

A avaliação clínica dos indivíduos foi realizada pela equipe médica da Disciplina de Gastroenterologia Cirúrgica. O diagnóstico de câncer foi realizado por meio de endoscopia e biópsia do local onde se observou a lesão esofágica. Após a confirmação de neoplasia maligna, procedeu-se à broncoscopia e TC toraco-abdominal para se efetuar seu estadiamento conforme a classificação TNM, de acordo com os critérios descritos no quadro 2.

Quadro 2 - Classificação TNM para tumores malignos da União Internacional Contra o Câncer (UICC-1987)

TUMOR PRIMÁRIO (T)	Assim:
Tx: não pode ser determinado	ESTADIO 0: Tis, N0, M0
T0: sem evidência do T	ESTADIO I: T1, N0, M0
Tis: carcinoma <i>in situ</i>	ESTADIO Ila: T2, N0, M0
T1: invade a lâmina própria ou submucosa	T3, N0, M0
T2: invade a muscular própria	ESTADIO I Ib: T1, N1, M0
T3: invade a adventícia	T2, N1, M0
T4: invade as estruturas adjacentes	ESTADIO III: T3, N1, M0
	T4, Nq*, M0
LINFONODOS REGIONAIS (N)	ESTADIO IV: Tq*, Nq*, M0
Nx: não se pode ser determinado	
N0: sem metástases	q* = qualquer
N1: com metástases	
METÁSTASES À DISTÂNCIA (M)	
Mx: não pode ser determinado	
M0: ausente	
M1: presente	

Fonte: Zilberstein et al., 1994

Avaliação do estado nutricional

A avaliação nutricional dos indivíduos envolveu aspectos antropométricos e bioquímico-hematimétricos.

Avaliação Antropométrica

A avaliação antropométrica foi composta pelos dados de peso corporal, estatura, cálculo do índice de massa corporal (IMC), porcentagem de perda de peso (%PP), porcentagem de gordura corporal (%GC) e circunferência muscular do braço (CMB):

- **Peso corporal (kg)** – obtido por meio de balança antropométrica plataforma (Filizola[®]), com precisão de 0,1kg, com o participante descalço, em jejum e com o mínimo de vestimenta, no período da manhã (Waitzberg & Ferrini, 2000).
- **Estatura (m)** – verificada em balança antropométrica tipo plataforma (Filizola[®]), com precisão de meio centímetro (0,5 cm), com o participante descalço, de pés juntos, a cabeça ereta em plano vertical e o esquadro móvel pousado suavemente sobre ela (Waitzberg & Ferrini, 2000).
- **Porcentagem de perda de peso (%)** – obtida a partir da relação entre o peso habitual, relatado pelo indivíduo, e o peso atual, conforme a fórmula: %PP = $(\text{peso habitual} - \text{peso atual} \times 100) \div \text{peso atual}$, considerando perda ponderal grave acima de 10% segundo os critérios de Blackburn et al. (1977).
- **Índice de massa corporal (kg/m²)** – calculado a partir dos dados de peso e estatura pela fórmula proposta por Cronk & Roche (1982): $\text{IMC} = \text{peso} \div \text{estatura em metros ao quadrado}$. As medidas obtidas foram comparadas com os padrões de referência da Organização Mundial de Saúde (WHO) (1995, 1997) descritos no quadro 3.

Quadro 3 – Classificação do índice de massa corporal segundo a WHO (1995, 1997)

IMC (kg/m ²)	Classificação
< 16,0	Desnutrição grave
16,0 - 16,9	Desnutrição moderada
17,0 - 18,4	Desnutrição leve
18,5 - 24,9	Eutrófico
25,0 - 29,9	Sobrepeso
30,0 - 34,9	Obeso grau I
35,0 - 39,9	Obeso grau II
> 40,0	Obeso grau III

• **Porcentagem de gordura corporal (%)** – calculada pela soma algébrica das quatro dobras cutâneas (DCT, DCB, DCSE, DCSI). O cálculo da gordura corporal, determinado pelo somatório das quatro dobras cutâneas, foi efetuado de acordo com o método de Durnin & Womersley (1974), adotando-se, como intervalos de normalidade, os valores entre 15 e 18% de gordura corporal para o sexo masculino e 20 e 25% para o feminino. A obtenção dessas medidas reflete a estimativa da quantidade de gordura subcutânea total.

➤ **Dobras cutâneas (mm)** – obtidas por meio de adipômetro apropriado (LANGE SKINFOLD CALIPER – Beta Technology Inc. Cambridge) de pressão constante de 10g/mm³ na superfície de contato. Foram tomadas três medidas, utilizando-se o valor médio entre elas (Blackburn & Harvey, 1982). **Dobra cutânea tricipital (DCT)** e **dobra cutânea bicipital (DCB)**: obtidas no ponto médio do braço não dominante, em extensão, no ponto equidistante entre o acrômio e o olécrano, respectivamente ao eixo longitudinal do braço (Frisancho, 1981). **Dobra cutânea subescapular (DCSE)**: medida a um centímetro abaixo do ângulo inferior da escápula, do mesmo lado da medida da DCT e DCB, observadas as linhas de forças naturais da pele (Cronk & Roche, 1982). **Dobra cutânea suprailíaca (DCSI)**: obtida um centímetro

acima da crista ilíaca ântero-superior, no prolongamento da linha axilar média, do mesmo lado da medida da DCP e DCB, paralelamente ao eixo sagital do abdômen (Waitzberg & Ferrini, 2000).

- **Circunferência muscular do braço (cm)** – Calculada utilizando-se a fórmula: $CMB = CB - (DCT \times 0,314)$ proposta por Frisancho (1981). O resultado pode ser considerado indicativo da massa muscular. Foram estabelecidos como valores de referência os propostos por Blackburn & Thornton (1979), em que se considera ideal para o sexo masculino 25,3 cm e sexo feminino 23,2 cm

- **Circunferência do braço (cm)** – foi medida no mesmo local de onde se obteve a DCT, com o auxílio de fita métrica, de celulose, inelástica, estando os braços pendentes, relaxados e paralelos ao tronco do indivíduo (Frisancho, 1981).

Avaliação hematimétrica

Realizou-se hemograma com as análises de hemoglobina (Hb), hematócrito (Ht), número de neutrófilos (Neu), número de leucócitos (Lin) e porcentagem de linfócitos (Lin%) para a contagem total de linfócitos (CTL), por meio da fórmula ($CTL = \%linfócitos \times \text{número de leucócitos} / 100$). Para a dosagem do hemograma, utilizou-se o método de citometria de fluxo. Os dados foram obtidos no Laboratório de Hematologia da Divisão do Hemocentro do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu –UNESP.

Os valores do hemograma foram comparados aos valores de referência adotados pelo Laboratório de Hematologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, considerando aceitáveis valores descritos no quadro 4. A CTL foi comparada com o padrão de normalidade de Blackburn et al. (1977), considerando aceitáveis valores $\geq 1200 \text{ mm}^3$.

Quadro 4 – Valores de referência adotados para o hemograma pelo Laboratório de Hematologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

PARÂMETRO	VALOR DE REFERÊNCIA
Hemoglobina	11,0 - 18,0 g/dL
Hematócrito	35,0 - 55,0 %
Número de leucócitos	4,0 - 11,0 mm ³
Número de linfócitos	1,0 - 5,0 x10 ³ /mm ³
Número de neutrófilos	2,0 - 8,0 x10 ³ mm ³

Avaliação bioquímica

A avaliação bioquímica foi composta pela determinação das concentrações plasmáticas de PCR, albumina, glicose, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicerídios e atividades das transaminases.

As dosagens de albumina, glicose, colesterol total, HDL, LDL e triglicerídio foram efetuadas pelo método enzimático colorimétrico automatizado em aparelho RA-XT (Technicon®), no Laboratório de Bioquímica do Setor de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

A função hepática foi verificada pela dosagem das atividades de aspartato amino transferase (TGO/AST), alanina amino transferase (TGP/ALT) e gama-glutamil transferase (γ -GT), pelo método cinético ultravioleta, automatizado em aparelho RA-XT (Technicon®), no Laboratório de Bioquímica do Setor de Análises Clínicas do Hospital as Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

Os valores obtidos para glicose, γ -GT, TGO e TGP foram comparados aos valores de referência adotados pelo Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP. Para as dosagens de colesterol total, HDL, LDL e triglicerídios, foram adotados os valores de referências estabelecidos pelas “III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemia” (2001), conforme descritos no quadro 5.

Quadro 5 – Valores de referência adotados para as dosagens bioquímicas pelo Laboratório de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, e III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias (2001)

PARÂMETRO	VALOR DE REFERÊNCIA
Glicemia ^a	70 - 110 mg/dl
γ-Gt ^a	12 - 43 U/L
TGO/AST ^a	14 - 59 U/L
TGP/ALT ^a	9 - 75 U/L
Colesterol total ^b	<200 mg/dL
HDL-colesterol ^b	>40 mg/dL
LDL-colesterol ^b	<130 mg/dL

a) Valores de referência do laboratório de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu;

b) Valores de referência das III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias (2001)

Para albumina plasmática, a interpretação obedeceu à classificação proposta por Augusto et al. (1995), relacionada no quadro 6.

Quadro 6 – Classificação dos níveis de albumina plasmática, segundo Augusto et al. (1995)

ALBUMINA SÉRICA	CLASSIFICAÇÃO
> 3,5 g/dL	Normal
2,8 g% a 3,5 g/dL	Depleção discreta
2,1 g% a 2,7 g/dL	Depleção moderada
< 2,1 g/dL	Depleção severa

As dosagens da Proteína C reativa (PCR) ultra-sensível foram efetuadas pelo Sistema Immulite[®], realizadas pelo Laboratório de Bioquímica do Centro de Metabolismo em Exercício e Nutrição (CeMENutri) do Departamento de Saúde Pública da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, sendo adotados como valores de referência os estabelecidos pelo método (0,14 – 1,1 mg/dL).

Avaliação das concentrações plasmáticas de taurina, cisteína e homocisteína

Após o jejum noturno de 10 a 12 horas, realizou-se coleta de sangue dos pacientes, por meio de punção em veia periférica em tubo de 3ml contendo etilenodiaminotetracético (EDTA). O plasma foi decantado após a centrifugação, e as amostras foram congeladas a -70°C até a realização das dosagens. As análises das concentrações de taurina, cisteína e homocisteína foram realizadas no Centro de Metabolismo em Exercício e Nutrição (CeMENutri) do Departamento de Saúde Pública da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP) pelo método de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (*High Performance Liquid Chromatography* – HPLC) da *Shimadzu* (LC-10AD), por meio das seguintes técnicas:

Taurina: o plasma foi desproteínizado com ácido acetilsalicílico. A seguir, adicionou-se α -hidroxilisina como padrão interno, sendo a mistura diluída para 0,5ml por adição de água. Utilizou-se o sobrenadante para a análise posterior mediante a derivatização de uma alíquota de 20 μ l da amostra com o-ftaldeído (OPA). A mistura foi então injetada numa coluna de ODS-2 (150 x 4,6; 3,0 μ m) e eluída a uma taxa de fluxo de 0,8ml/min. Por gradiente de duas fases móveis: a fase móvel A foi composta de tampão fosfato a 0,015M/metanol/tetrahidrofuran (99:0,5:0,5 v/v) e a fase móvel B, que contemplou tampão fosfato, a 0,015M/acetonitrila/metanol (40:15:45 v/v) (HALAWA et al., 1991).

Foram considerados valores normais para taurina plasmática os compreendidos entre 25 -100 μ mol/L, de acordo com Hansen (2001).

Homocisteína e Cisteína total: o sangue foi colhido em frasco contendo n-etilmaleimida (NEM), no qual o plasma foi incubado com tri-n-butilfina a 4°C durante 30 minutos. Após a desproteínização com ácido tricloroacético a 10%, o sobrenadante foi incubado com 7-fluorenobenzeno-2-oxa-1,3-diazol-4-sulfonato (SBD-F) a 60°C durante 60 minutos. Uma alíquota de 20 μ l da amostra foi injetada numa coluna ODS-2 (15 x 4,6; 5 μ m) e eluída em tampão fosfato (0,1mol/l; pH:2,1) contendo 4 % de acetonitrila a um eflux de 2ml/min. Num detector de fluorescência (modelo RF-535, *Shimadzu Corporation*[®], *Japan*), foi selecionado em 385nm de excitação e 515nm de emissão (UBBINK et al., 1991).

Foram considerados valores normais para homocisteína entre 5 – 15 $\mu\text{mol/L}$ de acordo com Ueland et al. (1993) e, para cisteína, foram considerados aceitáveis os valores compreendidos entre os percentis 25 e 75 ($P_{25} = 246$ e $P_{75} = 296 \mu\text{mol/L}$), de acordo com Borges-Santos (2002).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram apresentadas tabelas com médias, desvios-padrão e percentuais relativos às diversas variáveis.

Para o estudo da correlação entre as variáveis, foi utilizada a correlação de *Pearson*. Para as variáveis quantitativas, cujo objetivo era comparação entre os grupos, foi utilizado o teste *t de Student* (Curi, 1997).

Considerou-se o nível de significância de 5%.

Resultados

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Foi feito um estudo clínico prospectivo, com indivíduos portadores de neoplasias malignas de esôfago objetivamente confirmadas, admitidos na Enfermaria de Gastrocirurgia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, onde o número de pacientes estudados foi de acordo com a demanda no período de 12 meses (janeiro a dezembro/2004)

As características demográficas dos grupos de estudo (G1) e controle (G2) são mostradas na tabela 1.

O grupo de estudo foi composto por 18 pacientes, 14 (78,0%) do sexo masculino e 4 (22,0%) do feminino, portadores de neoplasia maligna de esôfago. A idade variou entre 43 e 73 anos, com média de 60 anos. Houve predominância de indivíduos de raça branca (67,0%), bem como de etilistas (72,0%) e tabagistas (78,0%).

O grupo controle foi constituído por 10 homens (50,0%) e 10 mulheres (50,0%), com idade variando entre 27 e 65 anos, média de 37 anos.

Tabela 1 – Caracterização demográfica do grupo de estudo e do grupo controle

VARIÁVEIS	RESULTADOS			
	Grupo de estudo		Grupo controle	
	n	%	n	%
SEXO				
Masculino	14	78,0	10	50,0
Feminino	4	22,0	10	50,0
RAÇA				
Branca	12	67,0	20	100,0
Não branca	6	33,0	–	–
ETILISTA				
Sim	13	72,0	–	–
Não	5	28,0	20	100,0
TABAGISTA				
Sim	14	78,0	–	–
Não	4	22,0	20	100,0
IDADE (anos)				
Variação	43-73	–	27-65	–
MD / DP	60 ± 9,5	–	37 ± 9,8	–

MD = média aritmética; DP = desvio-padrão; n = número de indivíduos; % = porcentagem (com relação ao número total de indivíduos)

A localização do tumor foi mais freqüente no terço superior 44,4% (8 pacientes), 33,3% (6 pacientes) apresentaram o tumor no terço médio e 22,2% (4 pacientes) exibiram no terço inferior, conforme mostrado na tabela 2.

