

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS**

**ROBERTA CRISTINA RIBEIRO CRUZ**

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO COM L-CITRULINA EM  
PACIENTES COM TUMOR COLORRETAL SUBMETIDOS À  
QUIMIOTERAPIA**

**ALFENAS/MG**

**2023**

**ROBERTA CRISTINA RIBEIRO CRUZ**

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO COM L-CITRULINA EM  
PACIENTES COM TUMOR COLORRETAL SUBMETIDOS À  
QUIMIOTERAPIA**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Mestre em Nutrição e Longevidade pela Universidade Federal de Alfenas.

Área de concentração: Nutrição e Longevidade.

Orientadora: Profa. Dra Pollyanna Francielli de Oliveira

Coorientadora: Profa. Dra. Fernanda de Carvalho Vidigal

**ALFENAS/MG**

**2023**

Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal de Alfenas  
Biblioteca Central

Cruz, Roberta Cristina Ribeiro.

Avaliação dos efeitos da suplementação com L-citrulina em pacientes com tumor colorretal submetidos à quimioterapia / Roberta Cristina Ribeiro Cruz. - Alfenas, MG, 2023.

125 f. : il. –

Orientador(a): Pollyanna Francielli de Oliveira.

Dissertação (Mestrado em Nutrição e Longevidade) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2023.

Bibliografia.

1. *Citrullus lanatus*. 2. Quimioterapia. 3. Toxicidade. 4. Tumores gastrointestinais. 5. *In silico*. I. Oliveira, Pollyanna Francielli de orient. II. Título.

Ficha gerada automaticamente com os dados fornecidos pelo autor.

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA L-CITRULINA EM PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL  
SUBMETIDOS À QUIMIOTERAPIA**

A Banca examinadora abaixo-assinada aprova a Dissertação apresentada como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Nutrição e Longevidade pela Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Nutrição e Longevidade.

Aprovada em: 31 de março de 2023

Profa. Dra. Pollyanna Fracielli de Oliveira  
Instituição: Universidade Federal de Alfenas

Profa. Dra. Hudsara Aparecida de Almeida Paula  
Instituição: Universidade Federal de Alfenas

Profa. Dra. Raquel Goreti Eckert Dreher  
Instituição: Centro Universitário Univel



Documento assinado eletronicamente por **Hudsara Aparecida de Almeida Paula, Professor do Magistério Superior**, em 31/03/2023, às 11:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Raquel Goreti Eckert Dreher, Usuário Externo**, em 31/03/2023, às 11:57, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Pollyanna Fracielli de Oliveira, Professor do Magistério Superior**, em 31/03/2023, às 11:57, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.unifal-mg.edu.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.unifal-mg.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0943876** e o código CRC **B6B9FD9A**.

A todas as pessoas acometidas pelo câncer, em especial aos pacientes do Hospital Regional do Câncer de Passos-MG.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus pois ele foi o meu esteio nesse longo caminho. Ao meu amado esposo por toda parceria, paciência e compreensão por todos os momentos de ausência e ao meu filho parceiro fiel de estudos agradeço por todo apoio, vocês me deram toda a força que precisei, principalmente nos momentos em que o desânimo e o desespero tomavam conta e o principal pensamento era de desistir, nesse momento vocês pegavam na minha mão e me mostravam que o esforço valeria a pena.

A Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG), Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Longevidade e apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela assistência sempre conferida.

A minha orientadora Profa. Dra Pollyanna Francielli de Oliveira agradeço por desde 2014 me mostrar um mundo novo, possibilidades que nunca imaginei existir para a produção e construção de conhecimento, fazer ciência com o que mais gostamos, por me ensinar que é possível colocar em prática o que antes eram suposições e meras curiosidades. Muito obrigada por ter dado ouvidos às minhas loucuras, além de me orientar e conduzir o trabalho da melhor maneira possível, você é para mim um exemplo de profissional e um ser humano fantástico.

A minha coorientadora Profa. Dra Fernanda de Carvalho Vidigal agradeço por toda sua generosidade e empenho, sou grata por você ter compartilhado todo seu conhecimento e me dado apoio nas horas de aflições.

Ao Laboratório de Biociências e Saúde da Universidade do Estado de Minas Gerais, na cidade de Passos-MG, seus colaboradores e aos demais pesquisadores envolvidos neste trabalho, sem o auxílio e parceria de todos não seria possível a realização desse estudo.

Agradeço também a toda equipe do Hospital Regional do Câncer de Passos-MG, em especial os colaboradores da Unidade de Pesquisa e Extensão e a enfermagem da quimioterapia.

Em especial agradeço a amiga querida que a ciência colocou em minha vida Mariane Minussi Baptistella, por fazer parte desse caminho, por todos ensinamentos profissionais e apoio pessoal, regados de muito choro e muitas risadas, além dos momentos de surtos. E a todos os pesquisadores envolvidos na realização desse trabalho obrigada por acreditarem na ciência como modo de mudar o mundo e conhecimento, continuaremos juntos lutando por ela.

“Quando alguém está enfermo, primeiro é necessário reorganizar a alimentação e o estilo de vida. Na maioria dos casos, uma mudança significativa nesses setores pode ser suficiente para que a cura se estabeleça.”

(Sun Simioa)

## RESUMO

Dados epidemiológicos retratam o aumento do número de casos de câncer que tem sido influenciado pelas mudanças no estilo de vida da população, ocasionando diversos prejuízos na qualidade de vida impedindo a longevidade humana saudável. Desse modo, a ciência tem avançado na busca de novas estratégias de tratamentos que demonstrem redução da toxicidade sistêmica sem diminuir a atividade antitumoral dos fármacos já utilizados. Neste contexto, compostos bioativos isolados de alimentos tem sido amplamente estudado. Entre os bioativos que merecem destaque devido sua atuação contra doenças cardiovasculares, perda de peso, infecções urinárias, gota e hipertensão arterial e efeitos antimutagênicos está a L-citrulina, um aminoácido presente na melancia (*Citrullus lanatus*), uma fruta rica em vitaminas, minerais, proteínas, licopeno, caroteno e xantofilas. Com a justificativa baseada na problemática dos tratamentos para o câncer que acarretam diversos efeitos colaterais devido à toxicidade sistêmica, o presente estudo propõe avaliar os efeitos da suplementação com L-citrulina em pacientes com câncer colorretal (CCR) em quimioterapia de um Hospital do Câncer no interior de Minas Gerais. Foram realizadas análises *in silico* da L-citrulina, avaliação nutricional dos pacientes participantes por meio de aferições de peso e estatura, cálculo de índice de massa corpórea (IMC), avaliação do consumo alimentar antes do diagnóstico de câncer, avaliação da composição corporal e estilo de vida e a suplementação com L-citrulina por 28 dias. Os resultados na análise *in silico* mostraram que a L-citrulina não apresenta efeitos citotóxicos e tóxicos dessa maneira não há qualquer efeito adverso que possa prejudicar a saúde ou a qualidade de vida do paciente. A avaliação nutricional indicou que a maioria dos participantes da pesquisa são classificados com sobrepeso e obesidade de acordo com o IMC. A avaliação da estimativa do consumo alimentar aponta um alto consumo de alimentos ricos em gordura, carboidratos, açúcar, sódio e baixo consumo de fibras, a avaliação da composição corporal aponta alta porcentagem de gordura corporal, visceral e massa muscular abaixo do recomendado enquanto a avaliação do estilo de vida mostrou que os pacientes não praticam exercícios físicos e que, antes do diagnóstico de CCR alguns eram tabagistas e faziam uso de álcool com regularidade. A suplementação com L-citrulina mostrou uma tendencia de melhora em relação a toxicidade sistêmica causada pela quimioterapia e a inflamação própria da doença. Em suma, os resultados sugerem que a alimentação baseada em alimentos processados e ultraprocessados foi prejudicial para esses pacientes, principalmente pelo fato do baixo consumo de grãos e cereais integrais, legumes, verduras e frutas e que a suplementação com L-

citrulina pode auxiliar na diminuição da toxicidade sistêmica, principalmente como anti-inflamatória, sendo necessários novos estudos para esclarecer se a alimentação inadequada teve relação com o desenvolvimento de CCR e ajustes nas doses e no tempo de suplementação com L-citrulina.

Palavras-chave: *Citrullus lanatus*, quimioterapia, toxicidade, tumores gastrointestinais, *in sílico*, avaliação nutricional.

## ABSTRACT

Epidemiological data portray the increase in the number of cancer cases that has been influenced by changes in the population's lifestyle, causing several losses in the quality of life, preventing healthy human longevity. Thus, science has advanced in the search for new treatment strategies that demonstrate a reduction in systemic toxicity without decreasing the antitumor activity of drugs already used. In this context, bioactive compounds isolated from food have been widely studied. Among the bioactives that deserve mention due to their action against cardiovascular diseases, weight loss, urinary infections, gout and arterial hypertension and antimutagenic effects is L-citrulline, an amino acid present in watermelon (*Citrullus lanatus*), a fruit rich in vitamins, minerals, proteins, lycopene, carotene and xanthophylls. With the justification based on the problem of treatments for cancer that cause several side effects due to systemic toxicity, the present study proposes to evaluate the effects of supplementation with L-citrulline in patients with colorectal cancer (CRC) undergoing chemotherapy at a Cancer Hospital in the interior of Minas Gerais. Analyzes were carried out *in silico* of L-citrulline, nutritional assessment of participating patients through measurements of weight and height, calculation of body mass index (BMI), assessment of food consumption before cancer diagnosis, assessment of body composition and lifestyle and supplementation with L-citrulline for 28 days. The results in the analysis *in silico* showed that L-citrulline does not have cytotoxic and toxic effects, therefore there are no adverse effects that could harm the patient's health or quality of life. Nutritional assessment indicated that most research participants are classified as overweight or obese according to the BMI. The assessment of the estimate of food consumption points to a high consumption of foods rich in fat, carbohydrates, sugar, sodium and low fiber consumption, the assessment of body composition points to a high percentage of body fat, visceral fat and muscle mass below the recommended level, while the assessment of style of life showed that the patients do not practice physical exercises and that, before the CRC diagnosis, some were smokers and used alcohol regularly. Supplementation with L-citrulline showed a tendency to improve systemic toxicity caused by chemotherapy and the inflammation of the disease. In short, the results suggest that a diet based on processed and ultra-processed foods was harmful for these patients, mainly due to the low consumption of whole grains and cereals, vegetables, and fruits, and that supplementation with L-citrulline can help to reduce systemic toxicity, mainly as an anti-inflammatory, being new studies are needed to clarify whether inadequate nutrition was related to the development of CRC and adjustments in doses and duration of supplementation with L-citrulline.

Key words: *Citrullus lanatus*, chemotherapy, toxicity, gastrointestinal tumors, *in silico*, nutritional assessment.

## LISTA DE FIGURAS

|   |    |
|---|----|
| Figura 1 - Procedimentos realizados no desenvolvimento da pesquisa.....   | 34 |
| Figura 2 - Desenho do estudo de indivíduos com diagnóstico de CCR voluntários do Hospital Regional do Câncer de Passos - MG.....                        | 38 |
| Figura 3 - Análise <i>in silico</i> da solubilidade da L-citrulina e fármacos de referência para para o tratamento quimioterápico.....                  | 50 |
| Figura 4 - Absorção da L-citrulina e dos fármacos de referência no Lúmen Intestinal.....  | 51 |
| Figura 5 - Análise <i>in silico</i> interação proteína-proteína da molécula de L-citrulina.....   | 52 |
| Figura 6 - Análise <i>in silico</i> das principais interações da molécula L-citrulina com proteínas.....  | 54 |
| Figura 7 - Diferenças de idade e de sexo entre os pacientes participantes da pesquisa, Passos - MG, 2023.....   | 57 |
| Figura 8 - Hábito intestinal e ingestão hídrica dos pacientes oncológicos incluídos no estudo, Passos - MG, 2023.....                                   | 60 |
| Figura 9 - Comorbidades pré existentes relatadas pelos pacientes oncológicos incluídos no estudo, Passos - MG, 2023.....                                | 63 |
| Figura 10 - Casos de câncer e CCR familiares próximos dos pacientes oncológicos incluídos no estudo, Passos - MG, 2023.....                             | 64 |
| Figura 11 - IMC antes do diagnóstico de câncer, IMC antes da suplementação e IMC após a suplementação dos pacientes oncológicos, Passos - MG, 2023..... | 68 |
| Figura 12 - Prática e frequência de exercícios físicos realizados pelos pacientes oncológicos, Passos - MG, 2023.....                                   | 73 |
| Figura 13 - Consumo de tabaco (A) e bebidas alcoólicas (B) dos pacientes oncológicos participantes do estudo, Passos - MG, 2023.....                    | 74 |
| Figura 14 - Níveis séricos de ureia (A) e creatinina (B) pré e pós suplementação com L-citrulina, Passos - MG, 2023.....                                | 90 |