Tabela 2 – Freqüência da localização do tumor no esôfago do grupo de estudo

LOCALIZAÇÃO	n	%
Superior	8	44,4
Médio	6	33,3
Inferior	4	22,2
Total	18	99,9

n = número total de pacientes; % = porcentagem (em relação ao número total de pacientes)

A variação histológica mais freqüente foi *carcinoma espinocelular* (94,4%), tendo apenas 1 (5,5%) paciente apresentado o tipo histológico *Adenocarcinoma*, conforme mostrado na tabela 3.

Tabela 3 – Freqüência da variação histológica no grupo de estudo

TIPO HISTOLÓGICO	n	%
Carcinoma espino celular	17	94,4
Adenocarcinoma	1	5,5
Total	18	99,9

n = número de pacientes; % = porcentagem (com relação ao número total de pacientes)

O estadiamento do câncer foi realizado por exames complementares e/ou exploração cirúrgica, em que se observou a predominância do estadio IV (67,6%), conforme observado na tabela 4. Sendo assim, no momento da admissão no estudo, a maioria dos pacientes 77,7% (14 indivíduos) expressaram tumores em fase avançada (estádios III e IV).

Tabela 4 – Estadiamento do tumor no grupo de estudo de acordo com a classificação TNM-UICC 1987

ESTADIAMENTO	n	%
E I	2	11,1
E IIa	2	11,1
E III	2	11,0
E IV	12	66,6
Total	18	99,9

n = número de pacientes; % = porcentagem (com relação ao total de pacientes)

As intervenções terapêuticas mais freqüentes realizadas após o diagnóstico e estadiamento foram as ostomias – jejunostomia (6 pacientes) e gastrostomia (3 pacientes) – totalizando 9 pacientes (50,0%), 5 (27,7%) foram submetidos à radioterapia e 4 pacientes (22,2%) sofreram esofagectomia + gastroplastia, conforme exposto na tabela 5. Sendo assim, 77,7% (14 indivíduos) dos pacientes foram submetidos à intervenções paliativas.

Tabela 5 – Tipos de intervenções terapêuticas realizadas após o diagnóstico e estadiamento de câncer de esôfago no grupo de estudo

INTERVENÇÃO	n	%
<i>Jejunostomia</i>	6	
<i>Gastrostomia</i>	3	
Ostomias (total)	9	50,0
Radioterapia	5	27,7
Esofagectomia+gastroplastia	4	22,2
Total	18	99,9

n = número de pacientes; % = porcentagem (com relação ao total de pacientes)

Conforme relacionado na tabela 6, a sobrevivência dos pacientes foi em média 7,9 meses após o diagnóstico, variando entre 0,2 – 18 meses. Esse grupo foi dividido em dois subgrupos: os que sobreviveram menos que 6 meses (44,4%, 8 pacientes) e aqueles cuja sobrevivência foi igual ou superior a 6 meses (55,5%, 10 pacientes), mostrado na tabela 7.

Tabela 6 – Relação dos pacientes conforme o período de sobrevivência após o diagnóstico de câncer de esôfago

PACIENTES	SOBREVIVÊNCIA meses
1	0,2
2	0,8
3	18,0
4	5,0
5	17,0
6	17,0
7	17,0
8	6,0
9	16,0
10	0,9
11	13,0
12	2,0
13	10,0
14	0,2
15	3,0
16	8,0
17	2,0
18	6,0
MD	7,9
DP	6,7
variação	0,2 - 18

MD = média aritmética; DP = desvio-padrão

Tabela 7 – Número e porcentagem dos pacientes conforme sobrevivência

SOBREVIVÊNCIA	n	%
< 6 meses	8	44,4
≥ 6 meses	10	55,5
Total	18	99,9

n = número de pacientes; % = porcentagem (com relação ao total de pacientes)

AValiação DO ESTADO NUTRICIONAL

A avaliação do estado nutricional foi composta por: a) dados antropométricos: IMC (índice de massa corporal), CMB (circunferência muscular do braço), %PP (porcentagem de perda de peso), %GC (porcentagem de gordura corporal); b) dados laboratoriais: CTL (contagem total de linfócitos), Hb (hemoglobina), Ht (hematócrito), ALB (albumina sérica), GLIC (glicemia), COLt (colesterol total), HDL (HDL-colesterol), LDL (LDL-colesterol), TG (triglicerídios), γ -GT (gama-glutamil transferase), TGP/ALT (alanina amino transferase), TGO/AST (aspartato amino transferase) e PCR (proteína C reativa).

Avaliação antropométrica do grupo de estudo

A tabela 8 evidencia o diagnóstico do estado nutricional de acordo com a antropometria. A média da % PP foi de $14,9 \pm 6,9$, em que se observou que 14 pacientes (77,7%) tiveram perdas superiores a 10%, no entanto a média do IMC ($22,5 \text{ kg/m}^2$) encontra-se dentro dos padrões de normalidade. Sendo assim, houve predominância de eutrofia 61,1% (11 pacientes), 3 pacientes (16,6%) apresentaram desnutrição leve e, 4, (22,2%) sobrepeso. Porém, 11 pacientes (2 mulheres e 7 homens) (61,1%) mostraram porcentagem de gordura corporal abaixo dos valores esperados (Homem= > 18%; Mulher= > 25%). 13 pacientes (2 mulheres e 11 homens), 72,2%, apresentaram CMB abaixo dos padrões de normalidade (homem= 25,3 cm e mulher= 23,2 cm).

Tabela 8 – Avaliação do estado nutricional do grupo de estudo de acordo com a antropometria

VARIÁVEIS	RESULTADOS		
	MD / DP	n	%
%PP	14,9 ± 6,9		
≥ 10%		14	77,7
<10%		4	22,2
Total		18	99,9
IMC	22,5 ± 3,8		
Desnutrição Leve (17,0 - 18,4 kg/m ²)		3	16,6
Eutrofia (18,5 - 24,9 kg/m ²)		11	61,1
Sobrepeso (25,0 - 29,9 kg/m ²)		4	22,2
Total		18	99,9
%GC	25,0 ± 10,8		
Mulher > 25%		–	–
< 25%		4	22,2
Homem > 18%		7	38,8
< 18%		7	38,8
Total		18	99,8
CMB	23,8 ± 2,5		
Mulher 23,2 cm		2	11,1
< 23,2 cm		2	11,1
Homem 25,3 cm		3	16,6
< 25,3 cm		11	61,1
Total		18	99,9

MD = média aritmética; DP = desvio-padrão; n = número de pacientes; % = porcentagem (com relação ao número total de pacientes); %PP = porcentagem de perda de peso; IMC = índice de massa corporal; %GC = porcentagem de gordura corporal; CMB = circunferência muscular do braço

Assim, a antropometria do grupo de estudo sugere que esses pacientes estavam em processo de desnutrição, configurando risco nutricional, visto que, embora a média do IMC esteja dentro dos padrões de normalidade, os demais parâmetros indicam acentuada perda de peso com depleção de tecidos adiposo e muscular.

Avaliação Laboratorial do Grupo de Estudo

Os dados hematimétricos (CTL, Ht, Hg, Linf, Neu, Leu) descritos na tabela 9 evidenciam que a maioria dos pacientes, 72,2% (13 indivíduos), apresentaram níveis de CTL acima do considerado aceitável (1200 cel/mm³). 2 pacientes (33,3%) estudados mostraram hemoglobina abaixo da normalidade (11,0 -18,0 g/dL) e 3 pacientes (38,9%) expressaram hematócrito abaixo dos padrões de normalidade (35 -55%). A média dos números de leucócitos, neutrófilos e linfócitos dos pacientes encontram-se dentro dos padrões de referência.

A avaliação bioquímica dos pacientes, exibida na tabela 10, mostra que 10 pacientes (55,5%) apresentaram hipoalbuminemia, sendo 7 pacientes (38,8%) com depleção discreta (2,8-3,5 g/dL) e 3 (16,6%) com depleção moderada (2,1-2,7g/dL). A maioria dos pacientes (88,9%) expressou o nível de colesterol total dentro da normalidade, apenas 2 (11,1%) apresentaram colesterol total acima do desejado (<200mg/dL). Todos os pacientes (100%) expressaram LDL dentro do recomendável, porém, 77,7% mostrou redução nos níveis de HDL. Os triglicerídios plasmáticos de 4 pacientes (22,2%) apresentaram-se acima dos valores desejados (> 150 mg/dL). Todos os pacientes mostraram glicemia dentro do padrão de normalidade. A função hepática dos pacientes mostrou-se satisfatória, pois a maioria dos participantes exibiu as dosagens de γ -GT (94,4%), TGP/ALT (94,4%) e TGO/AST (83,3%) dentro da normalidade. A média da PCR mostrou-se acima dos valores de referência (1,1 mg/dL), embora 9 pacientes (50%) apresentarem valores plasmáticos de PCR abaixo ou acima dos padrões adotados como normais.

Assim, a avaliação laboratorial do grupo de estudo sugere não haver anormalidades com relação aos parâmetros hematimétricas, glicemia e de função hepática. No entanto, o padrão lipídico indicou alteração, assim como a albumina plasmática e a PCR.

Tabela 9 – Avaliação do estado nutricional do grupo de estudo de acordo com as variáveis hematimétricas

VARIÁVEIS HEMATIMÉTRICAS	RESULTADOS		
	MD / DP	n	%
CTL (1200,0 Cel/mm ³)	1551,3 ± 627,2		
< 1200,0		5	27,7
≥ 1200,0		13	72,2
Total		18	99,9
HEMOGLOBINA (11,0-18,00g/dL)	12,6 ± 1,7		
< 11,0		2	11,1
11,0-18,0		16	88,8
Total		18	99,9
HEMATÓCRITO (35,0-55,0%)	37,8 ± 8,3		
< 35,0		2	11,1
35,0-55,0		16	88,8
Total		18	99,9
LEUCÓCITOS (4,0 - 11,0 x10 ³ mm ³)	8,5 ± 3,2		
<4,0		2	11,1
4,0-11,0		12	66,6
>11,0		4	22,2
Total		18	99,9
NEUTRÓFILOS (2,0 - 8,0 x10 ³ mm ³)	4,5 ± 2,4		
<2,0		3	16,6
2,0 - 8,0		13	72,2
>8,0		2	11,1
Total		18	99,9
LINFÓCITOS (1,0 - 5,0 x10 ³ /mm ³)	2,3 ± 2,0		
<1,0		2	11,1
1,0 - 5,0		15	83,3
>5,0		1	5,5
Total		18	99,9

MD = média aritmética; DP = desvio-padrão; n = número de pacientes; % = porcentagem (com relação ao número de pacientes); CTL = contagem total de linfócitos
(.....) valores de referência pelo Laboratório de Hematologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Tabela 10 – Avaliação do estado nutricional do grupo de estudo de acordo com as variáveis bioquímicas

VARIÁVEIS BIOQUÍMICAS	RESULTADOS		
	MD / DP	n	%
ALBUMINA (> 3,5 g/dL)	3,5 ± 0,7		
Depleção Moderada (2,1 - 2,7)		3	16,6
Depleção discreta (2,8 - 3,5)		7	38,9
Normal (>3,5)		8	44,4
Total		18	99,8
GLICEMIA (70-110 mg/dL)	93,7 ± 17,2		
70-110		15	83,3
≥ 110		3	16,6
Total		18	99,9
COLESTEROL TOTAL (< 200mg/dL)	161,2 ± 26,0		
< 200		16	88,9
> 200		2	11,1
Total			100,0
LDL (< 130 mg/dL)	102 ± 20,3		
< 130		18	100,0
Total		18	100,0
HDL (≥ 40mg/dL)	35,4 ± 12,3		
< 40		14	77,7
≥ 40		4	22,2
Total		18	99,9
TRIGLICERÍDIO (<150mg/dL)	117,4 ± 39,8		
< 150		14	77,7
≥ 150		4	22,2
Total		18	99,9
γ-GT (12-73 U/L)	44,5 ± 33,7		
.12-73		16	88,9
>73		2	11,1
Total		18	100,0
TGP/ALT (9-75 U/L)	29,1 ± 12,7		
.9-75		18	100,0
Total		18	100
TGO/AST (14-59 U/L)	28,9 ± 31,1		
14-59		15	83,3
> 59		1	5,5
<14		2	11,1
Total		18	99,9
PCR (0,14 - 1,1 mg/dL)*	2,5 ± 3,0		
> 1,1		9	50,0
0,14-1,1		5	27,7
< 0,14		4	22,2

MD = média aritmética; DP = desvio-padrão; n = número de pacientes; % = porcentagem (com relação ao número de pacientes); HDL = HDL-colesterol; LDL= LDL-colesterol; γ-GT = gama-glutamil transferase; TGO/AST = aspartato amino transferase; TGP/ALT = alanina amino transferase; PCR = proteína C reativa. (...) valores de referência pelo Laboratório de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

* valor de referência de acordo com o Sistema Immulite®

Avaliação Antropométrica do Grupo Controle

O diagnóstico nutricional do grupo controle registrado na tabela 11 indica a predominância de sobrepeso (50,0%), de acordo com o IMC, sendo a eutrofia diagnosticada em 45,0% e 1 indivíduo (5,0%) obesidade grau I. No entanto, 11 indivíduos (3 homens e 8 mulheres), 55,0%, apresentarem CMB abaixo dos padrões de normalidade (homem = 25,3 cm² e mulher = 23,2 cm²). Com exceção de 2 indivíduos (1 homem e 1 mulher), 10,0%, os demais participantes expressaram excesso de gordura corporal (>18% para homens e > 25% para mulheres).

Tabela 11 – Avaliação do estado nutricional do grupo controle de acordo com a antropometria

VARIÁVEIS	RESULTADOS		
	MD / PD	n	%
IMC	24,5 ± 3,4		
Eutrofia (18,5-24,9 kg/m ²)		9	45,0
Sobrepeso (25,0-29,9 kg/m ²)		10	50,0
Obeso grau I (30,0-34,9 kg/m ²)		1	5,0
Total		20	100,0
%GC	28,5 ± 6,9		
Mulher > 25%		9	45,0
< 25%		1	5,0
Homem > 18%		9	45,0
< 18%		1	5,0
Total		20	100,0
CMB	24,3 ± 4,0		
Mulher ≥ 23,2 cm		2	10,0
< 23,2 cm		8	40,0
Homem ≥ 25,3 cm		7	35,0
< 25,3 cm		3	15,0
Total		20	100,0

MD = média aritmética; DP = desvio-padrão; n = número de indivíduos; % = porcentagem (com relação número total de indivíduos); IMC = índice de massa corporal; %GC = porcentagem de gordura corporal; CMB = circunferência muscular do braço.