## LISTA DE TABELAS

|             |  |    |
|-------------|--|----|
| Tabela 1 -  | Caracterização físico-química da L-citrulina e dos fármacos de referência.....   | 45 |
| Tabela 2 -  | Potencial citotóxico da L-citrulina e dos fármacos de referência.....  | 45 |
| Tabela 3 -  | Dose Letal 50% (DL 50) apresentada pela L-citrulina e fármacos.....  | 46 |
| Tabela 4 -  | Dose Letal 50% (DL 50) apresentada pela L-citrulina e fármacos de referência.....  | 47 |
| Tabela 5 -  | Análise <i>in silico</i> da L-citrulina e fármacos de referência quanto à farmacocinética.....   | 48 |
| Tabela 6 -  | Análise <i>in silico</i> da atividade anti-inflamatória, antioxidante e antitumoral da L-citrulina e dos fármacos de referência.....                         | 54 |
| Tabela 7 -  | Perfil dos pacientes oncológicos participantes da pesquisa entrevistados no município de Passos – MG, 2023.....  | 56 |
| Tabela 8 -  | Principais sintomas relatados pelos pacientes antes do diagnóstico de CCR, Passos – MG, 2023.....  | 66 |
| Tabela 9 -  | Análise da composição corporal dos pacientes oncológicos incluídos no estudo, Passos – MG, 2023.....   | 71 |
| Tabela 10 - | Principais grupos alimentares de consumo antes do diagnóstico de CCR dos pacientes com diagnóstico de CCR, Passos – MG, 2023.....                            | 77 |
| Tabela 11 - | Consumo alimentar antes do diagnóstico de CCR de massas e doces de pacientes com diagnóstico de CCR, Passos – MG, 2023.....                                  | 79 |
| Tabela 12 - | Consumo alimentar antes do diagnóstico de CCR de carnes e embutidos de pacientes participantes da pesquisa, Passos – MG. 2023.....                           | 82 |
| Tabela 13 - | Consumo de carboidratos, proteínas, lipídios e fibras dos pacientes oncológicos participantes do estudo, Passos – MG, 2023.....                              | 83 |
| Tabela 14 - | Recomendações de vitaminas, minerais e o consumo atual de sódio dos pacientes oncológicos, Passos – MG, 2023.....  | 84 |
| Tabela 15 - | Análise do exame de hemograma dos pacientes oncológicos participantes da pesquisa realizado pré e pós suplementação com L-citrulina, Passos -, MG, 2023..... | 87 |

## LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

|         |  |
|---------|--|
| AG      | Ácido graxo  |
| ADMET   | Absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade   |
| ADT     | <i>Androgen deprivation therapy</i> (Terapia de privação androgênica)  |
| AKT1    | <i>Serine, threonine, kinase 1</i>   |
| APC     | <i>Adenomatous polyposis coli</i>  |
| AMPK    | <i>AMP activated protein kinase</i> (Proteína quinase ativada por AMP)   |
| BBB     | <i>Transposition of the Blood-Brain Barrier</i> (Transposição da Barreira Hematoencefálica)  |
| BIA     | Bioimpedância  |
| CACO 2  | <i>Immortalized cell line of human colorectal adenocarcinoma cells</i> (linha celular imortalizada de células de adenocarcinoma colorretal humano) |
| CCR     | Câncer colorretal  |
| CDH1    | <i>Cadherin 1</i> (Caderina 1)   |
| CE      | Câncer de estômago   |
| CFN     | Conselho Federal de Nutricionistas   |
| CHO     | Carboidrato  |
| COX1    | Ciclo-oxigenase-1  |
| COX2    | Ciclo-oxigenase-2  |
| CYP     | Citocromo P450   |
| CYP1A2  | Citocromo P450 1A2   |
| CYP2C19 | Citocromo P450 2C19  |
| CYP2C9  | Citocromo P450 família 2 subfamília C membro 9   |
| CYP2D6  | Citocromo P450 2D6   |
| CYP3A4  | Citocromo P450 3A4   |
| DCNT    | Doença crônica não transmissível   |
| DL 50   | Dose letal mediana   |
| DMII    | Diabetes mellitus tipo II  |
| DHGNA   | Doença hepática gordurosa não alcóolica  |
| DNA     | Ácido desoxirribonucleico  |
| DRIS    | <i>Dietary reference intakes</i> (Consumo dietético de referência)   |
| EGFR    | <i>Epidermal growth factor receptor</i> (Proteína receptora do fator de crescimento epidérmico)  |

|        |   |
|--------|---|
| EROs   | Espécies reativas de oxigênios  |
| ERβ    | <i>Estrogen receptor Beta</i> (Receptor de estrógeno Beta)  |
| ESOL   | Solubilidade em água  |
| FA2    | Fosfolipase 2   |
| Flex   | Flexibilidade   |
| FOLFOX | 5-Fluorouracil, Oxaliplatina e Leucorina + 5-Fluorouracil por 24 horas                                |
| FU     | <i>Fraction unbound</i> (Fração não consolidada)  |
| FYN    | <i>Proto-oncogene tyrosine protein kinase</i> (Proto-oncogene tirosina-proteína quinase)              |
| G      | Grams (Gramas)  |
| GC     | Gordura corporal  |
| GPX    | <i>Glutathione peroxidase 1</i> (Glutathione Peroxidase 1)  |
| GSH    | <i>Glutathione</i> (Glutathione)  |
| GST    | <i>Glutathione S-transferases</i> (Glutathione S-transferases)  |
| GV     | Gordura visceral  |
| HAS    | Hipertensão Arterial Sistêmica  |
| HIA    | <i>Human Intestinal Absorption</i> (Absorção intestinal humana)                                       |
| HeLa   | <i>Human cervix adenocarcinoma</i> (Adenocarcinoma cervical humano)                                   |
| hERG   | <i>Human Ether-à-go-go-Related Gene</i> (Gene humano relacionado ao éter-à-go-go)                     |
| HTR1A  | <i>5-hydroxytryptamine receptor 1 A human</i> (5-Receptor 1 A de 5-hidroxitriptamina)                 |
| HTR2A  | <i>5-hydroxytryptamine 2A receptor</i> (Receptor 2A de 5- hidroxitriptamina)                          |
| IARC   | <i>International Agency for Research on Cancer</i> (Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer) |
| IFN-γ  | <i>Interferon-gamma</i> (Interferon gama)   |
| IL-6   | Interleucina 6  |
| IL-10  | Interleucina 10   |
| IMC    | Índice de massa corpórea  |
| INCA   | Instituto Nacional de Câncer  |
| INSATU | Insaturação   |
| INSOLU | Insolubilidade  |
| iNOS   | Óxido nítrico sintase   |
| IP     | Intraperitoneal   |
| IV     | Intravenoso   |

|                 |   |
|-----------------|---|
| HaCat           | Linhagem de queratinócitos  |
| HAS             | Hipertensão arterial sistêmica  |
| LCV             | Leucorina   |
| LIP             | Lipídios  |
| LCK             | <i>Lymphocyte-specific protein tyrosine kinase</i> (Proteína tirosina quinase específica de linfócitos) |
| LCV             | Leucorina   |
| LIP             | Lipídios  |
| Lipo            | Lipofilicidade  |
| LogBB           | Permeabilidade da barreira hematoencefálica   |
| LogPS           | Taxa de penetração cerebral   |
| Log cm/S        | Solubilidade por centímetro   |
| Log P           | Solubilidade em água  |
| Log S           | Solubilidade em gordura   |
| Log $\mu$ g/l   | Molalidade de microgramas por litro   |
| MB              | Metabolismo basal   |
| MCP1            | <i>Monocyte chemotactic protein 1</i> (Proteína quimiotática de monócitos 1)                            |
| Mg              | Miligrama   |
| MolLog P        | Coefficiente de partição água octanol   |
| Na <sup>+</sup> | Sódio,  |
| NFR2            | <i>Nuclear factor erythroid 2-related factor 2</i> (Fator nuclear ao eritróide 2 fator 2)               |
| NHDE            | <i>Normal Human Dermal Fibroblasts</i> (Fibroblastos dérmicos humanos normais)                          |
| NOS1            | Óxido Nítrico Sintase 1   |
| NOS2            | Óxido Nítrico Sintase 2   |
| NOS3            | Óxido Nítrico Sintase 3   |
| NR              | Não relatou   |
| NS              | Não houve significância   |
| OCT2            | <i>Organic cation transporter 2</i> (Transportador de cátions orgânicos)                                |
| OMS             | Organização Mundial da Saúde  |
| PC              | Peso corpóreo   |
| PCR             | Proteína C reativa  |
| PDB code        | <i>Code identification in the protein data bank</i> (Identificação do código no banco)                  |

|                   |  |
|-------------------|--|
|                   | de dados de proteínas)   |
| PGB <sup>+</sup>  | Moléculas positivas para interação com glicoproteína P   |
| PGB <sup>-</sup>  | Moléculas negativas para interação com glicoproteína P   |
| PGP <sup>-</sup>  | Moléculas negativas para interação com glicoproteína tipo P.                                       |
| PGP <sup>+</sup>  | Moléculas positivas para interação com glicoproteína tipo P,                                       |
| Polar             | Polaridade,  |
| PTEN              | <i>Phosphatase and tensine homologue</i> (Homólogo de fosfatase e tensina)                         |
| PTN               | Proteína   |
| QFA               | Questionário de frequência alimentar   |
| RDA               | Recomendação diária  |
| SC                | Subcutâneo   |
| SMAD4             | <i>Mothers against decapentaplegic homolog 4</i> (mães contra homólogo decapentaplégico 4)         |
| SMILE             | <i>Simplified molecule input line entry</i> (Entrada de linha de entrada de molécula simplificada) |
| SNC               | Sistema nervoso central  |
| SOD               | Superóxido dismutase   |
| STK1              | <i>Serine, threonine, kinase 2</i> (Serina, treonina, quinase 2)                                   |
| TH                | Tirosina Hidroxilase   |
| TPSA <sup>2</sup> | <i>Polar surface area</i> (Área de superfície polar)   |
| TNF- $\alpha$     | Fatores de Necrose Tumoral Alfa  |
| VDs               | Volume de distribuição   |
| VET               | Valor energético total   |
| VR                | Valor de referência  |
| VO                | Via oral   |
| WCRF              | <i>World Cancer Research Found</i> (Fundo Mundial para pesquisa em câncer)                         |
| 5-FU              | 5 Fluorouracil   |

## SUMÁRIO

|              |  |           |
|--------------|--|-----------|
| <b>1</b>     | <b>INTRODUÇÃO.....</b>   | <b>20</b> |
| <b>2</b>     | <b>REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>  | <b>21</b> |
| 2.1          | O CÂNCER E A PROBLEMÁTICA DOS TRATAMENTOS.....   | 22        |
| 2.2          | OS TUMORES GASTROINTESTINAIS E OS QUIMIOTERÁPICOS<br>DE PRIMEIRA ESCOLHA.....                | 23        |
| 2.3          | PERFIL NUTRICIONAL E A CORRELAÇÃO COM O CÂNCER<br>COLORRETAL.....                            | 24        |
| 2.4          | O PAPEL DOS SUPLEMENTOS NUTRICIONAIS NA REDUÇÃO DA<br>DA TOXICIDADE DOS QUIMIOTERÁPICOS..... | 26        |
| 2.5          | L-CITRULINA.....   | 27        |
| 2.6          | ENSAIO <i>IN SÍLICO</i> COMO FERRAMENTA DE PREDIÇÃO NA<br>INTERFACE DA NUTRIÇÃO.....         | 29        |
| <b>3</b>     | <b>JUSTIFICATIVA.....</b>  | <b>31</b> |
| <b>4</b>     | <b>OBJETIVOS.....</b>  | <b>33</b> |
| 4,1          | Objetivo geral.....  | 33        |
| 4.2          | Objetivos específicos.....   | 33        |
| <b>5</b>     | <b>MATERIAL E MÉTODOS.....</b>   | <b>34</b> |
| 5.1          | Ensaio <i>in silico</i> .....  | 34        |
| <b>5.1.2</b> | <b>Caracterização físico-química.....</b>  | <b>35</b> |
| <b>5.1.3</b> | <b>Citotoxicidade em linhagens celulares normais.....</b>                                    | <b>35</b> |
| <b>5.1.4</b> | <b>Toxicidade.....</b>   | <b>35</b> |
| <b>5.1.5</b> | <b>Farmacocinética.....</b>  | <b>36</b> |
| <b>5.1.6</b> | <b>Ancoragem molecular.....</b>  | <b>36</b> |
| 5.2          | ENSAIO CLÍNICO.....  | 37        |
| 5.3          | L-CITRULINA E PLACEBO.....   | 39        |
| 5.4          | PACIENTES.....   | 39        |
| 5.5          | SUPLEMENTAÇÃO.....   | 40        |
| 5.6          | AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL.....   | 41        |
| 5.7          | AVALIAÇÃO DO PADRÃO ALIMENTAR E ESTILO DE VIDA.....  | 42        |
| 5.8          | AVALIAÇÃO DOS EXAMES BIOQUÍMICOS.....  | 42        |
| 5.9          | ANÁLISE ESTATÍSTICA.....   | 42        |
| <b>6</b>     | <b>RESULTADOS.....</b>   | <b>43</b> |

|              |   |            |
|--------------|---|------------|
| 6.1          | PREDIÇÃO <i>IN SÍLICO</i> .....   | 43         |
| 6.2          | ENSAIO CLÍNICO.....   | 56         |
| <b>6.2.1</b> | <b>Perfil dos pacientes oncológicos.....</b>                                    | <b>56</b>  |
| <b>6.2.2</b> | <b>Hábitos fisiológicos.....</b>  | <b>59</b>  |
| <b>6.2.3</b> | <b>Doenças pré-existentes.....</b>  | <b>61</b>  |
| <b>6.2.4</b> | <b>Histórico familiar.....</b>  | <b>63</b>  |
| <b>6.2.5</b> | <b>Principais sintomas relatados.....</b>                                       | <b>65</b>  |
| <b>6.2.6</b> | <b>Avaliação do estado nutricional.....</b>                                     | <b>66</b>  |
| 6.2.6.1      | Avaliação antropométrica.....   | 66         |
| 6.2.6.2      | Análise da composição corporal.....   | 69         |
| <b>6.2.7</b> | <b>Estilo de vida e avaliação do padrão alimentar.....</b>                      | <b>71</b>  |
| 6.2.7.1      | Prática de exercícios físicos.....  | 71         |
| 6.2.7.2      | Consumo do tabaco e do álcool.....  | 73         |
| 6.2.7.3      | Consumo alimentar.....  | 75         |
| <b>6.2.8</b> | <b>Composição da dieta.....</b>   | <b>82</b>  |
| <b>6.2.9</b> | <b>Parâmetros hematológicos e bioquímicos antes a após a suplementação.....</b> | <b>85</b>  |
| <b>7</b>     | <b>CONCLUSÃO.....</b>   | <b>91</b>  |
|              | <b>REFERENCIAS.....</b>   | <b>92</b>  |
|              | <b>APÊNCIDES.....</b>   | <b>109</b> |
|              | <b>ANEXOS.....</b>  | <b>116</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

A expectativa de vida da humanidade vem crescendo nos últimos anos, mas infelizmente a longevidade e saúde não têm caminhado juntas: com o aumento da expectativa de vida, muitas doenças crônicas que comprometem a qualidade de vida e que muitas vezes levam a óbitos precoces têm avançado, entre elas o câncer (PIGNATTI *et al.*, 2020). Já em 2019, Smith *et al.* (2019) relatavam que 67% dos norte-americanos com mais de 65 anos desenvolveriam câncer entre 2010 e 2030 e, no Brasil alguns tipos de cânceres como próstata e mama vem sendo constantemente diagnosticados em adultos a partir dos 50 anos enquanto o câncer colorretal (CCR) vem acometendo adultos com menos de 50 anos, impedindo assim uma longevidade saudável e funcional (INCA, 2019; SILVA *et al.*, 2019).

Considerando o câncer uma enfermidade multicausal crônica, é caracterizado pela presença de células com alterações genéticas que crescem de forma anormal, invadindo outros tecidos e levando-os à perda de sua função original (BOVERI, 2008; SANCHEZ-VEGA *et al.*, 2018). O crescente aparecimento desta doença é um problema de saúde pública no Brasil. Dados de 2018 mostraram que neste ano ocorreram 18 milhões de novos casos de câncer no mundo e, em 2040 espera-se um aumento de 47% em relação a 2020, cerca de 28,4 milhões de novos casos em média por ano (BRAY *et al.*, 2018). Estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA) mostram que só no Brasil haverá cerca de 704 mil novos casos para cada ano do triênio 2023-2025 (INCA, 2022) sendo que, de 30% a 50% dos casos de câncer, poderiam ser evitados se houvesse uma política eficaz de diminuição de risco ou tratamento (BRAY *et al.*, 2018; INCA, 2019).

Atualmente os casos de câncer colorretal (CCR) tem avançado, principalmente entre jovens adultos e pessoas com menos de 50 anos (PATEL *et al.*, 2021). O diagnóstico geralmente é tardio, havendo a necessidade de tratamentos quimioterápicos, radioterápicos e cirúrgicos, podendo assim resultar em sérios efeitos colaterais devido a toxicidade dos antineoplásicos convencionais (SCHIRRMACHER, *et al.*, ZRAIK ; HEß-BUSCH, 2021 ).

A L-citrulina é um aminoácido não essencial que tem demonstrado diversos benefícios para saúde, principalmente para o sistema cardiovascular, através do aumento na oxigenação dos tecidos, reduzindo assim a pressão arterial conforme Maoto *et al.*, (2019) e Kaore *et al.*, (2012), a literatura também aponta a melhora na performance esportiva, além de atuar no ciclo da ureia, dessa forma ela age reduzindo a produção de amônia e os efeitos maléficos dos radicais livres (ALLERTON *et al.*, 2018). Diante disso o presente trabalho avaliou os efeitos da suplementação com L-Citrulina em pacientes com o diagnóstico de CCR submetidos à

quimioterapia visto que uso de compostos bioativos isolados advindos de alimentos populares vem sendo estudado e utilizado como coadjuvantes na tentativa da diminuição da toxicidade sistêmica mantendo o efeito antineoplásico desejado (POCHET *et al.*, 2022; IRIMIE *et al.*, 2019).

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 O CÂNCER E A PROBLEMÁTICA DOS TRATAMENTOS

A iniciação de tal enfermidade tem ocorrido nas mais diversas faixas etárias, devido à diferentes fatores de risco que podem ser considerados não modificáveis (fatores genéticos) e modificáveis (associados ao estilo de vida), os quais pode-se destacar, o tabagismo, alcoolismo, exposição ao sol, infecções por papilomavírus, uso demasiado de estrógenos, obesidade e alimentação incorreta, principalmente baseada no abuso de gorduras, açúcares simples e embutidos (FRIEDENREICH; RYDER-BURBIDGE; MCNEIL, 2021; MARTEL *et al.*, 2020). Em consequência do aumento dos dados epidemiológicos, a ciência tem avançado na identificação de barreiras biológicas e na busca de tratamentos coadjuvantes. Ainda hoje, as estratégias de tratamento do câncer são baseadas na quimioterapia, radioterapia, cirurgia, imunoterapia, hormonioterapia, terapia alvo, medicina personalizada e transplante de medula óssea (INCA, 2022; JOSHI; BADGWELL, 2021). No entanto, a quimioterapia possui relevantes problemáticas baseadas na inibição da divisão de células tumorais e também das células normais conforme Pérez-Herrero; Fernández-Medarde (2015), a necessidade do uso de doses cada vez mais altas capazes de atingir o maior nível de morte celular possível e causar mais efeitos tóxicos ao paciente, o desenvolvimento de resistência frente aos agentes antineoplásicos e a toxicidade renal, cardíaca e hepática (AL-ABKAL *et al.*, 2022; EMRAN *et al.*, 2022; TAO *et al.*, 2020).

O desenvolvimento de resistência frente aos agentes antineoplásicos também tem sido um obstáculo para um regime terapêutico eficaz no tratamento de tumores, aparecendo em parte dos pacientes com boa resposta inicial ao tratamento. Entre os mecanismos de resistência mais comuns estão à redução do acúmulo e o aumento da inativação intracelular de droga bem como o aumento da eficácia do sistema de reparo do DNA. Os mecanismos de resistência surgem como consequência de mudanças celulares que podem tanto impedir a droga de interagir com o DNA como interferir com a ativação da resposta aos efeitos citotóxicos ou ainda, em ambos os processos. Assim, a utilização de drogas combinadas é determinante para a diminuição da resistência e eficácia do tratamento (EMRAN *et al.*, 2022).

Na tentativa de diminuir interrupções no tratamento, muitos estudos com terapias adjuvantes vêm sendo realizados a fim de melhorar a qualidade de vida dos pacientes submetidos à quimioterapia e radioterapia (GHODOUSI *et al.*, 2022). A maioria destes estudos visam novas terapias que consigam diminuir a carga tumoral e que ao mesmo tempo sejam

menos agressivas, não comprometendo tanto à saúde do paciente que já está debilitada, incluindo a possível amenização dos efeitos colaterais causados pela toxicidade (SCHIRRMACHER, 2019).

## 2.2 O TUMOR COLORRETAL E OS QUIMIOTERÁPICOS DE PRIMEIRA ESCOLHA

O câncer colorretal (CCR) compreende um grupo de doenças que acometem órgãos como, intestino delgado, intestino grosso e reto, ele é o terceiro tipo de câncer mais comum no mundo e o segundo que mais leva a óbitos (ARNOLD *et al.*, 2018; INCA, 2022). Baidoun *et al.* (2021) relataram que os CCR foram responsáveis por 881.000 óbitos advindos do câncer no ano de 2018 e que a estimativa era de 1,8 milhões de novos casos em todo o mundo (BAIDOUN *et al.*, 2021). Dados do INCA confirmam essa estimativa: só no Brasil o câncer colorretal, é o segundo mais frequente em homens e mulheres (INCA, 2023).

Entre os principais fatores de risco relacionados aos cânceres de estômago e colorretal está à alimentação e a atividade física. Com o passar dos anos, a população mundial vem trocando uma alimentação saudável rica em legumes, verduras, frutas e cereais integrais por alimentos industrializados, ultraprocessados, sem nenhum ou pouquíssimo valor nutricional e com altos teores de gorduras, sal e açúcar. O consumo excessivo de carnes processadas também contribui para o desenvolvimento do câncer, sendo também notório destacar o tabaco, o álcool, o sedentarismo, que leva as pessoas ao excesso de peso e a *Helicobacter pylori* nos casos de câncer no estômago (KARIMI *et al.*, 2014; Lyons, 2019).

A obesidade, caracterizada pelo acúmulo de gordura corporal, ocasionando um estado inflamatório crônico em todo o organismo, aumenta as chances do desenvolvimento do câncer gastrointestinal porque esse estado inflamatório aumenta a produção de alguns fatores pró inflamatórios como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina 6 (IL-6) e a proteína C - reativa (PCR). A obesidade também causa a elevação dos níveis de insulina e leptina, aumento na produção de hormônios endógenos, podendo sinalizar para aumento da proliferação celular e redução da apoptose, contribuindo assim para o crescimento de células cancerosas (KARIMI *et al.*, 2014).

Há mais de 40 anos, várias drogas antineoplásicas vêm sendo estudadas e testadas com o intuito de melhorar a eficácia sobre o câncer levando a diminuição do sofrimento do paciente (DEVITA; CHU, 2008). Entre as drogas antineoplásicas utilizadas para o tratamento do câncer gastrointestinal, estão 5- Fluorouracil, Carboplatina, Carpecitabina, Oxaliplatina, Docetaxel, Epirubicina, Leucovorina, Irinotecano, Paclitaxel e Compostos de platina (AL-BATRAN *et al.*,

2016; BAILLY, 2019; CHION *et al.*, 2017; MAKOVEC, 2019). Os protocolos utilizados como primeira escolha para o tratamento de câncer colorretal são o FOLFOX (combinação do 5-Fluorouracil, Oxaliplatina e Leucorina + 5-Fluorouracil) por 24 horas e o FOLFIRI (combinação de 5-Fluorouracil, Irinotecano e Leucorina). Para o tratamento de câncer de estômago os protocolos mais usados são o ECF (combinação de Epirrubina, Compostos de platina e 5-Fluorouracil), muito utilizado antes e após cirurgias e DCF (combinação de Docetaxel, Compostos de platina e 5-Fluorouracil), utilizados nos casos mais avançados (AL-BATRAN *et al.*, 2016; BABU *et al.*, 2017; BAILLY, 2019; CHION *et al.*, 2017; MAKOVEC, 2019).