(.....) padrão de normalidade

Em geral, os indicadores antropométricos do grupo controle indicaram maior frequência de indivíduos com excesso de peso, com aumento da adiposidade corpórea, redução da massa muscular nas mulheres e elevação da massa muscular nos homens.

Avaliação Laboratorial do Grupo Controle

Os valores referentes à avaliação hematimétrica e os valores da avaliação bioquímica do grupo controle estão relacionados na tabela 12. Todos os participantes expressaram CTL, Hg, Ht e glicemia dentro da normalidade. Apenas 1 indivíduo (5,0%) mostrou leve hipoalbuminemia. As médias do COLt, HDL e LDL apresentaram-se dentro dos padrões desejados, no entanto, 8 indivíduos (40,0%) mostraram valores elevados de COLt, 9 participantes (45,0%) exibiram valores diminuídos de HDL, e em 8 pacientes (40,0%) foram encontrados LDL acima dos valores de referência. 4 indivíduos (20,0%) expressaram níveis plasmáticos de triglicerídios acima do desejado (150mg/dL). A maioria dos participantes apresentaram os valores das transaminases dentro do padrão de referência, exceto por 5 indivíduos (25%) que tiveram as concentrações de γ -GT acima da normalidade.

Tabela 12 – Avaliação do estado nutricional do grupo controle de acordo com os dados hematimétricos e bioquímicos

	VARIÁVEIS	RESULTADOS		
		MD / DP	n	%
HEMATIMÉTRICAS	CTL (1200,0 Cel/mm ³) ≥ 1200,0	1995,0 ± 520,6	20	100,0
	HEMOGLOBINA (11,0 - 18,0g/dl) 11,0 - 18,0	14,6 ± 1,3	20	100,0
	HEMATÓCRITO (35,0 - 55,0 %) 35,0 55,0	43,5 ± 3,2	20	100,0
BIOQUÍMICAS	ALBUMINA (> 3,5 g/dl) Depleção discreta (2,8 - 3,5) Normal (>3,5) Total	4,2 ± 0,4	1 19 20	5,0 95,0 100,0
	GLICEMIA (70-110 mg%) 70-110	89,2 ± 7,3	20	100,0
	COLESTEROL TOTAL (< 200,0 mg/dL) > 200,0 < 200,0 Total	184,6 ± 39,8	8 12 20	40,0 60,0 100,0
	HDL (≥ 40mg/dL) ≥ 40 < 40 Total	45,8 ± 15,2	11 9 20	55,0 45,0 100,0
	LDL (<130,0 mg/dL) ≥ 130,0 < 130,0 Total	115,6 ± 41,1	8 12 20	40,0 60,0 100,0
	TRIGLICERÍDIOS (<150mg%) ≥ 150 < 150 Total	115,7 ± 49,6	3 17 20	15,0 85,0 100,0
	γ-GT (12-73U/L) <12 .12-73 >73 Total	56,4 ± 57,8	1 14 5 20	5,0 70,0 25,0 100,0
	TGP/ALT (9-75 U/L) <9 .9-75 Total	17,2 ± 12,1	5 15 20	25,0 75,0 100,0
	TGO/AST (14-59U/L) <14 14-59 Total	10,9 ± 7,2	17 3 20	85,0 15,0 100,0

MD = média aritmética; DP = desvio-padrão; n = número de pacientes; % = porcentagem (com relação ao número de pacientes); CTL = contagem total de linfócitos; HDL = HDL-colesterol; LDL= LDL-colesterol; γ-GT = gama-glutamil transferase; TGP/ALT = alanina amino transferase; TGO/AST = aspartato amino transferase.

() valores de referência pelo Laboratório de Hematologia e Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

No geral, a avaliação laboratorial do grupo controle sugere não haver anormalidades significativas com relação aos parâmetros hematimétricos e bioquímicos.

AVALIAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE TAURINA, CISTEÍNA E HOMOCISTEÍNA

Grupo de estudo

As concentrações de taurina mostraram-se elevadas, pois a média da taurina foi de 121,1 $\mu\text{mol/L}$, tendo 10 pacientes (55,5%) evidenciado valores maiores de 100 $\mu\text{mol/L}$. A cisteína foi predominantemente reduzida, pois 16 indivíduos (88,8%) expressaram valores menores que o percentil 25 (P_{25} -246 $\mu\text{mol/L}$). Os níveis de homocisteína apresentaram-se elevados, a média foi de 18,2 $\mu\text{mol/L}$, 11 pacientes (61,1%) exibiram valores maiores que 15 $\mu\text{mol/L}$, conforme relacionado na tabela 13.

Tabela 13 – Valores das dosagens plasmáticas de taurina, cisteína e homocisteína do grupo de estudo

VARIÁVEIS	RESULTADOS		
	MD /DP	n	%
TAURINA (25 -100 $\mu\text{mol/L}$)	121,1 \pm 73,3		
25 - 100		8	44,4
> 100		10	55,5
Total		18	99,9
CISTEÍNA (P_{25} = 246 - P_{75} = 296 $\mu\text{mol/L}$)	209,7 \pm 54,6		
< 246		16	88,8
246 - 296		1	5,5
> 296		1	5,5
Total		18	99,8
HOMOCISTEÍNA (5 - 15 $\mu\text{mol/L}$)	18,2 \pm 7,0		
5 - 15		7	38,8
> 15		11	61,1
Total		18	99,9

MD = média aritmética; DP = desvio-padrão; n = número de pacientes; % = porcentagem (com relação ao número total de pacientes).

(.....) Valores de referência

Grupo controle

Os indivíduos expressaram as concentrações de taurina dentro de padrão de normalidade. A média foi 51,1 $\mu\text{mol/L}$ (25 -100 $\mu\text{mol/L}$). A média de cisteína foi 278,2 $\mu\text{mol/L}$, tendo 5 indivíduos (25,0%) apresentado cisteína acima do percentil 75 (P_{25} -296 $\mu\text{mol/L}$) e 3 participantes (15,0%) abaixo do percentil 25 (P_{25} = 246 $\mu\text{mol/L}$). 6 participantes (30,0%) mostraram valores de homocisteína plasmática acima da normalidade (5 – 15 $\mu\text{mol/L}$), conforme relacionado na tabela 14.

Tabela 14 – Valores das dosagens plasmáticas da taurina, cisteína e homocisteína do grupo controle

VARIÁVEIS	RESULTADOS		
	MD /DP	n	%
TAURINA (25 -100 $\mu\text{mol/L}$)	51,1 \pm 10,1		
25 - 100		20	100,0
Total		20	100,0
CISTEÍNA (P_{25} = 246 - P_{75} = 296 $\mu\text{mol/L}$)	278 \pm 35,1		
\leq 246		3	15,0
246 - 296		12	60,0
> 296		5	25,0
Total		20	100,0
HOMOCISTEÍNA (5 - 15 $\mu\text{mol/L}$)	13,1 \pm 3,0		
5 – 15		14	70,0
> 15		6	30,0
Total		20	100,0

MD = média aritmética; DP = desvio-padrão; n = número de pacientes; % = porcentagem (com relação ao número total de indivíduos).

(.....) Valores de normalidade

COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS

A tabela 15 evidencia que não houve diferença significativa ($p > 0,05$) entre os grupos com relação aos parâmetros antropométricos IMC, %GC e CMB. No entanto, a diferença de idade foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$).

Tabela 15 – Comparação entre as médias e desvios-padrão dos parâmetros antropométricos entre o grupo de estudo e o grupo controle

VARIÁVEIS	IDADE anos	IMC kg/m ²	GC %	CMB cm ³
G1	59,5 ± 9,5	22,5 ± 3,8	25,0 ± 10,7	23,8 ± 2,5
G2	37,2 ± 9,8	24,5 ± 3,4	28,5 ± 6,9	24,3 ± 4,0
valor de p	0,0001*	0,0846	0,2535	0,6568

Teste *t de Student*

G1 = grupo de estudo; G2 = grupo controle; IMC = índice de massa corporal; GC = gordura corporal; CMB = circunferência muscular do braço

* significante

As análises dos parâmetros bioquímicos exibidas nas tabelas 16 e 17 mostram que albumina plasmática, hemoglobina, hematócrito, HDL, colesterol total, TGO/AST e TGP/ALT apresentaram diferenças estatísticas significantes ($p < 0,05$) entre os grupos.

Tabela 16 – Comparação entre as médias e desvios-padrão e seus respectivos valores de p das dosagens hematimétricas (CTL, hemoglobina, hematócrito) e bioquímicas (glicemia, colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeo) entre o grupo de estudo e o grupo controle

VARIÁVEIS	CTL Cel/mm ³	Hb mg%	Ht %	GLIC mg%	COLt mg/dL	HDL mg/dl	LDL mg/dL	TG mg%
G1	1551,3 ± 627,2	12,6 ± 1,7	37,8 ± 8,6	93,7 ± 17,2	161,2 ± 29,0	35,4 ± 12,3	102,4 ± 20,3	117,3 ± 39,8
G2	1995,0 ± 520,6	14,6 ± 1,3	43,53 ± 3,2	89,2 ± 7,3	184,6 ± 39,8	45,8 ± 15,2	115,6 ± 41,1	115,7 ± 49,6
p	0,0905	0,0003*	0,008*	0,3172	0,0444*	0,0258*	0,2143	0,9099

Teste *t de Student*

G1 = grupo de estudo; G2 = grupo controle; CTL = contagem total de linfócitos; Hb = hemoglobina; Ht = hematócrito; GLIC = glicose; COLt = colesterol total; HDL = HDL-colesterol; LDL = LDL-colesterol; TG = triglicerídeo

* significante

Tabela 17 – Comparação entre as médias e desvios-padrão e seus respectivos valores de p das dosagens bioquímicas (albumina e transaminases) entre o grupo de estudo e o grupo controle

VARIÁVEIS	ALB g/dL	γ -GT U/L	TGP/ALT U/L	TGO/AST U/L
G1	3,5 \pm 0,7	44,5 \pm 33,7	29,1 \pm 12,7	28,9 \pm 31,1
G2	4,2 \pm 0,4	56,4 \pm 57,8	17,2 \pm 12,1	10,9 \pm 7,2
p	0,0002*	0,44	0,0067*	0,0268*

Teste *t de Student*

G1 = grupo de estudo; G2 = grupo controle; ALB = albumina; γ -GT = gama-glutamil transferase; TGP/ALT = alanina amno transferase; TGO/AST = aspartato amino transferase

* significante

A tabela 18 relata que houve diferença estatística ($p < 0,05$) entre as concentrações de taurina, cisteína e homocisteína plasmática entre o grupo de estudo e controle.

Tabela 18 – Comparação entre médias e desvios-padrão das concentrações plasmáticas de taurina, cisteína e homocisteína e seus respectivos valores de p entre o grupo de estudo e o grupo controle

VARIÁVEIS	TAURINA $\mu\text{mol/L}$	CISTEÍNA $\mu\text{mol/L}$	HOMOCISTEÍNA $\mu\text{mol/L}$
G1	121,1 \pm 73,3	209,7 \pm 54,6	18,2 \pm 7,0
G2	51,1 \pm 10,1	278,2 \pm 35,1	13,1 \pm 3,0
p	0,0008*	0,0001*	0,0092*

Teste *t de Student*;

G1 = grupo de estudo; G2 = grupo controle; p = valor de p

* significante

Na tabela 19, encontram-se registrados a média e o desvio-padrão referentes à taurina plasmática de acordo com a sobrevivência. As concentrações de taurina no grupo de pacientes, que sobreviveram mais ou igual a 6 meses, foi em média de $160 \pm 75 \mu\text{mol/L}$ e no grupo de pacientes que sobreviveu menos que 6 meses, foi de $73 \pm 32 \mu\text{mol/L}$, sendo essa diferença estatisticamente significativa ($p = 0,006$).

Tabela 19 – Média, desvio-padrão e valor de p referentes à taurina segundo sobrevivida (em meses) dos pacientes

CLASSIFICAÇÃO	n	MD	DP	p
< 6 meses	8	72,7	31,6	
≥ 6 meses	10	159,8	75	0,006*

n = número de pacientes; MD = média aritmética; DP = desvio-padrão
* significante

CORRELAÇÃO ENTRE A TAURINA E AS DEMAIS VARIÁVEIS

A taurina e os demais aminoácidos sulfurados não se correlacionaram com nenhuma das variáveis (bioquímicas e antropométricas) no grupo controle. A tabela 20 mostra que não houve correlação entre a taurina e os dados antropométricos IMC, CMB, %GC e %PP no grupo de estudo.

Tabela 20 – *Correlação de Pearson* e valores de r e p referentes à taurina plasmática e as variáveis antropométricas IMC, CMB, %GC e %PP no grupo de estudo

VARIÁVEIS	IMC	CMB	%GC	%PP
Valor de r	0,04	0,38	0,12	0,09
Valor de p	0,87	0,12	0,48	0,72

Teste de *Correlação de Pearson*

IMC = índice de massa corporal; CMB = circunferência muscular do braço; %GC = porcentagem de gordura corporal; %PP = porcentagem de perda de peso

As tabelas 21 e 22 evidenciam que a taurina não se correlacionou com as variáveis bioquímicas estudadas no grupo de estudo, exceto com a CTL, cuja correlação positiva ($r = 0,49$, $p = 0,03$) é expressada na figura 1.

Tabela 21 – *Correlação de Pearson* e valores de *r* e *p* referentes à taurina plasmática e às dosagens sanguíneas de hemoglobina, hematócrito, CTL, albumina, glicemia e transaminases (TGO e TGP) no grupo de estudo

VARIÁVEIS	Hb	Ht	CTL	ALB	GLIC	TGO/AST	TGP/ALT
Valor <i>r</i>	0,14	0,14	0,49*	0,09	-0,12	-0,30	-0,37
Valor <i>p</i>	0,56	0,56	0,03	0,72	0,62	0,24	0,13

Teste de *Correlação de Pearson*

Hb = hemoglobina; Ht = hematócrito; CTL = contagem total de linfócitos; ALB = albumina; CLIC = glicemia; TGO/AST = aspartato amino transferase ; TGP/ALT = alanina amino transferase

* = correlação positiva

Tabela 22 – *Correlação de Pearson* e valores de *r* e *p* referentes à taurina plasmática e às dosagens sanguíneas de γ -GT, colesterol total, HDL, LDL e triglicerídio no grupo de estudo

VARIÁVEIS	γ -GT	COLt	HDL	LDL	TG
valor <i>r</i>	-0,22	0,09	0,34	0,12	0,05
valor <i>p</i>	0,38	0,71	0,15	0,64	0,78

Teste de *Correlação de Pearson*

γ -GT = gama-glutamil transferase; COLt = colesterol total; HDL = HDL-colesterol; LDL = LDL-colesterol; TG = triglicerídio

As análises de correlação entre a taurina plasmática e o período de sobrevivência indicaram que houve correlação positiva ($r = 0,71$, $p = 0,001$) entre essas variáveis, conforme exposto na figura 2. No entanto, não houve correlação entre a taurina e a cisteína ($r = 0,10$, $p = 0,69$) e a homocisteína ($r = 0,06$, $p = 0,80$) no plasma dos pacientes, o mesmo resultado visto entre a cisteína e a homocisteína ($r = 0,278$, $p = 0,263$).

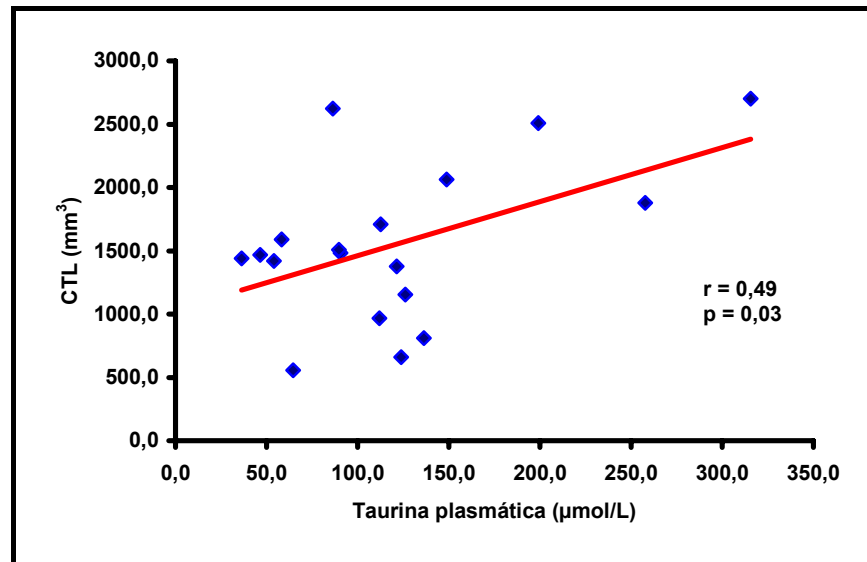


Figura 1 – Correlação entre a taurina plasmática com a contagem de total de linfócitos (CTL) dos pacientes

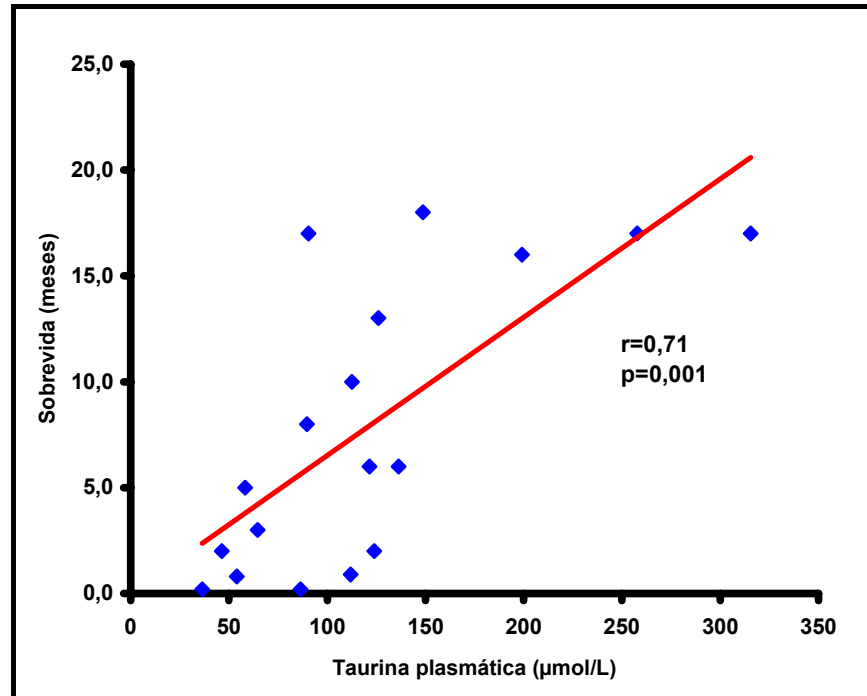


Figura 2 – Correlação entre as concentrações de taurina plasmática com a sobrevivência dos pacientes

Discussão

O presente trabalho foi delineado como prospectivo com corte vertical e grupo controle, com a finalidade principal de verificar os níveis de taurina e seus precursores em pacientes com câncer de esôfago e associá-los aos indicadores nutricionais e bioquímicos, bem como a sobrevida desses pacientes.

O estudo prospectivo é considerado pela literatura como padrão ouro de pesquisa em saúde, principalmente quando a seleção da amostra se faz de modo aleatório ou randomizado. As desvantagens deste método são: a dificuldade de condução, o maior custo financeiro, exigência maior de tempo e pessoal e demanda maior do número de participantes (Curi, 1997; Correia, 1999).

O paciente com câncer de esôfago foi escolhido como modelo para a pesquisa, devido ao fato de neste a desnutrição ser o principal fator de risco. Nesse caso, a desnutrição é multifatorial, tanto pela diminuição da ingestão de alimentos como pelos processos catabólicos relacionados ao quadro neoplásico e às condutas terapêuticas empregadas, pelas cirurgias de reconstrução do tubo esofágico (esofagectomia + gastroplastia) ou paliativas (ostomias) e pela radioterapia. Todos esses processos são acompanhados de estados pró-oxidante e inflamatório, com conseqüências catabólicas (Burini, 2001).

A amostragem foi do tipo não probabilística, por adesão, devido à dificuldade em se estudar pacientes com câncer. Fatores como heterogeneidade dos pacientes e evolução tipicamente lenta e silenciosa da doença, em suas etapas iniciais, dificultam a triagem dos pacientes, pois o câncer de esôfago não apresenta sintomas em sua fase inicial (Waitzberg et al., 1989, INCA, 2006). Assim, foram incluídos, no estudo, 20 pacientes admitidos na enfermaria de gastrocirurgia com diagnóstico confirmado de neoplasia maligna de esôfago, atendidos no período de janeiro a dezembro de 2004. Houve duas exclusões devido às informações (pelos pacientes) de uso anterior de suplementos nutricionais. Isso poderia interferir na concentração de nutrientes e com isso mascarar o metabolismo da metionina e seus derivados, como a taurina (Grimble, 1994; Stapleton et al., 1997; Boelens et al., 2003).

Nos trabalhos clínicos, levantados na literatura, a casuística foi em média de $n = 22$ e mediana = 18 (Vinton et al., 1986; Jeevanadan et al., 1990; Gray et al., 1994; Paauw & Davis, 1994; Franconi et al., 1995; Chiarla et al., 2000a, b; Chiarla et

al., 2003). A média de pacientes com câncer de esôfago submetidos à cirurgia (esofagoplastia e/ou jejuno/gastrostomia), na enfermaria de gastrocirurgia do Hospital das Clínicas de Botucatu, foi de 12 pacientes por ano, sendo estimado o mínimo de 20 pacientes no prazo de 12 meses de coleta (Marin et al., 2003).

Assim, o número de pacientes que participaram do estudo totalizou 18 indivíduos, o que não configurou amostra numericamente expressiva, impossibilitando a generalização das conclusões para a população. No entanto, o tamanho da amostra foi comparável ao de trabalhos semelhantes, na literatura, mencionados anteriormente.

O grupo controle sadio incluiu indivíduos não consumidores de tabaco, álcool e suplementos nutricionais, bem como mulheres em terapia hormonal, fatores que poderiam mascarar os resultados. No entanto, não foi possível constituir grupo pareado por idade. Pitkänen e colaboradores (2003), estudando 72 voluntários saudáveis, não atléticos, de ambos os sexos, com idade entre 23-93 anos, mostraram não haver mudanças significativas na massa corporal, entre os adultos mais jovens e os mais velhos.

É sabido que o envelhecimento promove mudanças na composição corporal, incluindo aumento da gordura e redução da massa magra. A literatura sugere declínio da massa magra em 6,3% para cada década de idade adulta e correspondente aumento da massa gorda (Jeevanadam et al., 1990). Sendo assim, quanto maior for a idade do grupo, maior a probabilidade de ocorrência de doenças crônicas, características do envelhecimento. É consenso na literatura que o aparecimento de doenças neoplásicas é mais incidente nos sexagenários (Faintuch & Falcão, 2004). No presente trabalho, a diferença etária entre os grupos foi ligeiramente acima de duas décadas (37 x 60 anos).

A avaliação antropométrica, do grupo controle, mostrou que os participantes apresentaram maior tendência para sobrepeso e acúmulo de gordura corporal com diminuição da massa magra, principalmente, pelas mulheres. Esses dados estão equivalentes aos encontrados na literatura, os quais mostram tendência à redução de massa magra, associada ao envelhecimento. Isso ocorre, principalmente, por redução de musculatura esquelética e acúmulo de gordura corporal (Pitkänen et al., 2003), como o verificado em nosso estudo. O aumento na

incidência de sobrepeso observado em países em desenvolvimento, nos quais coexistem problemas de desnutrição e obesidade, pode ser proveniente tanto do aumento do consumo de dietas desbalanceadas quanto da inatividade física (Tavares & Anjos, 1999; Cervantes, 1999).

O padrão bioquímico e hematimétrico dos participantes incluídos no grupo controle mostrou o bom estado geral de saúde do grupo, embora 40% tenha apresentado colesterolemia acima do recomendável (200mg/dL). Alterações no padrão lipídico estão intimamente relacionados com o sobrepeso e a obesidade, cujas causas incluem estilo de vida como sedentarismo e alterações do padrão alimentar, e fatores que acompanham a urbanização e o desenvolvimento econômico (Abreu & Spinelli, 2004)

No geral, a amostra estudada mostrou-se semelhante às de outros estudos nacionais e internacionais, com a maioria dos pacientes do sexo masculino, predomínio da raça branca e idade superior a 50 anos (Machado Filho et al., 1990; Dietz et al., 1998; Lopes et al., 1999; Cariatí et al., 2002; Valladares et al., 2005; Marin, 2005).

A literatura sugere forte influência da alimentação e uso do tabaco e álcool no aparecimento do câncer de esôfago (Machado Filho et al., 1990; Dietz et al., 1998; Lopes et al., 1999; INCA, 2006), o que poderia ocasionar a deficiência de folato e elevação de homocisteína (Zhang et al., 2005). Em nosso estudo a maioria dos participantes admitiu o consumo de álcool e tabaco regularmente (72,0% e 78,0%, respectivamente).

Apesar da ingestão dietética não ter sido quantificada, pode-se afirmar que a maioria dos pacientes, no momento do diagnóstico, apresentavam deficits alimentares. Isso porque esses pacientes relatavam ingestão de pequenas quantidades de líquidos ou alimentos de consistência pastosa ou, então, não ingeriam nenhum tipo de alimento, devido à dificuldade de deglutição. Esse fator também foi salientado por Marin (2005) em sua análise retrospectiva de 101 pacientes portadores de câncer de esôfago.

Pôde-se observar que 94,4% dos pacientes, deste estudo, apresentaram o tipo histológico carcinoma espino celular, mostrando-se coerente com a literatura consultada (Zilberstein et al., 1994; INCA, 2006).

O diagnóstico da doença é freqüentemente tardio (Machado Filho et al., 1990), com predominância de pacientes nos estádios III e IV, inviabilizando terapêuticas com finalidade de cura (Fonseca et al., 2002). Nossa amostra se mostrou coincidente com a literatura, pois 77,7% dos pacientes procuraram o atendimento médico tardiamente quando o tumor já se apresentava em fase avançada. É consenso na literatura que o prognóstico dessa doença está na dependência do diagnóstico precoce. Infelizmente, em nosso meio, as possibilidades de diagnóstico, em sua fase inicial, são restritas. O fato mais comum é o paciente procurar o médico já em estágio avançado do tumor, fator determinante do mau prognóstico, para essa neoplasia maligna (Machado Filho et al., 1990).

A localização do câncer de esôfago, mais freqüentemente relatada pela literatura, ocorre no terço médio do esôfago (Machado Filho et al., 1990; Zilberstein et al., 1994), porém, em nossa amostra, não foi possível confirmar esse dado, pois a maior incidência ocorreu no terço superior, em 44,4% dos casos.

O diagnóstico tardio do câncer de esôfago constitui desafio para o seu tratamento. A maioria das intervenções terapêuticas visam desviar o trânsito alimentar, favorecendo a maior sobrevida e melhor qualidade de vida dos pacientes (Machado Filho et al., 1990; Motta et al., 2003; Fonseca et al., 2002). Na amostra estudada, a terapêutica mais freqüente consistiu no desvio do trânsito alimentar com o recurso das ostomias, seguido pelo tratamento com radioterapia. Apenas 22,2% da amostra tiveram o tubo alimentar reconstruído pela técnica de esofagectomia + gastroplastia, intervenção que determina retorno à alimentação oral favorecendo a melhora psicológica e a qualidade de vida dos portadores de câncer de esôfago (Fonseca et al., 2002).

O período de sobrevida, estimado pela literatura, para os pacientes portadores de câncer de esôfago é de 3 a 8 meses para casos não tratados, de 12 a 15 meses para pacientes submetidos à ressecções esofágicas (Zilberstein et al., 1994; Fonseca et al., 2002; Morais et al., 2002) e 3,5 meses nas cirurgias paliativas (gastrostomia e jejunostomia) (Marin, 2005). O período de sobrevida encontrado

neste estudo foi equivalente à literatura, em que 55,5% dos pacientes sobreviveram acima de seis meses.

Machado Filho e colaboradores (1990), analisando 52 casos de câncer de esôfago, sugerem que a possível explicação para o baixo índice de sobrevivência pode ser o estadio avançado da doença, bem como a debilidade orgânica desses pacientes, no momento do diagnóstico. O baixo nível sociocultural da população analisada contribui, de maneira importante, para o diagnóstico tardio e mau prognóstico dessa doença. Em nosso estudo, todos os pacientes triados pertenciam ao convênio do SUS (Sistema Único de Saúde), caracterizando-os como pertencentes à população de classe socioeconômica baixa. No momento do diagnóstico, os pacientes apresentavam-se emagrecidos e relatavam privação alimentar.