No entanto, apesar da melhora na sobrevida dos pacientes após tratamento, com a utilização de drogas antineoplásicas e o aumento na incidência de seus efeitos colaterais, vários transtornos para os pacientes, mesmo após a suspensão de seu uso tem sido relatado. Entre esses desconfortos, os mais graves são: a toxicidade renal, gastrointestinal, ototoxicidade, neurotoxicidade, náuseas, vômitos, inapetência, alopecia, diarreia, mucosite, infecções, hemorragias, hematomas, neuropatia periférica e fadiga (NEGARANDEH *et al.*, 2020). Segundo Riddell (2018) um dos principais efeitos negativos dos compostos de platina é a nefrotoxicidade, que ocasiona o agravamento da função renal em até 36 % dos pacientes, aumentando os níveis de creatinina, causando até mesmo danos renais que não podem ser revertidos. Apesar da utilidade clínica da compostos de platina, há muitas ocasiões em que é difícil a continuidade dos tratamentos com esse fármaco devido a sua toxicidade sistêmica (MAKOVEC, 2019).

Uma alternativa para diminuição dos efeitos causados pelos clássicos antineoplásicos tem sido à busca por estratégias de tratamentos com menor toxicidade sistêmica, mas que mantenham sua atividade antitumoral (SCHIRRMACHER, 2019). Logo, metodologias contemporâneas têm sido adotadas para o tratamento do câncer, particularmente no que se diz respeito ao uso de produtos naturais e suplementos nutricionais, seja como moléculas protótipo ou em estratégias de combinação que possam atuar reduzindo os efeitos colaterais (KIM; KIM, 2018).

### 2.3 PERFIL NUTRICIONAL E A CORRELAÇÃO COM O CÂNCER

Nas últimas quatro décadas, o Brasil e o mundo passaram por mudanças importantes na alimentação e nutrição. Com a modernidade as pessoas aderiram às refeições fáceis e práticas e com isso houve um aumento estrondoso de alimentos processados e ultraprocessados,

enquanto os alimentos *in natura* foram deixados de lado devido à complexidade e o tempo despendido no preparo (ZANG; GIOVANNUCCI, 2022).

Uma análise da dieta americana realizada nos últimos anos, mostra um grande aumento na ingestão de alimentos processados e ultraprocessados como, açúcar, grãos e cereais refinados, óleos vegetais, carnes processadas, gorduras saturadas, bebidas açucaradas, bebidas alcóolicas, adoçantes não nutritivos e alimentos transgênicos (LEE *et al.*, 2022). Todas essas mudanças trouxeram sérias consequências, como o aumento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs), principalmente o câncer, pois esses alimentos expõem os indivíduos a aditivos alimentares além da obesidade que é um fator de risco grave (KLIEMANN *et al.*, 2022).

Estudos realizados em diversas partes do mundo evidenciam que a alimentação apresenta uma correlação com o desenvolvimento de CCR, Peres *et al.* (2022) realizaram uma pesquisa em duas grandes cidades brasileiras e os resultados mostraram que o alto consumo de alimentos processados e ultraprocessados como pão, queijos amarelos ricos em gorduras, carnes e peixes fritos ou assados, frituras, carnes processadas e preparações doces foram determinantes para o aumento de risco de câncer no estômago.

O câncer colorretal (CCR) também tem sido relacionado com a alimentação inadequada como alto consumo de carnes vermelhas e processadas e baixa ingestão de frutas, legumes, verduras, grãos e cereais integrais, além do excesso de bebidas açucaradas (HAZELAS *et al.* 2019; SUPACHAI, *et al.*, 2020). Em seu trabalho Romaguera *et al.* (2021) avaliaram por meio de questionário de frequência alimentar validado o perfil alimentar de pessoas diagnosticadas com CCR, câncer de mama e câncer de próstata em 12 cidades espanholas. Os resultados indicaram que o consumo de alimentos e bebidas ultraprocessados foi associado ao maior risco de câncer colorretal. Os autores sugerem a implementação de uma política de saúde pública eficaz com foco na promoção da saúde que pode amenizar os problemas enfrentados com o desenvolvimento da doença.

Bradbury; Murphy; Key (2020) avaliaram um questionário de frequência alimentar de 475.581 pessoas no Reino Unido com o intuito de verificar se o risco de CCR estava correlacionado com as escolhas alimentares de cada indivíduo. Os resultados mostraram que o consumo de carne vermelha, processada e a ingestão de álcool foram associadas a um risco aumentado do desenvolvimento de CCR enquanto que o consumo de fibras encontradas em alimentos do desjejum como pão e cereal matinal foram associadas a uma diminuição do risco de CCR.

## 2.4 O PAPEL DOS SUPLEMENTOS NUTRICIONAIS NA REDUÇÃO DA TOXICIDADE DOS QUIMIOTERÁPICOS

Relatos do Ministério da Saúde admite que a alimentação inadequada, rica em gorduras, alimentos processados, refinados e o baixo consumo de frutas, verduras e legumes aliada ao sedentarismo expõe a população a diversas doenças, especialmente o câncer, atingindo todas as classes sociais, sexo, raça e idades (BRASIL,2014). Neste sentido, a nutrição exerce uma função primordial tanto na diminuição de risco quanto no tratamento da doença (MONTÉGUT *et al.*, 2022).

De acordo com a Resolução do Conselho Federal de Nutricionistas (CFN) N°600/2018, Suplementos Nutricionais são todos os alimentos destinados a complementar, com valor calórico, ou nutricional a dieta diária de um indivíduo saudável (CFN, 2018). A suplementação alimentar trata-se do agrupamento de um ou mais nutrientes ingeridos em dosagens maiores do que as recomendações habituais com o intuito de suprir carências ocasionadas pela ingestão inadequada de alguns alimentos, dificuldades absorptivas, adequadas decorrentes de doenças, sendo também muito utilizada para o aprimoramento das funções celulares e na diminuição de risco e até mesmo na cura de algumas enfermidades (KOURY; SHNEIDER, 2010).

A atuação de micronutrientes vêm sendo pesquisada há anos na diminuição de risco de vários tipos de cânceres, entre eles estão a vitamina A, C, E e o complexo B, todas encontradas em alimentos simples que fazem parte da dieta dos brasileiros. A falta de nutrientes como o Ferro, vitamina C, vitamina E, ácido fólico, vitamina B12, vitamina B6, niacina e zinco podem ser plausíveis na decorrência de vários tipos de câncer. As vitaminas antioxidantes, também tem um papel fundamental na quimiodiminuição de risco, elas atenuam as lesões no DNA podendo diminuir o risco do desenvolvimento de câncer (IRIMIE *et al.*, 2019; JAIN *et al.*, 2017).

Outra abordagem relacionada à melhora dos padrões de tratamentos existentes, é o uso de nutracêuticos, eles são capazes de diminuir os efeitos citotóxicos causados pelas drogas antineoplásicas (JAIN *et al.*, 2017; IRIMIE *et al.*, 2019). Cruz *et al.* (2021) comprovaram que a nefrotoxicidade causada pela compostos de platina foi amenizada com o uso do suco da poupa de melancia, uma fruta abastada em vitaminas, minerais, proteínas, licopeno, caroteno e xantofilas. Stankovic *et al.* (2020) também confirmam que a neurotoxicidade causada pelos quimioterápicos a base de platina é atenuada com a suplementação de antioxidantes provenientes da dieta rica em vitamina E, vitamina C, bixina, curcumina, glutamina e selenito de sódio. Essas substâncias têm a capacidade de sequestrar os radicais livres que causam o estresse oxidativo, exibindo um efeito nefroprotetor durante a administração do antitumoral

compostos de platina (STANKOVIC *et al.*, 2020).

O trabalho de Gomes (2007) retrata a diminuição significativa de radicais livres nos organismos de um grupo de voluntários após a ingestão de uma dieta rica em legumes, verduras e frutas por duas semanas (GOMES, 2007). O autor também faz uma relação com a ingestão de licopeno e a diminuição do câncer de próstata e pulmão. Por ser um antioxidante, o licopeno também possui a capacidade de sequestrar os radicais livres que causam danos ao DNA e potencializa a ação dos medicamentos, podendo ajudar na redução do tamanho dos tumores (GOMES, 2007). O licopeno pode ser facilmente encontrado em alimentos que possuem a coloração avermelhada, como goiaba, tomate, mamão e melancia (KHAN *et al.*, 2021).

Pesquisas realizadas com frutas brasileiras mostraram que de 15 frutas analisadas, todas possuem antioxidantes, o que diferencia é a concentração encontrada em cada uma delas. Entre as frutas com maior poder de antioxidante, destaca-se a acerola, goiaba e a melancia (MELO *et al.*, 2008). Os antioxidantes têm sido descritos como eficazes no tratamento da toxicidade sistêmica, eles possuem a capacidade de impedir o acúmulo das espécies reativas de oxigênio (ROS) e o estresse oxidativo ocasionado por algumas doenças ou quimioterápicos. Os antioxidantes tem sido utilizados no tratamento de doenças cardiovasculares, na perda de peso, em infecções urinárias, gota e hipertensão arterial além de diminuir as nocividades oxidativas do DNA, impedem a divisão celular e com isso a mitigação da mutagênese e carcinogênese (LI *et al.*, 2015; PODURI *et al.*, 2013; ASITA; MOLISE, 2011).

## 2.5 L-CITRULINA

A L-citrulina é um aminoácido não essencial presente na melancia. Estudos realizados por Kaore *et al.* (2012), demonstraram que esse aminoácido abundantemente encontrado na fruta é capaz de aumentar a arginina resultando em melhora da glicemia, por reduzir a secreção pancreática mediada pelo óxido nítrico, ou seja, aumentando a depuração de insulina e preservando a resposta anti-inflamatória atuando como um imunomodulador. A citrulina também faz parte do ciclo da ureia onde é responsável pela redução de amônia. Por ser um antioxidante, a L-citrulina pode eliminar hidroxila, protegendo o DNA do estresse oxidativo, atuando na melhora da insuficiência renal e da hipertensão arterial. Além de agir como vasodilatadora, na diminuição da migração dos leucócitos, no reparo do balanço nitrogenado bem como no aumento das proteínas musculares e melhora da disfunção endotelial (KAORE, *et al.*, 2012, MAOTO *et al.*, 2019).

Geralmente o consumo da polpa da melancia é bem mais comum do que as outras partes,

no entanto, Santiago *et al.* (2014) demonstraram que a casca é uma rica fonte de fibras e de L-citrulina que atuam diretamente na diminuição de risco de doenças crônicas não transmissíveis como diabetes, obesidade e câncer (IJAH *et al.*, 2015, HONG *et al.*, 2015, MOINARD *et al.*, 2017, SANTIAGO *et al.*, 2014).

Mesmo sendo uma fruta com três tipos de açúcares (frutose, glicose e sacarose), os valores de glicemia não evidenciam aumento significativo dos níveis de glicose (MASSA *et al.*, 2014). Wu *et al.* (2007), utilizaram o suco do bagaço da melancia em ratos *Zucker diabetic fatty rat*, propensos à obesidade após a indução do diabetes. A dose excessiva de L-Citrulina fez com que houvesse um aumento nas concentrações séricas de arginina, que ao ser convertida em óxido nítrico provoca hemodilatação, auxiliando a recuperação muscular, aumento do fluxo sanguíneo, ganho de massa magra, agilidade no transporte de nutrientes, diminuição de massa gorda e diminuição dos níveis séricos de glicose contribuindo com a melhora de algumas síndromes metabólicas como a diabetes mellitus e a obesidade (WU *et al.*, 2007).

Vale salientar que a fonte botânica da L-citrulina é a melancia (*Citrullus lanatus*), espécie pertencente à família das cucurbitáceas, fruta que chegou ao Brasil por meio dos escravos que trouxeram consigo as sementes e iniciaram as plantações para o seu próprio consumo. Com isso, a melancia se popularizou, apresentando uma produção crescente no Brasil e essa fruta passou a fazer parte da mesa dos brasileiros (PELISSARI *et al.*, 2008). Por se tratar de uma fruta com o preço acessível, é cada vez maior o número de pessoas que passam a consumir melancia como uma opção de sobremesa ou até mesmo por ser um alimento usado no combate e diminuição de risco de várias enfermidades (BURTON-FREEMAN *et al.*, 2021).

Poduri *et al.* (2013) induziram a aterosclerose em ratos pelo meio de uma dieta rica em gorduras saturadas por 12 semanas. No término desta, os animais receberam o extrato de melancia, por alguns dias no qual a polpa e as sementes foram prensadas, filtradas e diluídas em água potável na concentração de 2% vol./l. Os resultados obtidos demonstraram que o extrato de *Citrullus lanatus* foi responsável pela diminuição do colesterol, da citocina pró-inflamatória, proteína quimiotática de monócitos 1 e interferon gama (MCP-1 e IFN- $\gamma$ ) e o aumento da citocina anti-inflamatória interleucina 10 (IL-10), pela redução da lesão da aterosclerose, redução de peso e o ganho de massa magra (PODURI *et al.*, 2013). Outros estudos demonstram resultados promissores da melancia e seu uso para diminuição de risco do câncer de próstata, estômago, pulmão e câncer colorretal (CCR) (GLENN *et al.*, 2018; MASSA *et al.*, 2014 e ZU *et al.*, 2014).

Estudos realizados em seres humanos confirmam a eficiência da L-citrulina. Abbaszadeh *et al.* (2021) suplementaram 22 pacientes diabéticos com 3g diárias de L-citrulina

em jejum por oito semanas, o que resultou na diminuição do receptor do tipo Toll 4 (*TLR4*), interleucina 6 (*IL-6*), hemoglobina glicada (*HbA1c*) e da glicemia em jejum. Muñoz *et al.* (2012) utilizaram a suplementação oral de L-citrulina por quatro meses em 35 pacientes com insuficiência arterial sistólica e os resultados mostraram diminuição da dispneia e melhora das funções endotelial e ventricular, além do aumento do enchimento do ventrículo esquerdo, tornando a L-citrulina eficaz no tratamento de pacientes com essa patologia. A revisão de Allerton *et al.* (2018) confirma que a L-citrulina possui diversas funções que promovem a saúde cardiometabólica, dentre elas, vasodilatadora, anti-inflamatória, antioxidante, regulação da função renal, anti-hipertensiva e proteção contra a disfunção diabética.

## 2.6 ENSAIO *IN SÍLICO* COMO FERRAMENTAS DE PREDIÇÃO NA INTERFACE DA NUTRIÇÃO

Pacientes oncológicos tem uma adesão muito alta na combinação de tratamentos fitoterápicos com o tratamento quimioterápico, com o intuito da diminuição dos efeitos colaterais causados pela quimioterapia e melhora do bem-estar (POCHET *et al.*, 2022). Mesmo se tratando de produtos naturais advindos de plantas medicinais, frutas, legumes, cianobactérias e crustáceos é necessário conhecer os compostos bioativos existentes neles, pois eles podem interagir potencializando ou atenuando os efeitos dos antineoplásicos administrados (YEUNG; GUBILI; MAO, 2018). Para diminuir as probabilidades de possíveis interações que possam prejudicar a saúde de pacientes oncológicos, a bioinformática e os estudos *in silico* simulam a reação do organismo diante de um nutracêutico (HADJICHARALAMBOUS; WIJERATNE; VAVOURAKIS, 2021; SEAVER *et al.*, 2022).

Nos últimos anos a ciência ganhou o auxílio de novas tecnologias de sequenciamento capazes de revelar uma quantidade elevada de informações biológicas (SEAVER *et al.*, 2021). A bioinformática vem sendo utilizada para o estudo de informação de precisão dos sistemas biológicos, bem como, informações moleculares das células como os metabólitos, as proteínas, RNA e DNA (HADJICHARALAMBOUS; WIJERATNE; VAVOURAKIS, 2021). Esses novos conceitos de informática visam a utilização de computadores e o desenvolvimento de algoritmos, com a finalidade de estudar interações entre os organismos, fármacos e aminoácidos nas mais diferentes doenças (MALATHI; RAMAIAH, 2018; KUNZ *et al.*, 2020).

Dentre as ferramentas existentes no auxílio da medicina de precisão destaca-se o ensaio *in silico*, que se trata de uma simulação computacional, onde os modelos criam situações idênticas ao do organismo humano frente à administração de um fármaco ou suplemento

(HADJICHARALAMBOUS; WIJERATNE; VAVOURAKIS, 2021), podendo ser utilizado na diminuição de risco de alguns fenótipos e também para a simulação e análise de interações fármaco-compostos bioativos (IWANIAK *et al.*, 2019). O estudo *in silico* possibilita obter por meio das formulações matemáticas, a avaliação da complexidade, variáveis, comportamento fisiológico e patológico da molécula estudada (HADJICHARALAMBOUS; WIJERATNE; VAVOURAKIS, 2021). Esse tipo de ensaio permite até mesmo o estudo de diferentes genes expressos em alguns tipos de cânceres, por exemplo, gerando um banco de dados para pesquisas posteriores (KIM, 2021).

Os produtos naturais tem desempenhado um papel importante nas pesquisas de quimiodiminuição de risco, um estudo realizado por Balusamy *et al.* (2020) teve como objetivo a análise do citral, um óleo extraído do capim limão (*Cymbopogon citratus*). Os autores isolaram o *C. citratus*, realizando o ensaio *in silico* para verificar o potencial da atividade antiproliferativa do citral e confirmar se ele era indutor de apoptose pela via de lipogênese. A análise *in silico realizada* por meio do programa biológico PASS comparou que os isômeros do citral interagem com as proteínas responsáveis pela lipogênese suprimindo-a em células do câncer de próstata além de atuarem na via de apoptose.

As informações encontradas em bancos de dados são de extrema seriedade, pois elas vão atuar na documentação e análise das moléculas, genes e dados analíticos que vão orientar em estudos direcionados aos produtos naturais e fármacos em desenvolvimento, reduzindo o tempo dispendido em pesquisas que levariam anos (MALATHI; RAMAIAH, 2018; MEDEMA, 2021).

### 3 JUSTIFICATIVA

De maneira geral, a incidência do câncer tem aumentado em todo o mundo de modo que a maioria dos casos não condicionados à fatores ambientais que envolvem o estilo de vida e em grande parte são modificáveis. Em se tratando de CCR, de início, a maioria dos pacientes apresentam sintomas inespecíficos que levam ao diagnóstico tardio com necessidade de intervenção terapêutica agressiva que acaba por agravar sua condição devido aos seus efeitos tóxicos sistêmicos. Essa prática retrata e confirma a problemática de que o câncer interfere na qualidade de vida, como consequência, na longevidade e no envelhecimento saudável (SELUANOV *et al.*, 2019).

Tem sido cada vez mais evidente que a nutrição e dietética são fatores influentes na ocorrência e na melhora do quadro de uma série de doenças, inclusive aquelas associadas à oncologia. O perfil alimentar, dependendo de sua qualidade e quantidade também se apresenta como fator protetor, uma vez que determinados alimentos dispõem da capacidade de direcionar, tratar e diminuir riscos (DANIEL; TOLLEFSBOL, 2015). No entanto, é de mencionar que o efeito protetor deve se ater, em caso de pacientes oncológicos sob tratamento, à redução dos efeitos adversos, sem afetar a eficácia do tratamento oncológico. Levando em consideração tal estratégia, a hipótese deste estudo é sustentada pela seguinte questão: a L-citrulina, um aminoácido presente a polpa da melancia, uma fruta tradicional no Brasil, seria capaz de modular o estado nutricional dos pacientes a ponto de causar modulação dos efeitos adversos sem reduzir o efeito desejado da quimioterapia?

Com base nos dados epidemiológicos do câncer, na problemática dos tratamentos e na necessidade de novas estratégias adjuvantes ao tratamento, o presente estudo avaliou quais parâmetros que envolvam a melhora da qualidade de vida em pacientes com o diagnóstico de CCR submetidos à quimioterapia (estilo de vida, perfil nutricional, medidas antropométricas e toxicidade sistêmica) poderiam se apresentar modulados após a suplementação com L-citrulina. A escolha da L-citrulina foi baseada na sua atividade quimiopreventiva descrita na literatura para sua fonte, a melancia que tem demonstrado potencial de inibição da genotoxicidade em sistema-teste *in vivo* (ASITA; MOLISE, 2011). Além disso, dados na literatura apontam o potencial das frutas vermelhas e seus bioativos em diminuir os riscos de câncer e até atenuar a toxicidade dos tratamentos (KRISTO, *et al.*, 2016). No mais, essa pesquisa é considerada a continuidade de um trabalho já desenvolvido pelo nosso grupo de pesquisa que demonstrou, em modelo animal de melanoma murino, reduções significativas nos níveis de ureia e creatina séricas, manutenção do peso e o aumento dos eritrócitos policromáticos na medula óssea de

camundongos durante a quimioterapia com compostos de platina (CRUZ *et al.*, 2021). Como esses dados ainda não refletem a complexidade das reações fisiológicas existentes nos sistemas biológicos, estudos clínicos são necessários. Em face do exposto, os resultados obtidos na presente proposta visam contribuir cientificamente para a busca de estratégias que proporcionem a redução da toxicidade sistêmica sem afetar o a eficácia do tratamento oncológico melhorando o bem estar e a qualidade de paciente oncológico e, conseqüentemente uma longevidade saudável.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os efeitos da suplementação com L-citrulina em pacientes com o diagnóstico de CCR em tratamento quimioterápico.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

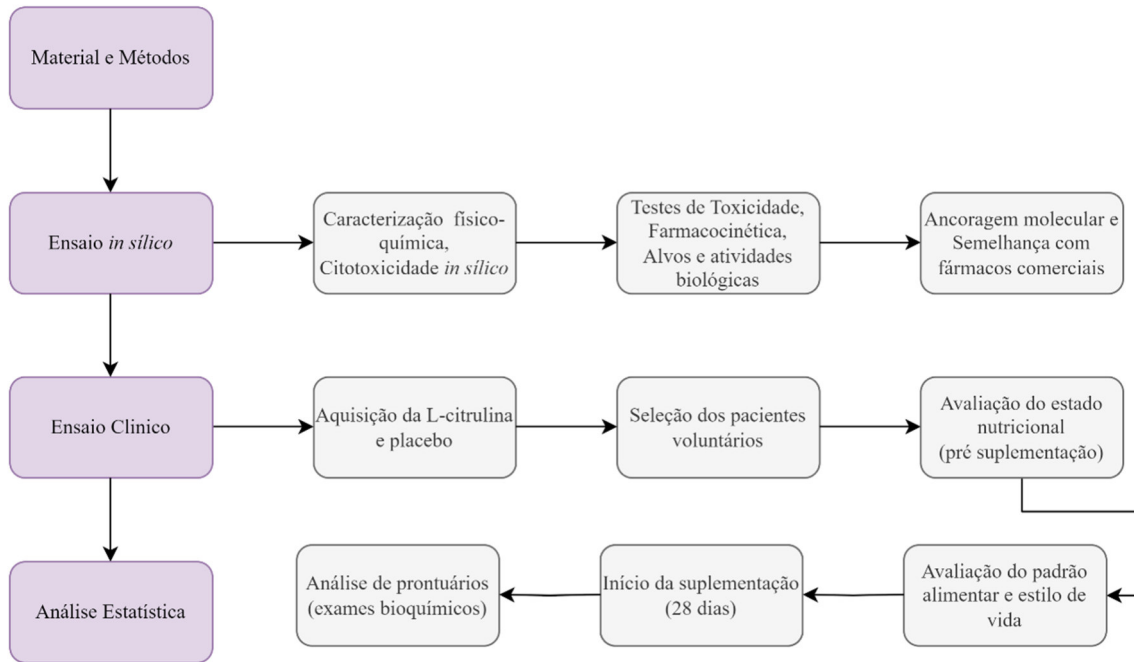
As condições a seguir foram avaliadas, sendo os objetivos específicos da presente pesquisa:

- a) analisar *in silico* a segurança da suplementação de L-citrulina;
- b) investigar antes do diagnóstico de CCR o padrão alimentar e o estilo de vida;
- c) correlacionar o padrão alimentar e o estilo de vida com o surgimento do câncer e verificar a possível correlação de seu desenvolvimento com uma dieta inflamatória;
- d) classificar o estado nutricional dos pacientes a fim de identificar possíveis riscos nutricionais;
- e) avaliar parâmetros bioquímicos (creatinina e ureia) e hematológicos (hemograma) e estabelecer correlação com a melhora do estado nutricional e redução da toxicidade sistêmica após a suplementação com L-citrulina.

## 5 MATERIAL E MÉTODOS

Os procedimentos adotados no desenvolvimento dessa pesquisa encontram-se resumidos no fluxograma da figura 1 e descritos de forma mais detalhada a seguir.

Figura 1 – Procedimentos realizados no desenvolvimento da pesquisa, Passos-MG, 2023



Fonte: Do autor (2023).

### 5.1 ENSAIO *IN SILICO*

Uma análise de predição *in silico* foi realizada para a L-citrulina a fim de se obter melhor compreensão e validar a bioatividade da L-citrulina e determinar as interfaces de interação biológica e, especialmente, limites de segurança que envolvem a suplementação utilizando uma análise quantitativa via modelo computacional, método essencial no campo de invenção e aprimoramento de medicamentos devido ao seu tempo curto e bom custo-benefício. Logo, a caracterização físico-química, citotoxicidade/toxicidade, farmacocinética, interação com alvos biológicos, ancoragem molecular e afinidade com fármacos comerciais foram avaliados. Todas as análises computacionais do método foram realizadas no Laboratório de Biociências e Saúde da Universidade do Estado de Minas Gerais, na cidade de Passos-MG. Para critérios de comparação do efeito de predição, análises também foram realizadas utilizando o 5-

Fluourouracil e a leucorina, fármacos comumente utilizados na quimioterapia de CCR (ALBATRAN *et al.*, 2016; MAKOVEC, 2019).