Pacientes com perda de peso, no momento do diagnóstico, têm sobrevida significativamente menor que outros, sem perda de peso (Waitzberg, 2000). A perda de peso maior que 10%, do seu peso habitual, é considerada fator de risco e, se exceder 20%, pode estar associada ao aumento da morbi-mortalidade (Goodwin & Byers, 1993).

Shils e colaboradores (2003) afirmam que a perda de peso significativa em pacientes com câncer de esôfago está associada ao aumento da taxa de morbidade pós-operatória. Essa perda de peso involuntária é considerada fator de risco independente para a sobrevida do paciente com câncer de esôfago (Fonseca et al., 2003).

A perda de peso observada, freqüentemente, nos pacientes com câncer de esôfago, pode estar associada à incapacidade física por consequência da obstrução do canal esofágico, por conta do crescimento tumoral, impedindo a ingestão de alimentos, nas proporções adequadas para a manutenção da composição corporal (Waitzberg et al., 1994; Zilberstein et al., 1994; Guimarães et al., 2002). A diminuição de peso, nesses pacientes, pode ser decorrente da inapetência e do próprio desenvolvimento do câncer que promove a competição por nutrientes entre o hospedeiro e o tumor, resultando em distúrbio metabólico com hipermetabolismo-catabólico (Argilés et al., 2005; Birindelli et al., 1988).

Em nosso estudo os pacientes apresentaram acentuada perda de peso atingindo a média de 14,9%. Essa perda não foi acompanhada de hiperglicemia, característica dos estados catabólicos agudos (Burini, 2001). Mota e colaboradores (2003) observaram que o déficit em ganho de peso, em pacientes com câncer de esôfago submetidos à esofagoplastia era sempre atribuído à neoplasia maligna, e não ao procedimento cirúrgico em si. No paciente com desnutrição crônica, no pré-operatório, o ganho de peso após a cirurgia era mais incomum. Crianças submetidas ao mesmo procedimento cirúrgico apresentaram, após longo período de tempo (+30 anos), deficiência de peso e estatura, sugerindo haver algo, além da doença de base propriamente dita, como causa do não ganho ponderal.

Alguns trabalhos propõem a participação de mediadores químicos, sintetizados pelo organismo ou pela massa tumoral, no desenvolvimento da anorexia neoplásica, contribuindo para a perpetuação da desnutrição protéico-energética. Entre esses mediadores, destacam-se as citocinas pró-inflamatórias IL1, IL6 e, principalmente, o TNF (Guimarães et al., 2002; Argilés et al., 2005). Assim, as dosagens das citocinas poderiam elucidar a participação de cada fator na perda de peso e diminuição das massas magra e adiposa, visto em nossos pacientes, o que não foi possível fazer no presente estudo.

A literatura é unânime na colocação que a avaliação nutricional é importante para a evolução satisfatória de qualquer tratamento clínico. No paciente com câncer de esôfago, o estado nutricional é mais preocupante, já que a desnutrição protéico-energética, comumente encontrada nestes pacientes, configura fator de risco para a sobrevivência (Waitzberg, 2000; Motta et al., 2001; Fonseca et al., 2002). Entre as diversas formas de avaliação do estado nutricional, as mais utilizadas são as técnicas antropométricas. Essas técnicas fornecem informações objetivas sobre o estado nutricional e a distribuição corporal de massa muscular e adiposa (Navarro & Marchini, 2000).

O IMC, a %PP e a CMB são dados de obtenção simples com equipamentos de baixo custo e técnicas não invasivas. Em nosso estudo, os pacientes apresentaram-se eutróficos, se considerarmos apenas o IMC. O mesmo resultado foi obtido no estudo de Dock-Nascimento e colaboradores (2005), estudando 102 pacientes desnutridos candidatos à cirurgia, e observaram que esse

parâmetro não detectou a incidência da desnutrição. Pelo contrário, o IMC não só subestimou a desnutrição nos pacientes, classificou-os em eutróficos ou sobrepesos. O IMC parece não refletir o real estado nutricional do paciente com câncer de esôfago por não considerar a perda de peso ocorrida durante a evolução da doença (Kamiji & Oliveira, 2003). No presente trabalho, a desnutrição protéico-energética (DPE) pode ser diagnosticada por meio da perda significativa de peso, visto em 77,7% dos pacientes, bem como a massa magra mensurada por meio do CMB, diminuída em 72,2% nos participantes do grupo de estudo. Assim, este trabalho é concordante com a literatura na afirmação de que o IMC isolado não parece ser bom indicador antropométrico para diagnóstico nutricional de pacientes com câncer de esôfago.

Contudo, é importante ressaltar que não existem valores de referência para os dados antropométricos da população brasileira adulta (Campana et al., 1987), dessa forma, os valores de IMC, %GC e CMB obtidos neste estudo foram comparados com os valores de normalidade internacionais, que apresentam valores aproximados, mas não iguais aos padrões brasileiros.

Os pacientes com câncer apresentam, provavelmente, maior necessidades de aminoácidos como fonte de nitrogênio para a síntese protéica tumoral e glicose através da neoglicogênese hepática. Esse crescimento tumoral é acompanhado de diminuição de proteína músculo-esquelética causada pela degradação protéica, bem como pela diminuição da taxa de síntese de albumina sérica (Guimarães et al., 2002). A CMB é considerada indicativa de reserva protéica muscular esquelética (Kamiji & Oliveira, 2003) e a dosagem de albumina plasmática é amplamente utilizada como parâmetro avaliador de reserva visceral protéica. Por ser proteína de meia-vida longa, altera-se vagarosamente em resposta às alterações nutricionais. É, portanto, indicador importante na análise de quadros de instalação lenta e progressiva, como é o caso da caquexia tumoral. A diminuição da albumina é indicativa de mau prognóstico em pacientes com câncer (Birindelli et al., 1988; Guimarães et al., 2002).

A massa magra (CMB) se mostrou diminuída na maioria dos pacientes deste estudo (72,2%), assim como 55,5% dos pacientes apresentaram algum grau de hipoalbuminemia. Esses dados se equivalem aos da literatura. Dentre as diversas

alterações metabólicas que ocorrem com o paciente oncológico, a depleção protéica se manifesta por meio de atrofia do músculo esquelético, atrofia dos órgãos viscerais, miopatia e hipoalbuminemia (Guimarães et al., 2002). Porém, a queda da massa magra observada, neste trabalho, pode também ser conseqüência da diminuição da musculatura esquelética característica em idosos. A literatura indica que a massa protéica total do idoso é diminuída em comparação à de pessoas jovens. Essa diminuição é, essencialmente, proveniente da redução da massa protéica muscular, devido, principalmente, a alterações do metabolismo protéico e diminuição da atividade física (Campos et al., 2001).

A hipoalbuminemia poderia indicar mau prognóstico para os nossos pacientes. No entanto, Fonseca e colaboradores (2002), analisando o resultado da derivação esofagogástrica em 24 pacientes com câncer avançado de esôfago, observaram que os valores da albumina plasmática não foram significativamente diferentes entre os pacientes com ou sem complicações pós-cirúrgicas. Assim, parece mais provável que a hipoalbuminemia tenha se associado, mais efetivamente, à diminuição da massa magra nesses pacientes.

Níveis plasmáticos elevados da atividade das aminotransferases são secundários à maior permeabilidade da membrana ou necrose hepatocitária, com conseqüente liberação das enzimas intracelulares para o espaço extracelular (Rocha et al., 1992). Assim, é fato comum na literatura encontrar valores elevados para as transaminases (TGP/ALT, TGO/AST e γ -GT) em pacientes com alterações na função hepática, como é o caso em cirróticos (Champe & Harvey, 2002). No presente estudo, houve diferenças significativas em relação ao grupo controle, mas os níveis das transaminases se encontraram dentro dos valores de referência para a normalidade. Esses dados indicam que a integridade hepatocitária dos pacientes estava normal, mesmo após referirem elevado consumo de álcool por tempo prolongado.

A literatura mostra que o acúmulo gorduroso com hiperlipidemia e/ou adiposidade constitui fator de risco para o desenvolvimento de determinados tipos de câncer por serem imunossupressores (Soares, 2005). Sako e colaboradores (2004), estudando pacientes com câncer de esôfago superficial, mostraram correlação entre hiperlipidemia e o desenvolvimento de metástases em linfonodos.

Uma possível explicação para o fato reside na ação do LDL (lipoproteína de baixa densidade) suprimir as funções das células do sistema imune, que poderia facilitar a sobrevivência das células carcinógenas e sua migração para os linfonodos. No entanto, no presente trabalho, as concentrações de colesterol total encontraram-se reduzidas e significativamente diferente do grupo controle, enquanto as concentrações de LDL e triglicerídios não se diferenciaram do grupo controle. Em contrapartida, os níveis de HDL estavam significativamente reduzidos em relação ao controle, mas dentro da faixa de normalidade. A redução da colesterolemia total é referida nos processos desnutridores crônicos, como na caquexia do câncer (Gonzáles, 1996).

A deficiência protéica, com comprometimento das proteínas viscerais, freqüentemente vista no paciente com câncer, provoca redução na competência imunológica desse paciente, promovendo alterações da cicatrização e dos mecanismos de defesa anti-infecciosos, e elevação nos índices de complicações pós-operatórias (Gurski et al., 1998). A literatura sugere existir relação entre a alteração linfocitométrica com o aumento da morbidade e mortalidade de pacientes cirúrgicos (Belghitti et al, 1983; Gurski et al., 1998). Em nosso estudo, não houve significância estatística da sobrevivência pós-operatória com os níveis de linfócitos totais. Adicionalmente, a maioria dos pacientes não apresentou alterações significativas da CTL, em relação ao grupo controle. Resultado semelhante foi relatado por Belghitti e colaboradores (1983), que estudaram 75 pacientes com câncer de esôfago. Os autores observaram que metade de seus pacientes não apresentaram evidências de imunodeficiência mensurada por meio da contagem total de linfócitos.

A utilização de indicadores bioquímicos no diagnóstico da DPE permite a detecção precoce de problemas em seus estágios iniciais. No entanto, o uso clínico de testes imunológicos é mínimo, devido à baixa especificidade na detecção da DPE (Maio et al., 2000).

A taurina tem sido postulada como agente imunomodulador (Redmond et al., 1998). Entre os diversos eventos que ocorrem em vigência da inflamação, a migração de leucócitos ao local da injúria produz níveis elevados de ácido hipocloroso (HOCl^\cdot) via mieloperoxidase, hidroperóxido e cloreto ($\text{MPO} + \text{H}_2\text{O}_2 + \text{Cl}^-$).

Concentrações aumentadas de taurina asseguram a produção de taurocloramina (TauCl), dentro dos leucócitos, que pode promover a regulação da produção de mediadores inflamatórios (Schüller-Levis & Park, 2003). Assim, a produção de TauCl diminui a capacidade deletéria do HOCl⁻, protegendo a integridade das células do sistema imune (Redmon et al., 1998; Stapleton et al., 1998a).

A elevação do indicador inflamatório PCR, no pré-operatório, é freqüentemente associada ao aparecimento de morbidades e elevação de mortalidade após a cirurgia (Göransson et al., 1998). Em nosso estudo, 50% da amostra mostrou taxas elevadas de PCR. Esperava-se que essa elevação acompanhasse a diminuição da albumina plasmática, pois a PCR é uma proteína positiva da fase aguda e sua síntese se eleva em resposta ao trauma, e a albumina, uma proteína negativa da fase aguda, diminui diante da maior síntese das proteínas positivas (Haupt et al., 1999; Correa & Burini, 2000). Como relatado por Göransson e colaboradores (1998), em estudo com 260 pacientes submetidos a cirurgias eletivas, a combinação desses dois indicadores foi eficaz na identificação dos pacientes que desenvolveram complicações pós-operatórias. No presente trabalho, a associação entre a elevação da PCR e a diminuição da albumina não foi observada, embora mais da metade de nossos pacientes apresentassem algum grau de hipoalbuminemia.

Publicações recentes sugerem que, embora ocorra diminuição de massa muscular, nas pessoas idosas, a concentração de aminoácidos totais encontra-se normal ou elevada (Pitkänen et al., 2003). No entanto, Scioscia e colaboradores (1998) mostram que, devido à maior degradação protéica muscular e síntese protéica tumoral, as necessidades de aminoácidos estão alteradas.

Em nosso trabalho, o grupo controle apresentou concentrações plasmáticas dos aminoácidos sulfurados (taurina, cisteína e homocisteína) equivalentes às encontradas na literatura como referência para pessoas saudáveis (Jeevanandam et al., 1990; Gray et al., 1994; Venâncio et al., 2004). Embora a literatura mostre que há aumento progressivo de homocisteína no plasma com a idade, principalmente em homens, essa alteração poderia ser devido ao declínio fisiológico na função renal e à diminuição da biodisponibilidade de vitaminas hidrossolúveis como folato, B₆ e B₁₂ (Zacarias-Castilho et al., 2001).

A comparação dos níveis dos aminoácidos sulfurados de nossos pacientes com o grupo controle mostrou que houve diferenças significativas com relação aos aminoácidos taurina, cisteína e homocisteína, com a cisteína estando diminuída e as duas outras aumentadas.

A literatura é unânime em assumir que os níveis plasmáticos de taurina diminuem, sensivelmente, em diversas situações. Os trabalhos levantados estudaram o metabolismo da taurina em pacientes criticamente doentes ou severamente traumatizados (Jeevanandam et al., 1990; Paauw & Davis, 1990), pacientes com câncer submetidos à trauma cirúrgico (Gray et al., 1994), pacientes em nutrição parenteral de longo tempo (Vinton et al., 1986) e pacientes sépticos (Chiarla et al., 2000a; b). Não foram levantados, até o momento, estudos específicos sobre o metabolismo da taurina em pacientes com câncer de esôfago.

Mesmo assim, esperava-se, neste trabalho, a diminuição dos níveis de taurina plasmática como mostrado em outros estudos (Vinton et al., 1986; Jeevanandam et al., 1990; Desai et al., 1992; Gray et al., 1994). Porém, surpreendentemente, os níveis de taurina no grupo de estudo apresentaram-se elevados e significativamente diferentes do grupo controle. Somente um trabalho referiu resultado semelhante. Lima & Jaffé (1998) estudaram as concentrações de taurina plasmática em crianças com DPE, na faixa etária de 6-20 meses de idade. Essas autoras observaram que os níveis de taurina foram significativamente elevados em comparação a seu respectivo controle sadio. Esse resultado foi atribuído à mobilização desse aminoácido dos tecidos com maior capacidade de síntese e estoque, como fígado e músculo, para os outros compartimentos como sistema nervoso central. A mesma conclusão foi referida por Gray e colaboradores (1994), os quais observaram o decréscimo de taurina no plasma de pacientes, com câncer e desnutrição, submetidos à cirurgia e nutrição parenteral total. A diminuição da taurina, no plasma, pode ser resultado de alterações ocorridas entre os compartimentos intra e extracelular.