### 5.1.2 Caracterização físico-química

A caracterização físico-química da molécula de L- citrulina foi realizava via SwissADME [<http://www.swissadme.ch/index.php>], uma plataforma *online* gratuita que estima parâmetros farmacocinéticos e semelhanças entre os fármacos (DAIANA *et al.*, 2014; DAIANA; MICHELIN; ZOETE, 2017).

### 5.1.3 Citotoxicidade em linhagens celulares normais

A identificação preditiva do potencial citotóxico foi realizada por modelo computacional, comparando os efeitos de L-citrulina em fibroblastos de pele normais (NHDF) e queratinócitos normais (HaCat). Para tanto, foram utilizados os serviços da web CLC-Pred [<http://www.way2drug.com/cell-line/>], um serviço gratuito *online* para a realização de análises *in silico* que antecipa a citotoxicidade de moléculas para linhagens celulares tumorais e normais com base em sua fórmula estrutural (LAGUNIN *et al.*, 2018).

### 5.1.4 Toxicidade

A predição da toxicidade aguda foi realizada utilizando modelos de roedores. Para esse estudo, pelo GUSAR [<http://www.way2drug.com/gusar/acutoxpredict.html>], um *software* que analisa compostos com base nas vizinhanças quantitativas de descritores de átomos e predição de espectros de atividade para algoritmo de substâncias e que correlaciona os resultados obtidos com o banco de dados de toxicidade SYMYX MDL, avaliamos a dose letal (DL50) por meio de administração intraperitoneal (IP), intravenosa (IV), oral (VO) e subcutânea (SC) (LAGUNIN *et al.*, 2011). Por meio do pkCSM [<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm/>], um *software* que estuda e prevê variedades de propriedades de ADMET (absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade) de novos fármacos, suplementos ou CBAs (compostos bioativos), por meio de assinaturas estruturais fundamentadas em gráficos, visando resultados precisos de farmacocinética e toxicologia, avaliamos a toxicidade preditiva baseada no teste de Ames, parâmetros como dose máxima tolerada em humanos, potencial inibitório sobre *the human Ether-à-go-go-Related Gene* (hERG, hERG I (*the human Ether-à-go-go-Related Gene*

*Potassium Channel*) e hERG II), a toxicidade oral crônica e a hepatotoxicidade (PIRES *et al.*, 2015).

### 5.1.5 Farmacocinética

Uma predição da farmacocinética foi realizada para determinação de quatro parâmetros: absorção, distribuição, metabolização e excreção. Logo permeabilidade intestinal, cutânea em barreira hematoencefálica e no sistema nervoso central foram monitorados. Além disso a metabolização envolvendo as principais interações com citocromo P450 e excreção considerando a liquidação total e interação com substratos renais OCT2 (*Organic Cation Transporter 2*) também foram avaliadas utilizando-se os softwares SwissADME e pk-CSM (DAIANA *et al.*, 2017; PIRES *et al.*, 2015). Também realizamos a predição das propriedades de toxicidade da molécula segundo o perfil SMILE (*Simplified Molecule Input Line Entry Specification*), que possibilita a descrição da estrutura de espécies químicas.

Um modelo de permeação estimada do intestino (BOILED-Egg) foi realizado na intenção de elucidar o processo de absorção gastrointestinal, pontos fundamentais na condução de estudos de prospecção de moléculas de interesse em enfermidades que afetam o sistema gastrointestinal (DAIANA; ZOETE, 2016; QIN *et al.*, 2021).

### 5.1.6 Ancoragem molecular

O Swiss Target Prediction [[http://www.swisstargetprediction.ch/?](http://www.swisstargetprediction.ch/)] é uma ferramenta *online* que, entre outras análises que permite o cálculo de alvos proteicos tendo sido empregado para prever supostos alvos da L-citrulina com proteínas celulares. As análises foram realizadas com base na homologia da L-citrulina por meio da comparação com um banco de dados de moléculas já conhecidas, cujos alvos farmacológicos já foram previamente identificados e testados (DAIANA *et al.*, 2019). O banco de dados STRING [<https://string-db.org/>] foi usado para caracterizar a rede de interação proteína-proteína (PPI) que também analisou enriquecimentos funcionais (SZKLARCZYK *et al.*, 2019).

O Swiss Dock [<http://www.swissdock.ch/docking>] trata-se de um serviço *online* utilizado para predição interações moleculares entre proteína alvo e pequenas moléculas, baseado no software EADock DSS, que se beneficia dos recursos mais eficientes do algoritmo EADock2 embasado na física seguindo a definição completa do campo de força CHARMM (GROSDIDIER *et al.*, 2009; GROSDIDIER *et al.*, 2011; MACKEREL *et al.*, 1998). O encaixe

de um complexo LPDB (*Data file created by Librarian Pro*) leva em média 24 minutos no servidor. A interface simplificada provou reduzir drasticamente as barreiras técnicas e, portanto, dá acesso ao encaixe molecular a um público maior do que apenas a comunidade tradicional de modelagem molecular. O cálculo é realizado em servidores internos e os resultados são exibidos em 3D na página da web de resultados para facilitar a interpretação (DAIANA; ZOETE, 2019).

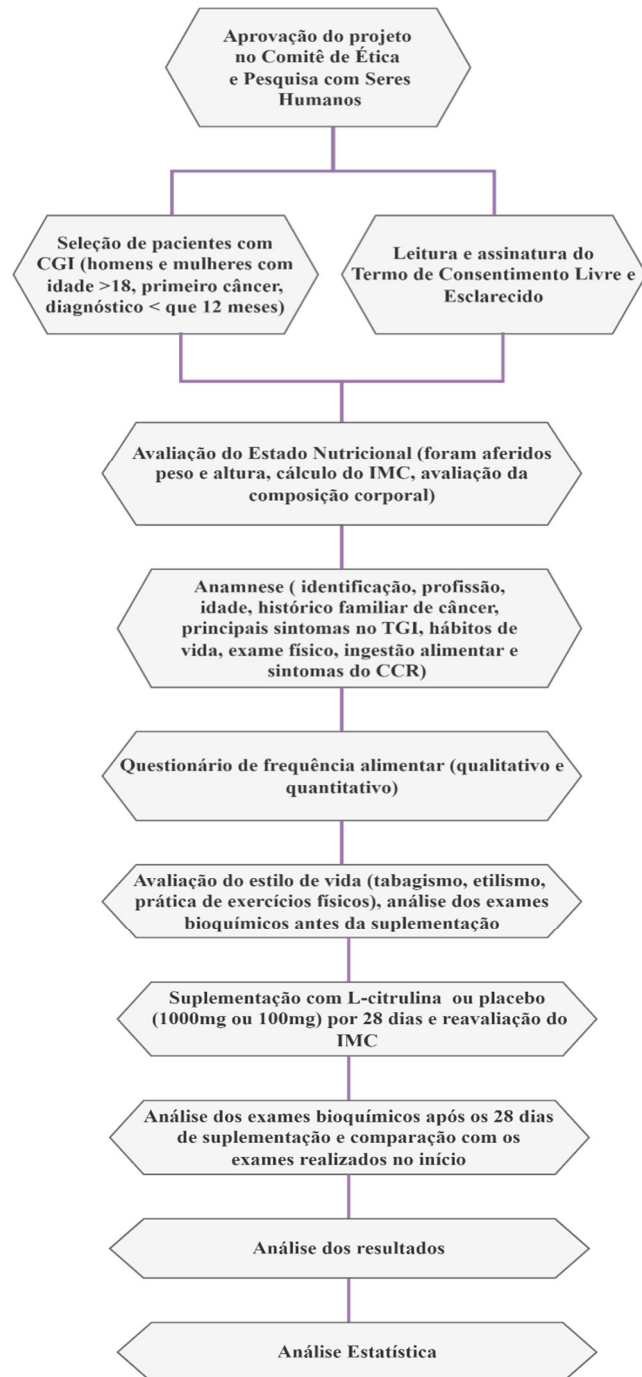
Recuperando automaticamente a estrutura 3D da proteína do (*pdb code 1ZL9, code identification in the Protein Data Bank*) [<https://www.rcsb.org/>] realizamos a predição da atividades anti-inflamatória, antioxidante e antitumoral utilizando alvos já conhecidos como Ciclo-oxigenase 1 (COX1, *pdb code 1ZL9, code identification in the Protein Data Bank*), Ciclo-oxigenase 2 (COX2, *pdb code 1ZL9, code identification in the Protein Data Bank*), Fosfolipase 2 (FA2, ), Glutathione S-transferase (GST, *pdb code 1ZL9, code identification in the Protein Data Bank*), Glutathione (GSH), Superóxido dismutase (SOD) (*pdb code 1ZL9, code identification in the Protein Data Bank*) e Serine Treonina Kinase (AKT1) (*pdb code 1ZL9, code identification in the Protein Data Bank*).

Análise de semelhança da ancoragem molecular também foi realizada, para critérios comparativos, com medicamentos comerciais (dexametasona, indometacina, 5-fluorouracil, leucorina) e com o ácido ascórbico utilizando a ferramenta SwissADME, incluindo as regras Lipinski (Pfizer), Ghose, Veber (GSK), Egan (Pharmacia) e Muegge (Bayer). A estrutura química dos compostos foi baixada do banco de dados PubChem (DAIANA *et al.*, 2017).

## 5.2 ENSAIO CLÍNICO

O presente estudo é uma pesquisa avaliativa, de natureza randomizada, duplo-cego, controlado por placebo, ele foi realizado na cidade de Passos-MG, Brasil, durante o período de agosto/2022 a janeiro /2023, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres humanos da Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG) com número de CAAE 55685621.8.0000.5142 (Anexo A). Os pacientes selecionados possuem diagnóstico de câncer gastrointestinal (Câncer de estômago e CCR), confirmados por biópsia, com idade  $\geq 18$  anos, primeira neoplasia, em tratamento máximo de 12 meses. O recrutamento ocorreu enquanto estavam internados no Hospital Regional do Câncer de Passos para o tratamento quimioterápico (Figura 2).

Figura 2- Desenho do estudo de indivíduos com diagnóstico de CCR voluntários do Hospital Regional do Câncer de Passos-MG, 2023.



Fonte: Do autor (2023).

Legenda: CGI (Câncer gastro intestinal); IMC (Índice de massa corpórea); TGI (Trato gastro intestinal); CCR (Câncer colo retal).

### 5.3 L-CITRULINA E PLACEBO

A L-Citrulina usada no presente trabalho foi adquirida no Laboratório de Manipulação Active Farmacêutica e administrada em cápsulas contendo 100mg e 1000mg cada, duas vezes ao dia (pela manhã e ao final da tarde), totalizando 200mg e 2000mg por dia, respectivamente (LIU *et al.*, 2010; SUREDA *et al.*, 2009).

Como placebo, foram utilizadas cápsulas de gelatina adquirida no Laboratório Ibero Magistral contendo 100mg e 1000mg cada, administradas seguindo o mesmo protocolo para L-citrulina: duas vezes ao dia (pela manhã e ao final da tarde), totalizando 200mg e 2000mg por dia, respectivamente.

### 5.4 PACIENTES

Todos os pacientes foram voluntários do Hospital Regional do Câncer de Passos, localizado na cidade de Passos-MG tendo sido selecionados primeiramente de acordo com o tipo de CGI e depois foram inclusos na pesquisa somente os pacientes com CCR em tratamento quimioterápico com FOLFOX, com o tempo total dos ciclos de quimioterapia inferior a 12 meses, sob a supervisão do oncologista responsável pelo hospital Dr. Paulo César Felipe Franco Coordenador Médico do Hospital Regional do Câncer da cidade de Passos-MG. Previamente à realização do estudo, a proposta foi submetida ao comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Alfenas (CEP - UNIFAL-MG) e do Hospital Regional do Câncer de Passos, sendo considerada aprovada (Número do parecer: 2.774.011 - Anexo A).

Antes de qualquer intervenção, todos os pacientes que concordaram em participar do estudo foram informados de todos os procedimentos, benefícios e possíveis riscos e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE, Apêndice A). Todas as informações contidas neste termo são sigilosas e minuciosamente especificadas. Dúvidas remanescentes foram esclarecidas sempre que houve necessidade.

Os participantes também foram questionados em relação aos hábitos alimentares, por meio de um Questionário de Frequência Alimentar (QFA) quali-quantitativo (LAMEZA, 2010), validado para pacientes com câncer colorretal (Anexo C), anamnese (Apêndice B) e recordatório de 24 horas (Apêndice C).

Para a realização da pesquisa, foram selecionados 16 pacientes  $\geq 18$  anos, com diagnóstico de CGI confirmado por meio de biópsia e análise histológica, primeira neoplasia, em tratamento no máximo há 12 meses e capacidade de suplementação por administração oral.

Foram excluídos os pacientes com câncer de estômago (CE) e que possuíam qualquer condição crônica ou aguda que limitou sua capacidade de participar do estudo, a incapacidade de deglutição e a recusa em assinar o TCLE.

Dos 14 pacientes selecionados com CCR, três desistiram de participar da pesquisa por motivos diversos como, quadro grave de ansiedade, problemas com a deglutição e desaconselhamento médico devido à gravidade do estado de saúde, portanto, o estudo contou com 11 pacientes.

## 5.5 SUPLEMENTAÇÃO

A suplementação foi realizada por meio da administração de cápsulas de L-citrulina e placebo (gelatina), contendo 100mg e 1000mg, duas vezes ao dia (manhã e final da tarde), resultando em dose final/dia de 200mg e 2000mg (LIU *et al.*, 2010; SUREDA *et al.*, 2009). A suplementação foi supervisionada diariamente, por meio de um grupo criado no WhatsApp com todos os participantes da pesquisa. Todos os dias às 09:00h e às 17:00h foram enviadas mensagens com lembretes para que a suplementação fosse realizada, com a confirmação dos indivíduos. Para a suplementação, os pacientes foram divididos em três grupos determinados pelas letras S, O e F aleatoriamente distribuídas entre eles, correspondente aos grupos de 100 e 1000mg de L-citrulina e placebo, respectivamente. As drágeas manipuladas, vieram da manipulação em embalagens não identificadas, ou seja, contiveram em seus rótulos apenas as letras S, O e F de modo que apenas a farmácia de manipulação tinha o conhecimento inicial do que as continha. Apenas após a finalização do estudo foi revelado qual a real identificação das cápsulas. Os pacientes foram submetidos a um sorteio, onde eles mesmos sorteavam uma das três letras. Logo, a administração de L-Citrulina foi realizada em pacientes submetidos exclusivamente ao protocolo de quimioterapia combinada por três dias, denominado FOLFOX (em dose prescrita pelo médico oncologista), por quatro semanas, tendo início no primeiro dia da primeira seção de quimioterapia e mantida até o 28º dia. Existiram pacientes do protocolo FOLXOX que, receberam a suplementação com L-citrulina 100mg (dose mínima), que receberam a suplementação com L-citrulina 1000mg (dose máxima) e pacientes FOLFOLX controle (placebo, gelatina). O n experimental para cada grupo foi de 3 pacientes para o grupo placebo, 5 pacientes para o grupo L-citrulina 100mg e 3 pacientes para o grupo L-citrulina 1000mg.

A dose de L-citrulina foi estabelecida com base na quantidade encontrada em uma fatia de melancia, que corresponde a 16mg por 100g da fruta (LIU, *et al.*, 2010). Dessa maneira, a

quantidade foi extrapolada a fim de caracterizar a suplementação nutricional. A dose de 200mg de L-citrulina é a quantidade encontrada em aproximadamente 1,200 kg de polpa de melancia (12 fatias) enquanto que 2000mg de L-citrulina é a quantidade encontrada em aproximadamente 12,500 kg da de polpa de melancia (125 fatias).

## 5.6 AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL

Anterior à avaliação do estado nutricional, os pacientes preencheram os questionários (QFA e o quali-quantitativo). Os dados para a avaliação do estado nutricional foram coletados no primeiro dia, antes do início da suplementação. Informações adicionais relativas à perda de peso, peso antes do diagnóstico de CCR, massa muscular, fraqueza muscular e sarcopenia também foram coletadas. Previamente à coleta dos dados e preenchimento dos questionários, foi realizada uma detalhada anamnese (Apêndice A) contendo informações sobre identificação, profissão, idade, histórico familiar de câncer, principais sintomas do TGI, hábitos de vida, exame físico, e ingestão alimentar a fim de coletar informações do paciente acerca dos sintomas dos CCR.

O peso corpóreo foi avaliado utilizando uma balança científica portátil (® Lider). Os voluntários subiram descalços na balança e em seguida foi realizado o cálculo do índice de massa corpórea (IMC) seguindo a seguinte fórmula:  $\text{Peso (em Kg)} \div \text{Estatura}^2(\text{m})$  (OMS, 1995; LIPSCHITZ, 1994). A estatura foi aferida com um estadiômetro (® Sanny). Os voluntários ficaram descalços com os pés juntos e rente à parede com a cabeça reta olhando para frente. A avaliação antropométrica (peso e estatura) foi realizada pela com o apoio da equipe enfermagem do Hospital Regional do Câncer de Passos-MG no dia do atendimento nutricional. Esse tipo de avaliação é realizado toda vez que há o início de um novo ciclo de quimioterapia.

A porcentagem de gordura corporal, nível de gordura visceral, músculos esqueléticos e metabolismo basal foi avaliada por meio da bioimpedância (BIA) em aparelho portátil (® Omron HBF-514). O exame foi realizado após duas horas da última alimentação nos pacientes descalços. Para a medição foi obedecida as instruções do fabricante, onde os voluntários pegaram no guidão da balança e levantaram até a estatura dos ombros para a leitura.

A avaliação final do estado nutricional não foi possível ser realizada pessoalmente, isso ocorreu porque os pacientes passaram a receber o tratamento quimioterápico em casa, o que facilita mais a recuperação e amenização dos efeitos colaterais causados pelos antineoplásicos, uma vez que o ambiente tem efeito positivo. Portanto o peso atual após a suplementação foi autorreferido por meio de contato telefônico com os indivíduos participantes da pesquisa.

## 5.7 AVALIAÇÃO DO PADRÃO ALIMENTAR E ESTILO DE VIDA

A alimentação tradicional antes do diagnóstico oncológico e as práticas alimentares atuais foram investigadas. O paciente indicou também, a frequência de consumo e o tamanho da porção consumida, por meio do Manual Fotográfico de Quantificação Alimentar (CRISPIN *et al.*, 2017). Com estas informações, foi possível fazer uma estimativa da quantidade de alimentos pró-inflamatórios e anti-inflamatórios consumidos por cada indivíduo a fim de tentar correlacionar o tipo de dieta com o desenvolvimento do CCR.

A avaliação do estilo de vida foi estimada por meio de informações acessadas no prontuário de cada paciente. Foram analisados hábitos como frequência de atividade física, tabagismo e etilismo. Os pacientes também foram questionados sobre a ocorrência de doença intestinal inflamatória diagnosticada antes do diagnóstico de câncer e a incidência de CCR na família.

## 5.8 AVALIAÇÃO DOS EXAMES BIOQUÍMICOS

Dados de exames bioquímicos de creatinina e ureia séricos e hemograma completo foram coletados dos prontuários dos pacientes cujas as amostras foram coletadas três dias antes da internação para o ciclo de quimioterapia, permitindo monitorar tais parâmetros previamente ao início da suplementação. Após o período de 28 dias de suplementação no qual os pacientes foram divididos em três grupos de tratamento [placebo (3 pacientes), L-citrulina 100mg (4 pacientes) e L-citrulina 1000mg (4 pacientes)] uma nova coleta de dados bioquímicos e hematológicos foi realizada também nos prontuários a fim de permitir comparação dos dados iniciais (antes da suplementação).

## 5.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos foram analisados estatisticamente por análise de estatística descritiva simples utilizando o programa *Graph Pad Prism 8* (Versão 8.0). Para a diferença de idades entre homens e mulheres, incluídos no estudo, foi utilizado T student pelo *Graph Pad Prism 8.0* e a significância é de 0,05 (valor de p) ou alfa de 95% de significância.

## 6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 6.1 PREDIÇÃO *IN SILICO*

O tratamento oncológico baseado na quimioterapia, na maioria das vezes é o originador de efeitos adversos responsáveis pela desnutrição e a caquexia, sintomas comuns em pacientes oncológicos. Devido a fragilidade da saúde desses pacientes faz-se necessário uma avaliação do estado nutricional bem detalhada (CASTILLO-MARTÍNEZ *et al*, 2018; MISLANG *et al*, 2018) antes da administração de qualquer suplemento nutricional, mesmo que este seja de origem natural, acrescido de plantas medicinais, frutas, legumes, cianobactérias ou crustáceos bem como faz-se necessária a realização de testes de segurança do bioativo escolhido para a suplementação (YEUNG; GUBILI; MAO, 2018), pois a citotoxicidade e a toxicidade podem comprometer todo o tratamento oncológico e a qualidade de vida do paciente (CHUNG *et al*, 2021).

O processo de criação de um medicamento inédito ou de teste para um suplemento é longo, passando por diversas etapas, começando pela identificação da doença, do alvo específico do fármaco, testes pré clínicos, ensaios *in vivo* e *in vitro* e ensaios clínicos de quatro fases que se encaminham para aprovação da agência de vigilância sanitária que, após a aprovação é comercializado (MALATHI; RAMAIAH, 2018). Todo esse processo pode levar anos e, ao contrário das análises *in silico* que além de serem rápidas são consideradas seguras, auxiliando a medicina de precisão (HADJICHARALAMBOUSUMA; WIJERATNEB; VAVOURAKIS, 2021). Neste sentido, parte desta proposta foi realizada utilizando modelagem *in silico*, precisamente por se tratar de uma análise que simula os efeitos de fármacos, suplementos e fitoterápicos no organismo humano, tornando possível prever qualquer efeito adverso e sua gravidade e os benefícios trazidos pela molécula escolhida antes da suplementação (MALATHI; RAMAIAH, 2018).

Para a construção de análise *in silico* é importante a caracterização físico-química do bioativo a ser estudado com a finalidade de apontar quais os modelos e ferramentas computacionais são as mais adequadas para a predição da atividade biológica. A Tabela 1 apresenta a caracterização físico-química da L-citrulina. Para critério de comparação, fármacos de referência, utilizados para o tratamento de CCR [5-Fluourouracil (5-FU) e Leucorina (LCV) foram incluídos na análise. Os dados apresentados permitem observar uma semelhança entre a L-Citrulina e o 5-FU quanto ao peso molecular e a semelhança da L- citrulina e a Leucorina em relação a lipofilicidade. A molécula do Leucorina apresenta o maior peso molecular entre todas.

Tais dados são importantes para compreensão do modelo biomédico de predição *in silico* (DAIANA, *et al.*, 2019).

O coeficiente de partição água octanol (MolLogP) é uma variável físico-química utilizada em comparações práticas, dentre elas, a semelhança no comportamento de alguns fármacos no corpo humano (RODRIGUES *et al.*, 2021). O MolLogP será maior quanto menor for a polaridade da molécula, ou seja, quando a molécula passa pelas membranas celulares com maior facilidade significa que ela tem uma melhor interação com outras substâncias, determinando até mesmo a sua solubilidade (em água (ESOL) e gordura) e a área de superfície polar (TPSA<sup>2</sup>) (RODRIGUES *et al.*, 2021).

A caracterização físico química da L- citrulina e dos demais fármacos de referência no tratamento de CCR mostra que o 5FU é a molécula com maior solubilidade em MolLogP (gordura) -1.555 log P e ESOL (água) -0.58 logS, o Leucorina apresenta maior solubilidade em gordura (-2.862 log P) em relação a L-citrulina (-2,888 log S), mas quando se fala em solubilidade em água a L-citrulina (1.48 log S) mostra-se mais solúvel em relação ao Leucorina (-1.53 log S). É possível notar que a refatividade molar do 5FU é a mais baixa, evidenciando sua maior transformação dentro do organismo humano em comparação a L-citrulina e o Leucorina, o mesmo também ocorre com a área de superfície polar que é um dos parâmetros responsáveis pela identificação de novos fármacos que podem ser absorvidos em estágios iniciais do processo de viabilização de novos medicamentos ou suplementos (WANG *et al.*, 2019; RODRIGUES *et al.*, 2021).

Os resultados encontrados estão de acordo com os parâmetros citados no trabalho de Wang *et al.* (2019), os autores enfatizam que a liberação de um medicamento no organismo humano depende das transformações metabólicas, da excreção renal e hepatobiliar e que esses aspectos podem ser influenciados por mecanismos bioquímicos e fisiológicos. Fármacos com maior solubilidade e permeabilidade são reabsorvidos nos túbulos renais e conseguem atravessar a membrana celular, reduzindo a depuração renal e esses compostos são eliminados pelo metabolismo (WANG *et al.*, 2021).