Stapleton e colaboradores (1997) e Suliman e colaboradores (2002) mostram que a elevação de taurina ocorre na insuficiência renal. O sistema renal é o principal meio de excreção desse aminoácido. Os rins possuem papel mantenedor do equilíbrio sulfurado no homem. Assim, diante da insuficiência renal, a filtração

desse aminoácido diminui, aumentando sua concentração no plasma. Em nosso trabalho, a capacidade de filtração renal dos pacientes não foi estudada, por isso não podemos afirmar que a elevação plasmática de taurina, vista nesses pacientes, seja devido à menor filtração glomerular.

A incorporação do grupamento sulfidríla na formação de glutathiona ou taurina requer, obrigatoriamente, a formação de cisteína. Stipanuk e colaboradores (1992), estudando metabolismo da cisteína em ratos, observaram que a formação de glutathiona nos hepatócitos foi favorecida quando a disponibilidade da cisteína foi baixa, e que a formação de taurina foi maior quando a disponibilidade da cisteína foi alta.

A presença do grupo sulfidríla na taurina e sua abundância, nos tecidos geradores de radicais livres reativos ao oxigênio sugerem que a taurina possa funcionar como antioxidante (Desai et al., 1992). A taurina combate os danos oxidantes aos linfócitos preservando a viabilidade dessas células, pela diminuição das lesões causadas pela peroxidação lipídica, o que aumentaria a permeabilidade celular e, conseqüentemente, sua morte (Redmond et al., 1998). A mais importante característica da peroxidação lipídica é causar considerável exposição do DNA a agentes oxidantes que poderiam causar mutagênese e mudanças no gene de expressão que inicia ou promove a carcinogênese (Fiaschi et al., 2005; Manoharan et al., 2005). Manoharan e colaboradores (2005), estudando 48 pacientes portadores de carcinoma espinocelular de cavidade oral, mostraram que houve aumento da peroxidação lipídica e diminuição dos agentes antioxidantes não enzimáticos (vitamina E) e enzimáticos, como a glutathiona, nesses pacientes.

Trabalhos *in vitro* (Stapleton et al., 1998; Nonaka et al., 2001; Peskin & Winterbourn, 2001; Condrón et al., 2003) mostram que as concentrações de taurina, nos neutrófilos, linfócitos e leucócitos, são extremamente altas. Há evidências que essas concentrações ocorram em virtude de possível modulação da função imune, pela preservação da habilidade fagocítica dos neutrófilos, por meio da interação com a enzima MPO (mieloperoxidase) (Redmond et al., 1998; Stapleton et al., 1998a; b).

A MPO é uma enzima liberada dos neutrófilos durante a eclosão respiratória no processo inflamatório (Stapleton et al., 1998a), sua combinação com H_2O_2 , proveniente da ação do superóxido, e o Cl^- formam o $HOCl^-$, agente

bactericida altamente deletério. No entanto, sua toxicidade não é restrita às membranas bacterianas, danificando também as células do hospedeiro (Redmond et al., 1998). Os leucócitos, quando ativados, utilizam o sistema $MPO-H_2O_2-Cl^-$, juntamente com a taurina, para formar taurocloramina. Assim, a taurina tem papel importante na preservação da integridade dos leucócitos pela competição pelo ácido hipocloroso (Redmond et al., 1998; Stapleton et al., 1998a; b). No presente trabalho, o número de células do sistema imune (leucócitos, neutrófilos e linfócitos) mostraram-se dentro dos padrões de referência para pessoas normais, mas a CTL se correlacionou positivamente com a taurina, sugerindo maior participação do sistema imune no grupo de estudo. Isso permite especular que o excesso de taurina no plasma desses pacientes poderia ser devido à maior necessidade orgânica para manutenção do sistema de defesa.

Outra possibilidade para o acúmulo plasmático de taurina seria a sua menor excreção como taurocolato, que não foi avaliado neste trabalho. Esse mecanismo justificaria o aumento plasmático desse aminoácido pela sua menor conjugação com ácidos biliares (Hayes & Sturman, 1981; Malmezat et al., 1998). No entanto, 88,9% dos pacientes apresentaram valores de colesterol total menores de 200mg/dL, o que poderia sugerir a ocorrência de maior eliminação desse substrato, por meio da sua conjugação com taurina, porém, se isso fosse verdade, os níveis de taurina estariam diminuídos ou perto da normalidade, o que não ocorreu.

No presente trabalho, a homocisteína foi elevada no grupo de estudo e significativamente diferente do grupo controle. A hiperhomocisteïnemia pode estar refletindo possível deficiência vitamínica, visto que esses pacientes no momento do diagnóstico relatavam privação alimentar, devido à disfagia, além de ser comum a incidência de hipovitaminose (B_{12} , folato de B_6) em consumidores de álcool (Peluchi et al., 2003). Essas vitaminas desempenham função no metabolismo da homocisteína, por meio das vias de remetilação e transulfuração. Após a transmetilação da metionina, cuja reação produzirá homocisteína e adenosina, a homocisteína pode seguir dois caminhos, ser convertida novamente em metionina em reação dependente de folato e vitamina B_{12} (via da remetilação), ou se condensar com a serina e produzir cistationa, cuja reação é dependente de vitamina B_6 (via da transulfuração) (Venâncio et al., 2004; Borges-Santos & Burini, 2005).

A elevação de homocisteína no plasma está intimamente ligada à doença vascular coronariana, cerebral ou periférica (Venâncio et al., 2004). Nonaka e colaboradores (2001) mostraram que a homocisteína diminuiu a secreção e expressão de superóxido dismutase extracelular na parede dos vasos e a capacidade de quelação do anion superóxido, potencializando o dano às células endoteliais. A suplementação com taurina diminuiu o dano ao retículo endoplasmático endotelial, provocado pela homocisteína, e restaurou os estoques de superóxido dismutase extracelular, mostrando que a taurina é antagonista aos efeitos aterogênicos da homocisteína (Nonaka et al., 2001).

Neste trabalho, houve correlação positiva dos níveis plasmáticos de taurina com a sobrevida dos pacientes. Conforme o mencionado, a taurina participa efetivamente na preservação do fagócito e, portanto, na defesa do hospedeiro. Adicionalmente, correlacionou-se positivamente com linfócitos, também associados à defesa celular do hospedeiro. É sabida a importância da imunocompetência no prognóstico pós-operatório desses pacientes. Assim, de alguma forma, ainda não esclarecida, a taurina elevada estaria associada a mecanismos de preservação e ao fortalecimento da imunocompetência de pacientes com esse tipo de câncer.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pacientes portadores de câncer de esôfago, em estágio avançado, evidenciando deficiências dietéticas e hipoalbuminemia, mostraram elevações dos níveis plasmáticos de taurina e homocisteína e redução nos de cisteína.

A taurinemia associou-se positivamente com a contagem total de linfócitos e com a sobrevida pós-operatória dos pacientes.

Especula-se a importância do papel imunoprotetor da taurina na preservação da integridade dos fagócitos e na imunocompetência do hospedeiro contra o tumor.

Acredita-se que as alterações observadas do padrão de aminoácidos sulfurados desses pacientes possam ser usadas com suplementos dietéticos de N-acetilcisteína e, principalmente, por vitaminas hidrossolúveis do complexo B (B₂, B₆, B₁₂ e ácido fólico).

Conclusões

Os resultados encontrados neste estudo permitiram as seguintes conclusões:

- ✓ Pacientes portadores de neoplasia maligna de esôfago em estágio avançado da doença, apresentando deficiências dietéticas e hipoalbuminemia, mostraram elevações dos níveis plasmáticos de taurina e homocisteína e redução nas concentrações de cisteína;

 - ✓ A taurina plasmática não se correlacionou com os indicadores nutricionais;

 - ✓ A taurinemia associou-se positivamente com a contagem total de linfócitos e com a sobrevida pós-operatória dos pacientes;

 - ✓ Os resultados sugerem a taurina como possível indicador da resposta desses pacientes à sobrevivência ao tumor em presença de desnutrição protéico-energética com hipoalbuminemia.
-

Referências Bibliográficas

Abe M, Takahashi M, Takeuchi K, Fukuda M. Studies on the significance of taurine in radiation injury. *Radiat Res* 1968;33:563-73.

Abreu ES, Spinelli MGN. Obesidade e dislipidemia: uma preocupação cada vez mais precoce. *Rev Bras Nutr Clín* 2004;9(4):209-15.

Augusto ALP. Avaliação nutricional. In: Augusto ALP, Alves DC, Mannarino ID, Gerude M. *Terapia Nutricional*. São Paulo: Atheneu; 1995. Cap.4, p.34.

Argilés J, Busquets S, García-Martínez C, López-Soriano F. Mediators involved in the cancer anorexia-cachexia syndrome: past, present, and future. *Nutrition* 2005;21:977-85.

Belghiti J, Langonnet F, Boursstyn E, Fekete F. Surgical implications of malnutrition and immunodeficiency in patients with carcinoma of the oesophagus. *Br J Surg* 1983;70:339-41.

Birindelli JPA, Nakandakare H, Pianowsky RT, Campos Jr A, Ninervino JO, Del Rio HG. Avaliação nutricional do paciente do oncológico. *Acta Oncol Bras* 1988;8(2):70-4.

Blackburn GL, Thornton PA. Avaliação nutricional do paciente hospitalizado. *Clin Med Am Norte* 1979;63:1103-15.

Blackburn GL, Bistran BR, Maini BS, Schlamm HT, Smith MF. Nutritional and metabolic assessment of hospitalized patients. *J Parenter Enteral Nutr* 1977;1:11-32.

Blackburn GL, Harvey KB. Nutritional assessment as a routine in clinical medicine. *Postgrad Med* 1982;71:46-63.

Boelens PG, Houdijk APJ, Thouars HN, Teerlink T, Engeland MAV, Haarman HJTM. Plasma taurine concentrations increase after enteral glutamine supplementation in trauma patients and stressed rats. *Am J Clin Nutr* 2003;77:250-6.

Boente PC, Brandão MR, Aguiar ER, Sampaio C. Terapia nutricional em pacientes oncológicos. *Rev Bras Nutr Clín* 1997;12:49-54.

Borges-Santos MD. Estado pró-oxidante/antioxidante de pacientes infectados pelo HIV: influência da gravidade da doença e do estado nutricional do paciente [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo; 2002.

Borges-Santos MD, Burini RC. Bases metabólicas da suplementação de cisteína. *Rev Bras Nutr Clín* 2005;20(4):259-64.

* National Library of Medicine. List of journals in Index Medicus. Washington; 2003. 306p. Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas. Requisitos uniformes para originais submetidos a revistas biomédicas. *J Pediatr* 1997;73:213-24.

Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer – INCA. Câncer de esôfago. 1996-2006. [acesso 3 Jan 2006]. Disponível em: http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?!id=328.

Burini RC. Modificações fisiológicas no hipermetabolismo. In: Magnoni DS, Cukier C. Perguntas e respostas em nutrição clínica. São Paulo: Roca; 2001. Cap.17, p.139-46.

Campana AO, Burini RC, Anselmo MAC. Population surveys in Brazil: data on energy and protein intakes and on antropometric measurements of adult people. *World Rev Nutr Diet* 1987;52:209-34.

Campos MTF, Monteiro JBR, Castro TG, Viana EC. Correlação entre diferentes parâmetros de avaliação do estado nutricional de idosos. *Rev Bras Nutr Clín* 2001;16(1):1-5.

Cañas PE, Valenzuela A. Rol biológico y nutricional de la taurina y sus derivados en la fisiología orgánica y celular. *Arch Latinoam Nutr* 1991;2:139-51.

Cariati A, Casano A, Campagna A, Cariati E, Pescio G. Prognostic factors influencing morbidity and mortality in esophageal carcinoma. *Rev Hosp Clín Fac Med São Paulo* 2002;57:201-4.

Cervanes AM. Intervenção nutricional educativa: promovendo a saúde de adultos e idosos em universidades abertas a terceira idade [tese]. São Paulo: Departamento de Nutrição, Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo; 1999.

Champe PC, Harvey RA. *Bioquímica ilustrada*. 2ª ed. São Paulo: Artmed; 2002. p.241.

Chiarla C, Giovannini I, Siegel JH, Boldrini G, Castagneto M. The relationship between plasma taurine and other amino acid levels in human sepsis. *J Nutr* 2000a;130:2222-7.

Chiarla C, Giovannini I, Siegel JH, Boldrini G, Castagneto M. Taurine and pulmonary hemodynamics in sepsis. *Amino Acids* 2000b;18:389-97.

Chiarla C, Giovannini I, Siegel JH. Co-variation of plasma sodium, taurine and other amino acid levels in critical illness. *Amino Acids* 2003;24:89-93.

Condrón C, Neary P, Toomey D, Redmond HP, Bouchier-Hayes D. Taurine attenuates calcium-dependent neutrophil apoptosis. *Shock* 2003;19(6):564-9.

Correa CA, Burini RC. Proteínas plasmáticas reativas à fase aguda. *J Bras Patol* 2000;36(1):26-34.

Correia MITD. Estudos prospectivos como método de pesquisa clínica. *Rev Bras Nutr Clín* 1999;14:75-84.

Cronk CE, Roche AF. Race and sex specific reference data for triceps and subscapular skinfolds and weight/stature². *Am J Clin Nutr* 1982;35:347-54.

Curi PR. Metodologia e análise da pesquisa em ciências biológicas. Botucatu: Tipomic; 1997. p.32-3.

Desai TK, Maliakkal J, Kinzie JL, Ehrinpreis MN, Luk GD, Ceija J. Taurine deficiency after intensive chemotherapy and/or radiation. *Am J Clin Nutr* 1992;55(3):708-11.

Dietz J, Pardo SH, Furtado CD, Harzheim E, Furtado AD. Fatores de risco relacionados ao câncer de esôfago no Rio Grande do sul. *Rev Assoc Méd Bras* 1998;44(4):269-72.

Dock-Nascimento DB, Aguilar-Nascimento JE, Balster MMS. Índice de massa corporal e peso teórico subestimam o diagnóstico de desnutrição em pacientes cirúrgicos. *Rev Bras Nutr Clín* 2005;20(4):251-4.

Durning GA, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr* 1974;32:77-97.

Earlam R, Cunha-Melo JR. Oesophageal squamous cell carcinoma: II. A critical review of radiotherapy. *Br J Surg* 1980;67:457-61.

Edgar SE, Kirk CA, Rogers QR, Morris, J.G. Taurine status in cats is not maintained by dietary cysteinesulfinic acid. *J Nutr* 1998;128:751-7.

Faintuch J. Fisiopatologia da desnutrição no paciente cirúrgico. In: Pinotti HW. Nutrição enteral em cirurgia. São Paulo: Fundação BIK; 1997. Cap. 6, p.53-5.

Faintuch J, Pinotti HW. Metabolismo de aminoácidos e das proteínas da fase aguda na sepsis e no trauma – papel regulador das citocinas. *Rev Bras Nutr Clín* 1996;11:132-9.

Faintuch J, Falcão MC. Desnutrição no idoso. *Rev Bras Nutr Clín* 2004;19(1): iii.

Fiaschi AL, Cozzolino A, Ruggiero G, Giorgi G. Glutathione, ascorbic acid and antioxidant enzymes in the tumor tissues and blood of patients with oral squamous cell carcinoma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2005;9(6):361-7.

Finnegan N, Toomey D, Condron C, Redmond HP, Da Costa M, Bouchier-Hayes DJ. Potentiation of the therapeutic index of interleukin-2 immunotherapy by combination with taurine in a syngeneic murine tumor model. *Ir J Med Sci* 2002;171:85-8.

Finley JP. Management of cancer cachexia. *AACN Clin Issues* 2000;11:590-603.

Fonseca CAM, Andrade-Sobrinho J, Pesciotta A, Rapoport A. O tubo gástrico isoperistáltico no tratamento paliativo do câncer do esôfago. *Rev Col Bras Cir* 2002;29:202-8.

Foos TM, Wu JY. The role of taurine in the central nervous system and the modulation of intracellular calcium homeostasis. *Neurochem Res* 2002;27:21-6.

Franconi F, Bennardini F, Mattana A, Miceli M, Ciuti M, Mian M. Plasma and platelet taurine are reduced in subjects with insulin-dependent diabetes mellitus: effects of taurine supplementation. *Am J Clin Nutr* 1995;16:1115-9.

Frisancho AR. News norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1981;34:2540-5.

Garavelo W, Negri E, Talamini R, Levi F, Zambon P, Dal Masso L. Family history of cancer, its combination with smoking and drinking, and risk of squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(16):1390-3.

González AM. Relación entre câncer y colesterol sérico total. *Fronteras Med* 1996;4(2):77-96.

Goodwin WJ, Byers PM. Nutritional management of the head and neck cancer patient. *Med Clin North Am* 1993;77(3):597-610.

Göransson J, Jonsson S, Lasson A. Screening of concentrations of C-reactive and various plasma protease inhibitors preoperatively for the prediction of postoperative complications. *Eur J Surg* 1998;164:89-101.

Gray GE, Landel AM, Meguid MM. Taurine-supplemented total parenteral nutrition and taurine status of malnourished cancer patients. *Nutrition* 1994;10:11-5.

Grimm H, Kraus A. Immunonutrition – supplementary amino acids and fatty acids ameliorates immune deficiency in critically ill patients. *Langenbecks Arch Surg* 2001;386:369-76.

Grimble RF. Nutritional modulation of cytokine biology. *Nutrition* 1998;14:634-40.

Guimarães GC, Oliveira T, Aibara EH, Lopes A, Montagnini AL. Nutrição e câncer. *Acta Oncol Bras* 2002;22(1):227-32.

Gurski RR, Schirmer CC, Rosa ARP, Santos WG, KrueL CD, Bretano L. Avaliação pré-operatória dos testes de hipersensibilidade retardada e da linfocitometria em pacientes com carcinoma epidermóide de esôfago. *Rev HCPA* 1998;18(2):181-7.

Halawa I, Baig S, Qureshi GA. Use of high performance liquid chromatography in defining the abnormalities in the free amino acid patterns in the cerebrospinal fluid of patients with aseptic meningitis. *Biomed Chromatogr* 1991;5:216-20.

Hansen SH. The role of taurine in diabetes and the development of diabetic complications. *Diabetes Metab Res Rev* 2001;17:330-46.

Haupt W, Holzheimer RG, Riese J, Klein P, Hohenberger W. Association of low preoperative serum albumin concentrations and acute phase response. *Eur J Surg* 1999; 165: 307-13.

Hayes KC, Sturman JA. Taurine in metabolism. *Ann Rev Nutr* 1981;(1):401-25.

Huxtable RJ. Physiological actions of taurine. *Physiol Rev* 1992;72:101-63.

Jeevanandam M, Young DH, Ramias L, Schiller WR. Effect of major trauma free amino acid concentrations in geriatric patients. *Am J Clin Nutr* 1990;51:1040-5.

Kamiji M, Oliveira RB. Estado nutricional e avaliação dietética de pacientes gastrectomizados. *Arq Gastroenterol* 2003;40(2):85-91.

Kontny E, Szczepanska K, Kowalczewski J, Kurowska M, Janicka I, Marcinkiewicz J, et al. The mechanism of taurine chloramine inhibitions of cytokine (interleukin-6, interleukin-8) production by rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Arthritis Rheum* 2000;43:2169-77.

Lima L, Jaffé E. Plasma concentration of taurine is higher in malnourished than control children: differences between kwashiorkor and marasmus. *Adv Exp Med Biol* 1998;(442):487-94.

Lopes MEA, Corona BEP, Cortés HE, Lizárraga LR. Câncer del esófago: análisis de 167 casos del hospital general de México. *Rev Méd Hosp Gen Mex* 1999;62(1):11-5.

Maio R, Taglirini JV, Burini RC. Implicações nutricionais protéico-energéticas da presença e/ou tratamento dos cânceres de cabeça e pescoço. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2000;66(6):673-8.

Machado Filho AC, Fedrizzi ER, Silva CAJ. Câncer de esôfago: análise de 52 casos. *Arq Catarinenses Med* 1990;19(2):103-11.

Malmezat T, Breuilé D, Pouyet C, Mirnad PP, Obled C. Metabolism of cysteine is modified during the acute phase of sepsis in rats. *J Nutr* 1998;128:97-105.

Manoharan S, Kolanjiappan K, Panjamurthy N. Lipid peroxidation & antioxidants status in patients with oral squamous cell carcinoma. *Indian J Med Res* 2005;122:529-34.

Marin FA, Lamônica-Garcia VC, Rinaldi AEM, Lerco MM, Burini RC, Henry MACA. Estado nutricional e sobrevivência de pacientes com neoplasias malignas de esôfago. *Ged, Gastroenterol Endosc Digest* 2003;22(suppl 1):S7.

Marin FA. Estado nutricional, morbidade e mortalidade no pós-operatório de pacientes com câncer de esôfago [dissertação]. Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 2005.

Mantovani G, Maccio A, Massa E, Madeddu C. Managing cancer-related anorexia/cachexia. *Drugs* 2001;61:499-514.

Motta OM, Faintuch J, Silva OQ, Campoll PMO, Machado MM, B-Filho JS, et al. Repercussões metabólico-nutricionais da reconstrução do transito após esofagectomia no câncer do esôfago. *ABCD Arq Bras Cir Dig* 2003;16(4):193-6.

Morais M, Paulo GA, Falcão J, Carvalho L, Manokian NF, Rohr MRS. Terapêutica endoscópica paliativa de baixo custo no tumor avançado de esôfago: injeção de álcool, colocação de prótese plástica ou gastrostomia percutânea. *Ged, Gastoenterol Endosc Digest* 2002;21:159-66.

Morán J, Hernández-Pech X, Merchant-Larios H, Pasantes-Morales H. Realese of taurine in apoptotic cerebellar granule neurons in culture. *Eur J Physiol* 2000;439:271-7.

Nakashima T, Shima T, Sakai M, Yama H, Mtsuyoshi H, Inaba K, et al. Evidence of a direct action of taurine and calcium on biological membranes: a combined study of P-nuclear magnetic resonance and electron spin resonance. *Biochem Pharmacol* 1996; 52:173-6.

Navarro AM, Marchini JS. Uso de medidas antropométricas para estimar gordura corporal em adultos. *Rev Soc Bras Alim Nutr* 2000;19/20:31-47.

Nonaka H, Tsujino T, Watari Y, Emoto N, Yokoyama M. Taurine prevents the decrease in expression and secretion of extracellular superoxide dismutase induced by homocysteine: amelioration of homocysteine-induced endoplasmic reticulum stress by taurine. *Circulation* 2001;104:1165-70.

O'Flaherty L, Bouchier-Hayes DJ. Immunonutrition and surgical practice. *Proc Nutr Soc* 1999;58:831-7.

O'Flaherty L, Stapleton PP, Redmond P, Bouchier-Hayes DJ. Dexamethasone and lipopolysaccharide regulation of taurine transport in caco-2 cells. *J Surg Res* 1997a;69:331-6.

O'Flaherty L, Stapleton PP, Redmond P, Bouchier-Hayes DJ. Intestinal taurine transport: a review. *Eur J Clin Invest* 1997b;(27):873-80.

Paauw J D, Davis A. Taurine concentrations in serum of critically patients and age- and sex-matched healthy control subjects. *Am J Clin Nutr* 1990;52:657-60.

Paauw J D, Davis A. Taurine supplementation at three different dosages and its effect on trauma patients. *Am J Clin Nutr* 1994;60:203-6.

Pasantes-Morales H, Quesada O, Morán J. Taurine: an osmolyte in mammalian tissues. *Adv Exp Med Biol* 1998;442:183-92.

Pasantes-Morales H, Franco R, Ochoa L, Ordaz B. Osmosensitive release of neurotransmitter amino acids: relevance and mechanisms. *Neurosci Res* 2002;27:59-65.

Pelucchi C, Talamini R, Negri E, Levi F, Conti E, Franceschi S, et al. Folate intake and risk of oral and pharyngeal cancer. *Ann Oncol* 2003;14:1677-81.

Peskin AV, Winterbourn CC. Kinetics of the reactions of hypochlorous acid and amino acid chloramines with thiols, methionine and ascorbate. *Free Radic Biol Med* 2001;30:572-9.

Petrosian AM, Haroutounian JE. Taurine as a universal carrier of lipid soluble vitamins: a hypothesis. *Amino Acids* 2000;(19):409-21.

Pintos J, Franco EL, Oliveira BV, Kowalski LP, Curado MP, Dewar R. Mate, coffee and tea consumption and risk of cancers of upper aerodigestive tract in southern Brazil. *Epidemiology* 1994;513:583-90.

Pitkänen HT, Oja SS, Kemppainen K, Seppä JM, Mero AA. Serum amino acid concentration in aging and women. *Amino Acids* 2003;24:413-21.

Redmond HP, Stapleton PP, Neary P, Bouchier-Hayes DJ. Immunonutrition: the role of taurine. *Nutrition* 1998;14:599-604.

Rocha HAC, Silva AO, Santos TE, Santo GC, Genzini T, Miranda MP. Valor das provas laboratoriais que definem agressão ao hepatócito como indicadores prognósticos de hemorragia por varizes esofagianas em cirróticos submetidos a escleroterapia endoscópica. *Ged, Gastroenterol Endosc Digest* 1992;(3):95-103.

Sako A, Kitayama J, Kaisaki S, Nagawa H. Hyperlipidemia is a risk factor for lymphatic metastasis in superficial esophageal carcinoma. *Cancer Lett* 2004;208:43-9.

Saransaari P, Oja SS. Taurine and neural cell damage: review article. *Amino Acids* 2000;19:509-26.

Schaffer SW, Azuma J, Madura JD. Mechanisms underlying-mediated alterations in membrane function. *Amino Acids* 1995;8:231-46.

Schaffer SW, Takahashi K, Azuma J. Role of osmoregulation in the actions of taurine. *Amino Acids* 2000;19:527-46.

Schuller-Levis G, Park E. Taurine: new implications for an old amino acid. *FEMS Microbiol Lett* 2003;226:195-202.

Scioscia KA, Snyderman CH, Wagner R. Altered serum amino acid profiles in head and neck cancer. *Nutr Cancer* 1998;30(2):144-7.

Shils M, Olson JA, Shike M, Ross AC. Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença. 9 ed. São Paulo: Manole, 2003. Cap.82. p.1387-1400.

Shimizu M, Satsu H. Physiological significance of taurine transporter in intestinal epithelial cells. *Amino Acids* 2000;19:605-14.

Soares LP. Obesidade e mortalidade por câncer de cólon/reto, mama e próstata em capitais brasileiras [dissertação]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz; 2005.

Spadella CT. Reação do organismo ao trauma cirúrgico. In: Cantaneo AJM, Kobayasi S. Clínica cirúrgica. Rio de Janeiro: Revinter; 2003. Cap. 25, p.271-307.

Stapleton PP, Charles RP, Redmond HP, Bouchier-Hayes DJ. Taurine and human nutrition. *Clin Nutr* 1997;16:103-8.

Stapleton PP, O'Flaherty L, Redmon HP, Bouchier-Hayes DJ. Host Defense – a role for the amino acid taurine? *J Parenter Enteral Nutr* 1998a;22:42-8.

Stapleton PP, Redmon HP, Bouchier-Hayes DJ. Myeloperoxidase (MPO) may mediate neutrophil adherence to the endothelium through upregulation of cd11b expression - an effect downregulated by taurine. *Adv Exp Med Biol* 1998b;442:183-92.

Stipanuk MH, Coloso RM, Garcia RAG, Banks MF. Cysteine concentration regulates cysteine metabolism to glutathione, sulfate and taurine in rat hepatocytes. *J Nutr* 1992;122:420-7.

Suliman ME, Bárány P, Divino-Filho JC, Lindholm B, Bergström J. Accumulation of taurine in patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(letters):528.

Tavares EL, Anjos LA. Perfil antropométrico da população idosa brasileira. resultados da pesquisa nacional sobre saúde e nutrição. *Cad Saúde Pública* 1999;15 (4):759-68.

Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, Malinow MR, Andersson A, Allen RH. Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications. *Clin Chem* 1993;30:1764-79.

Ubbink JB, Vermaak WJH, Bissbort S. Rapid high-performance liquid chromatographic assay for total homocysteine levels in human serum. *J Chromatogr Biomed Appl* 1991;565:441-6.

Valladares GG, Tomasich FDS, Targa GZ, Gavarrete DD, Dias LAN. Câncer de esôfago. Estudo de 1292 casos tratados no período de 1990 a 2003. *Rev Col Bras Cir* 2005;32(suppl):39.

Venâncio LS. Indicadores nutricionais e níveis de homocisteína em pacientes com doença arterial periférica [dissertação]. Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 2002.

Venâncio LS, Burini RC, Yoshida WB. Hiper-homocisteinemia na doença arterial periférica. *J Vasc Bras* 2004;3(1):21-7.

Waitzberg DL, Lima-Gonçalves E, Bevilacqua LR, Cologni AM, Rocha CL, Goffi FS. Alterações da composição corpórea no câncer: estudo experimental. *Rev Hosp Clín Fac Med São Paulo* 1989;44(3):104-10.

Waitzberg DL, Faintuch J, Pinotti HW. Desnutrição e suporte nutricional em câncer do aparelho digestivo. In: Pinotti HW. *Tratado de clínica cirúrgica do aparelho digestivo*. São Paulo: Atheneu; 1994. Cap. 19, p.118-26.

Waitzberg DL. Câncer e desnutrição. In: Pinotti HW. *Nutrição enteral em cirurgia*. São Paulo: Fundação BIK; 1997. Cap.7, p.56-60.

Waitzberg DL, Ferrini MT. Exame físico e antropometria. In: Waitzberg DL. (Ed) *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica*. São Paulo: Atheneu; 2000, p.255-78.

Waitzberg DL. Câncer. In: Waitzberg DL. (Ed). *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica*. São Paulo: Atheneu; 2000. p.1381-93.

Wang W. Cytokine and cyclooxygenase-2 protein in brain areas of tumor-bearing mice with prostanoid-related anorexia. *Cancer Res* 2001;61:4707-15.

World Health Organization - WHO. *Physical status: the use and interpretation of anthropometry*. Geneva; 1995.

World Health Organization - WHO. *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. Geneva; 1997.

Wright CE, Tallan HH, Lin YY. Taurine: biological update. *Ann Rev Biochem* 1986;55:27-53.

Zacarias-Castilho R, Hernández-Rebollar AR, Zajarias-Rabchinsky A, González-Bárcenas D. Hiperhomocisteinemia. Um nuevo factor de riesgo coronariano. *Gac Med Mex* 2001;137:335-45.

Zhang Z, Shi Q, Liu Z, Sturgis EM, Spitz MR, Wei Q. Polymorphisms of methionine synthase and methionine synthase reductase and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck: a case-control analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(5):1188-93.

Zilberstein B, Faintuch J, Pinotti HW. Câncer de esôfago. In: Pinotti HW. *Tratado de clínica cirúrgica do aparelho digestivo*. São Paulo: Atheneu; 1994. Cap. 45, p.416-425.

Apêndices

Apêndice A - Protocolo de Avaliação clínico-nutricional

Nome : RG:

Idade: Sexo: (...) masculino (...) feminino

Data de admissão:

Raça:

Endereço:

Cidade: Fone:

Profissão:

Resumo da História clínica:

.....

.....

.....

.....

Etilismo: (.....) sim (.....) não

Tabagismo: (.....) sim (.....) não

Esofagoscopia:

Anatomopatológico:

Estadiamento:

Tratamento:

Óbito: sobrevivência:

Altura:	Hemoglobina:	GGT:
Peso atual:	Hematócrito:	PCR:
Peso habitual:	% Linfócitos:	Taurina:
%PP:	Leucócitos:	Cisteína:
Período de PP:	Neutrófilo:	Homocisteína:
IMC:	CTL:	
PCT / PCB:	Albumina:	
PSE / PSI:	Glicose:	
Σ PC:	COLt:	
GC:	LDL:	
CB:	HDL:	
CMB:	TG:	
	TGP:	
	TGO:	

Apêndice B - Dados individuais do grupo de estudo

P	SEXO	IDD	%PP	IMC	%GC	CMB	CTL	Ht	Hb	LEU	LIN	NEU
2	F	58	20,0	23,7	38,7	21,6	1440,0	37,5	12,3	14,4	2,3	4,5
3	M	52	23,0	20,3	12,6	20,3	1420,8	39,7	12,9	8,5	2,3	4,5
5	M	67	23,0	17,3	12,6	25,1	2064,0	40,1	12,8	8,0	2,1	4,0
7	M	72	10,0	24,9	15,6	22,8	1589,5	37,9	12,5	8,5	1,6	5,8
8	M	59	18,0	26,9	33,4	22,8	1879,2	32,2	9,7	8,7	1,9	5,7
9	M	55	19,0	20,1	12,6	27,7	2701,0	45,0	15,0	7,4	2,7	3,6
10	F	53	4,0	23,1	34,6	22,1	1482,6	41,9	13,8	3,7	1,1	2,1
11	M	55	25,0	26,8	34,6	22,6	1377,1	28,0	9,0	2,9	0,8	1,7
12	M	73	8,0	24,5	37,7	24,3	2509,2	51,0	15,4	12,3	2,5	7,6
14	F	64	3,0	27,7	36,7	24,7	966,0	10,8	13,2	7,5	1,0	5,5
16	F	70	15,0	24,2	38,7	24,0	1155,0	36,3	11,0	5,5	3,1	1,3
17	M	43	16,0	17,1	15,6	19,6	1468,8	36,3	12,0	8,5	2,3	4,5
18	M	50	4,0	22,4	24,7	25,9	1710,0	45,8	14,2	5,7	1,7	2,9
19	M	68	17,0	19,6	31,6	24,7	2622,6	45,7	14,4	14,1	2,6	9,1
20	M	67	10,0	29,5	26,5	29,8	556,8	36,2	11,2	10,1	1,2	6,7
21	M	69	20,0	17,6	12,6	23,7	1509,6	39,9	12,6	5,1	1,5	2,2
22	M	44	17,0	18,6	12,6	22,1	660,8	36,1	11,6	11,8	10,0	0,9
23	M	53	17,0	19,9	18,6	24,3	810,0	39,4	12,9	10,0	0,8	8,7

P = pacientes; F = feminino; M = masculino; IDD = idade; %PP = porcentagem de perda de peso; IMC = índice de massa corporal; %GC = porcentagem de gordura corporal; CMB = circunferência muscular do braço; Ht = hematócrito; Hb = hemoglobina; CTL = contagem total de linfócitos; Ht = hematócrito; Hb hemoglobina; LEU = leucócito; LIN = linfócito; NEU = neutrófilo.

Continuação:

P	SEXO	COL/T	HDL	LDL	TG	GGT	TGP	TGO	ALB	PCR	GLIC
2	F	209,0	60,0	124,4	123,0	44,5	29,1	28,9	3,5	7,35	104,0
3	M	149,0	23,0	109,8	81,0	35,0	27,0	17,0	2,3	5,35	79,0
5	M	206,0	57,0	126,8	111,0	16,0	18,0	16,0	2,9	0,21	73,0
7	M	152,0	30,0	95,8	131,0	23,0	19,0	14,0	3,4	7,91	84,0
8	M	183,0	37,0	119,0	135,0	46,0	25,0	15,0	2,5	3,64	96,0
9	M	165,0	55,0	102,4	117,4	27,0	21,0	23,0	4,0	0,13	84,0
10	F	187,0	37,0	122,0	101,0	23,0	19,0	24,0	3,9	0,11	82,0
11	M	161,0	31,0	120,6	47,0	26,0	29,1	28,9	3,4	1,88	83,0
12	M	137,0	37,0	87,0	65,0	54,0	21,0	12,0	3,8	3,45	94,0
14	F	201,0	49,0	122,0	150,0	24,0	24,0	21,0	3,4	0,33	111,0
16	F	167,0	29,0	110,6	137,0	25,0	21,0	21,0	3,9	0,95	91,0
17	M	157,0	30,0	92,8	171,0	165,0	47,0	55,0	3,9	1,46	110,0
18	M	157,0	29,0	94,4	168,0	75,0	41,0	22,0	4,2	0,06	84,0
19	M	97,0	33,0	48,8	76,0	41,0	40,0	29,0	3,6	0,20	143,0
20	M	136,0	19,0	76,4	203,0	49,0	69,0	147,0	2,8	9,65	85,0
21	M	155,0	27,0	107,4	103,0	28,0	24,0	17,0	3,2	1,65	74,0
22	M	121,0	19,0	81,2	104,0	44,0	32,0	19,0	2,7	0,13	101,0
23	M	161,2	35,4	102,4	89,0	56,0	17,0	11,0	4,9	0,99	108,0

P = pacientes; ALB = albumina; PCR = proteína C reativa; GLIC = glicose; COL/T = colesterol total; HDL = HDL-colesterol; LDL = LDL-colesterol; TG = triglicerídio; GGT = gama-glutamil-transferase; TGP = alanina amino transferase ; TGO = aspartato amino transferase.

Apêndice C - Dados individuais do grupo de estudo

Continuação

P	SEXO	TAU	CYS	HCY	SOBREV	ETIL	TABAG	LOCAL	ESTAD	INTERV
2	F	36,4	220,4	12,1	0,2	nega	nega	superior	E IV	gastrostomia
3	M	54,1	81,1	14,1	0,8	sim	sim	médio	E IV	jejunostomia
5	M	148,8	228,5	35,6	18,0	sim	sim	superior	E II a	gastrostomia
7	M	58,3	228,0	16,8	5,0	sim	sim	distal	E IV	eso+gastrop
8	M	257,8	196,1	13,5	17,0	nega	nega	distal	E IV	RT
9	M	315,6	240,2	17,0	17,0	sim	sim	médio	E III	RT
10	F	90,5	220,4	16,3	17,0	nega	nega	superior	E I	eso+gastrop
11	M	121,5	141,3	14,6	6,0	sim	sim	médio	E III	jejunostomia
12	M	199,1	193,5	17,6	16,0	sim	sim	médio	E IV	gastrostomia
14	F	111,9	185,6	13,0	0,9	nega	sim	superior	E I	eso+gastrop
16	F	126,1	352,5	19,6	13,0	nega	nega	superior	E IV	RT
17	M	46,4	221,8	23,5	2,0	sim	sim	superior	E IV	jejunostomia
18	M	112,6	213,5	15,3	10,0	sim	sim	distal	E II a	eso+gastrop
19	M	86,4	217,7	15,8	0,2	sim	sim	superior	E IV	jejunostomia
20	M	64,6	258,4	14,7	3,0	sim	sim	distal	E IV	jejunostomia
21	M	89,7	199,4	22,7	8,0	sim	sim	superior	E IV	jejunostomia
22	M	123,9	151,8	11,1	2,0	sim	sim	médio	E IV	RT
23	M	136,4	223,5	35,0	6,0	sim	sim	médio	E IV	RT

P = pacientes; TAU = taurina; CYS = cisteína; HCY = homocisteína; SOBREV = Sobrevida; ETL = etilista; TABAG = tabagista; ESTAD = estadiamento; INTERV = intervenção

Apêndice D - Dados individuais do grupo controle

Ind	SEXO	IDD	IMC	PGC	CMB	Ht	Hb	CTL	ALB	GLIC
3	F	65	25,9	41,7	23,1	40,5	13,2	2300	4,1	89
4	M	48	21,9	24,1	22	42,9	14,8	1500	4,3	82
8	F	32	19,1	26,3	19,4	40	12,9	2400	4,3	93
9	M	34	28,1	26,5	30,9	49,6	16,7	1700	4,4	89
10	M	37	28,1	28,1	27	45,6	14,1	1400	4,3	91
11	F	36	27,6	35,7	21,9	38,7	12,6	2100	3,8	101
12	F	31	19,3	27,4	16,4	42,7	14,7	1400	4,0	91
13	M	35	23,1	28,9	22,7	50,8	17,4	1500	4,0	98
14	M	27	27,5	19,7	33,1	43,2	14,9	2600	4,3	93
15	F	36	25,8	36,4	22	42,6	14,2	2100	4,1	81
17	M	34	26,4	25,8	26,2	45,6	15,3	1500	4,7	98
19	M	28	22	13,7	25,1	44,7	14,6	2200	4,8	95
20	M	54	25,4	29,6	30,2	44,2	15	1500	4,1	93
21	F	35	21,7	30,6	22,6	42,9	14,5	1800	4,4	89
22	M	28	20,7	19,7	25,8	47	16,3	1800	4,7	92
23	F	39	27,7	40,9	24,3	42	14,4	3300	4,3	92
24	F	36	30,4	32,5	23,5	40,6	13	1700	3,3	71
25	F	31	25,9	32	22,3	40,1	13,9	2400	3,7	82
26	F	28	20	24,4	20,6	41,1	13,5	1900	4,4	79
27	M	50	24,2	25,2	26,1	45,8	15,2	2800	4,2	85

Ind = indivíduos; F = feminino; M = masculino; IDD = idade; IMC = índice de massa corporal; %GC = porcentagem de gordura corporal; CMB = circunferência muscular do braço; Ht = hematócrito; Hb = hemoglobina; CTL = contagem total de linfócitos; ALB = albumina; GLIC = glicose.

Continuação:

Ind	SEXO	COL/T	HDL	LDL	TG	GGT	TGP	TGO	TAU	CYS	HCY
3	F	221	40	152	144	46	46	10	50,51	242,20	11,80
4	M	114	32	47	177	18	9	11	65,49	251,50	11,20
8	F	162	31	120	56	10	12	9	46,77	272,30	12,40
9	M	273	36	203	168	81	43	13	53,59	343,40	14,70
10	M	194	39	130	123	193	22	7	62,42	298,70	15,20
11	F	168	66	90	59	13	10	8	38,6	246,00	18,80
12	F	201	56	128	84	15	7	6	32,81	301,00	10,00
13	M	210	37	128	224	163	20	16	55,09	375,50	16,30
14	M	136	35	80	107	27	15	10	68,36	275,93	12,95
15	F	208	26	144	188	56	9	7	39,52	292,70	14,15
17	M	193	23	143	136	35	29	12	65,12	245,60	9,40
19	M	132	48	70	69	27	18	39	43,4	275,70	15,30
20	M	168	83	60	124	186	6	10	42,1	282,10	12,80
21	F	138	54	70	68	17	15	7	59,83	293,20	13,30
22	M	223	54	146	117	90	36	15	41,72	275,90	12,90
23	F	162	50	83	145	40	12	8	59,62	298,67	15,23
24	F	164	70	87	33	34	7	6	53,29	243,60	8,40
25	F	236	44	168	122	26	8	8	50,32	246,00	18,80
26	F	175	51	108	82	15	8	9	45,63	246,60	10,11
27	M	214	41	155	88	36	12	7	47,59	256,90	9,10

Ind = indivíduos; F = feminino; M = masculino; COL/T = colesterol total; HDL = HDL-colesterol; LDL = LDL-colesterol; TG = triglicérido; GGT = gama-glutamil-transferase; TGP = alanina amino transferase; TGO = aspartato amino transferase; TAU = taurina; CYS = cisteína/ HCY = homocisteína.