Tabela 1- Caracterização físico-química da L-citrulina e dos fármacos de referência.

| Molécula/Fármaco | Peso<br>mol | MolLogP | ESOL<br>(log S) | Refratividade<br>Molar | TPSA A <sup>2</sup> |
|------------------|-------------|---------|-----------------|------------------------|---------------------|
| L-Citrulina      | 175,19      | -2,888  | 1.48            | 41.53                  | 118,44              |
| 5-Fluorouracil   | 130,08      | -1.555  | -0.58           | 27.64                  | 65.72               |
| Leucorina        | 473.44      | -2.862  | -1.53           | 126.52                 | 219.84              |

Fonte: Do autor (2023).

Legenda: Mol – molecular, MolLogP - Coeficiente de partição octanol-água (o quanto é solúvel em gordura), ESOL - Solubilidade em água, TPSA A<sup>2</sup> - Área de superfície polar.

A Tabela 2 apresenta os resultados da predição quanto ao potencial citotóxico da L-citrulina e dos fármacos de referência em linhagens celulares normais. Não foram observadas na análise de predição a identificação de citotoxicidade da L-citrulina em fibroblastos e queratinócitos. Resultados similares foram encontrados para a Leucorina. No entanto, um potencial citotóxico foi observado para o 5-FU de 0.607 para NHDF e 0,440 para HaCat (Tabela 2). Dados de ausência de citotoxicidade da L-citrulina também foram relatados por Lee e Kang, (2018), no qual identificaram falta de atividade citotóxica em linhagem celular endotelial (TR-BBB). A L-citrulina foi capaz de restaurar os níveis de óxido nítrico em células de TRBB com citotoxicidade causada pelo glutamato em estudos *in vitro* (LEE; KANG, 2018). Em sua pesquisa Eren *et al.*, (2022) descrevem a relação dose-dependência e aumento de toxicidade seletiva em linhagens celulares tumorais como HeLa, concluindo que a L-citrulina exerceu toxicidade somente em células tumorais, mas não em células normais.

Tabela 2 - Potencial citotóxico da L-citrulina e dos fármacos de referência.

| Molécula/Fármaco | Linhagens celulares | PA    |
|------------------|---------------------|-------|
| L-Citrulina      | NHDF                | NA    |
|                  | HaCaT               | NA    |
| 5-Fluorouracil   | NHDF                | 0.607 |
|                  | HaCaT               | 0.440 |
| Leucorina        | NHDF                | NA    |
|                  | HaCaT               | NA    |

Fonte: Do autor (2023).

Legenda: PA - Potencial de atividade, NA - Não apresentou, NHDF – Linhagem de fibroblastos de pele. HaCaT – Linhagem de queratinócitos.

A tabela 3 apresenta os resultados da avaliação *in silico*, obtidos para a abordagem de toxicidade sistêmica baseada na DL 50. Ao comparar as vias de administração dos quimioterápicos (intraperitoneal, intravenosa, oral e subcutânea), observa-se que a L-citrulina necessita de doses bem superiores quando comparada aos medicamentos avaliados para induzir a DL 50, sendo encontrada uma elevação na dose via oral de 144,2% quando comparada ao 5-Fluorouracil e 42,5% quando comparado ao Leucorina (Tabela 3). A escolha de via de administração apresenta importantes alterações quanto a quantidade presente no plasma, perfil de interações e metabolização, excreção e armazenamento no organismo, fatores que impactam diretamente a dinâmica de atividades de compostos, para a suplementação de L-citrulina a via oral continua sendo a mais indicada porque através dessa via ocorre o aumento da concentração plasmática de l-arginina e na sinalização de óxido nítrico, além da praticidade da VO para suplementação (MARIC *et al.*, 2021; SCHWEDHELM *et al.*, 2008; VAN WIJCK *et al.*, 2014).

Em relação a toxicidade sistêmica, o presente trabalho utilizou da administração oral do suplemento, visto a necessidade de periodicidade do consumo diário. A administração oral da L- citrulina já havia sido relatada segura em ensaios pré-clínicos, como demonstrado no estudo conduzido por Jäckel *et al.*, (2021), no qual utilizaram diversos modelos experimentais e grupos distintos de tratamento, associando ou não, o uso concomitante de antineoplásicos. Além dessa segurança pré-clínica, a L-citrulina se mostrou efetiva como lienal protetora e nefroprotetora em condições controladas ( ROMERO *et al.*, 2013; VAN WIJCK *et al.*, 2014).

Tabela 3 - Dose Letal 50% (DL 50) apresentada pela L-citrulina e fármacos de referência.

|                 | IP      | IV      | VO       | SC        |
|-----------------|---------|---------|----------|-----------|
| L-Citrulina     | 816,600 | 666,900 | 4313,000 | 2839,0900 |
| 5-Fluourouracil | 461,100 | 273,100 | 964,500  | 303,700   |
| Leucorina       | 833,200 | 467,900 | 4041,000 | 743,800   |

Fonte: Do autor (2023).

Legenda: IP – Intraperitoneal, IV – Intravenoso, VO – Via oral, SC – Subcutâneo.

Tabela 4 - Dose Letal 50% (DL 50) apresentada pela L-citrulina e fármacos de referência.

| Parâmetro                          | L-citrulina | 5-FU    | LCV     | Unidade            |
|------------------------------------|-------------|---------|---------|--------------------|
| Toxicidade AMES                    | Não         | Não     | Não     | Categórico         |
| Máx. dose tolerada (humano)        | 1.156       | 1.359   | - 0.554 | mol/kg             |
| Inibidor de hERG I                 | Não         | Não     | Não     | Categórico         |
| Inibidor de hERG II                | Não         | Não     | Não     | Categórico         |
| Toxicidade crônica oral em ratos   | 2.647       | 1.587   | 3.631   | log mol/kg pc/ dia |
| Hepatotoxicidade                   | Não         | Não     | Sim     | Categórico         |
| Toxicidade do <i>T. pyriformis</i> | 0.215       | - 0.236 | 0.285   | log µl             |

Fonte: Do autor (2023).

Legenda: 5 - FU - 5 - Fluorouracil, LVC - Leucorina, hERG I e II - gene que codifica uma proteína conhecida como K 11.1, a subunidade alfa de um canal iônico de potássio, PC - peso corpóreo, *T pyriformis* - *Therahymena pyriformis*, Categórico -Variáveis qualitativas apresenta números fixos, Log µl - molalidade de microgramas por litro.

A análise *in silico* da L-citrulina mostrou que a dose máxima tolerada da molécula foi de 1.156 mol/kg enquanto que, para o 5-FU foi de 1.359 mol/kg e, para Leucorina foi de - 0.554 mol/kg. A L-citrulina não é inibidora de hERGI e hERGII, uma vez que o bloqueio de hERG pode causar cardiotoxicidade, por esse motivo é indispensável que a avaliação de segurança de fármacos seja realizada antes de qualquer administração (CREANZA *et al.*, 2021). A L-citrulina também não possui atividade hepatóxica ou toxicidade em *T.pyriformis*, ensaios de toxicidade utilizando esse protozoário tem viabilidade porque eles são de fácil manuseio além de possuírem maior sensibilidade a exposição de fármacos, indicando assim se há ou não toxicidade após o uso, facilitando o estudo dos efeitos diretos e indiretos das substâncias tóxicas em níveis bioquímicos, fisiológicos, individuais e em populações (MAURYA; PANDEY, 2020). Justamente por não apresentar bloqueio de hERG, hepatotoxicidade e citotoxicidade, a L-citrulina vem sendo utilizada como terapêutica em diversos estudos (MARIC *et al.*, 2021).

Pelo fato de não proporcionar toxicidade a L-citrulina vem sendo utilizada com biomarcador em alguns estudos, Maric et al. (2021) fizeram uma revisão detalhada de diversos estudos com a L-citrulina e concluíram que o aminoácido apresenta efetividade como marcador para doenças intestinais graves, sua ação está sendo avaliada principalmente em doenças relacionadas ao intestino que foram desencadeadas por cirurgias, quimioterapia ou radioterapia, eles também apoiam a suplementação via oral e intraperitoneal de L-citrulina (MARIC et al., 2021).

Os resultados apresentados na tabela 5 detalham a análise *in silico* da L-citrulina e fármacos de referência quanto aos diversos parâmetros que compõem a farmacocinética.

Em relação à absorção, a L-citrulina apresenta  $-0,481 \log \text{ cm/S}$  quando avaliada a permeabilidade em Caco 2 (células extraídas de adenocarcinoma de cólon humano) enquanto o 5-FU apresenta 0,559 e a LCV -1187. Em relação a absorção intestinal, a L-citrulina apresenta 39,0908, o 5-FU 91,698 e a LCV 0, ou seja, é possível notar que a LCV não possui absorção intestinal enquanto que a L-citrulina e o 5-FU são absorvidos pelo intestino. Quando avaliada a permeabilidade de pele, os números mostram que a L-citrulina possui -2736, o 5-FU -3725 e a LCV -2735 de modo que a maior permeabilidade é do 5-FU e a menor é da LCV. Quando analisamos a absorção de Substrato de P-glicoproteína, verificamos que somente a LCV possui absorção enquanto a L-citrulina, o 5-FU e a LCV não apresentam inibição de P Glicoproteína I e II.

Tabela 5 - Análise in silico da L-citrulina e fármacos de referência quanto à farmacocinética.

| (Continua)    |                                |             |        |        |            |
|---------------|--------------------------------|-------------|--------|--------|------------|
|               | Parâmetro                      | L-Citrulina | 5-FU   | LCV    | Unidade    |
| Absorção      | Permeabilidade Caco2           | -0,481      | 0,559  | -1,187 | log cm/S   |
|               | Absorção intestinal            | 39,0908     | 91,698 | 0      | % absorção |
|               | Permeabilidade da pele         | -2,736      | -3,725 | -2,735 | logK/p     |
|               | Substrato de P-glicoproteína   | Não         | Não    | Sim    | Categórico |
|               | Inibidor da P-glicoproteína I  | Não         | Não    | Não    | Categórico |
|               | Inibidor da P-glicoproteína II | Não         | Não    | Não    | Categórico |
|               | Fração não vinculada (humana)  | 0,481       | 0,756  | 0,575  | Fu         |
| Distribuição  | Permeabilidade BBB             | -0,786      | -0,388 | -2,221 | logBB      |
|               | Permeabilidade do SNC          | -3,655      | -3,039 | -4,463 | logPS      |
|               | Substrato CYP2D6               | Não         | Não    | Não    | Categórico |
|               | Substrato CYP3A4               | Não         | Não    | Não    | Categórico |
|               | Inibidor de CYP1A2             | Não         | Não    | Não    | Categórico |
| Metabolização | Inibidor de CYP2C19            | Não         | Não    | Não    | Categórico |
|               | Inibidor de CYP2C9             | Não         | Não    | Não    | Categórico |
|               | Inibidor de CYP2D6             | Não         | Não    | Não    | Categórico |
|               | Inibidor de CYP3A4             | Não         | Não    | Não    | Categórico |

Tabela 5 - Análise *in silico* da L-citrulina e fármacos de referência quanto à farmacocinética.

| Parâmetro            | (conclusão) |       |       |               |
|----------------------|-------------|-------|-------|---------------|
|                      | L-Citrulina | 5-FU  | LCV   | Unidade       |
| Liquidação Total     | 0,282       | 0,639 | 0,091 | log ml/min/kg |
| Substrato renal OCT2 | Não         | Não   | Não   | Categórico    |

Fonte: Do autor (2023).

Legenda: log cm/S – Solubilidade por centímetro, 5-FU- % Fluourouracil, LCV – Leucorina, Caco 2 – Células extraídas de adenocarcinomas de cólon humano, VDs humano – Volume de distribuição, FU- *fraction unbound*, Volume de distribuição, BBB- transposição da barreira hematoencefálica, SNC – Sistema nervoso central, Categórico – Variáveis qualitativas apresenta número fixo, CYP2D6 – Responsável pelo metabolismo e eliminação de fármacos, CYP3A4 – Age no fígado catalisando a oxidação de fármacos e toxinas, facilitando a eliminação do organismo, CYP1A2 – Metabolização de diversos fármacos, CYP2C19, Metabolização de diversos fármacos incluindo antiplaquetários, CYP2C9 – Metabolismo por oxidação de fármacos e ácidos graxos, Inibidor de CYP2D6 – Reduz a formação de metabólitos ativos da codeína e tramadol, Inibidor de CYP3A4 – Indutor do próprio metabolismo por autoindução, logPS – Taxa de penetração cerebral, Citocromo, OCT2 – Organic cation transporter 2.

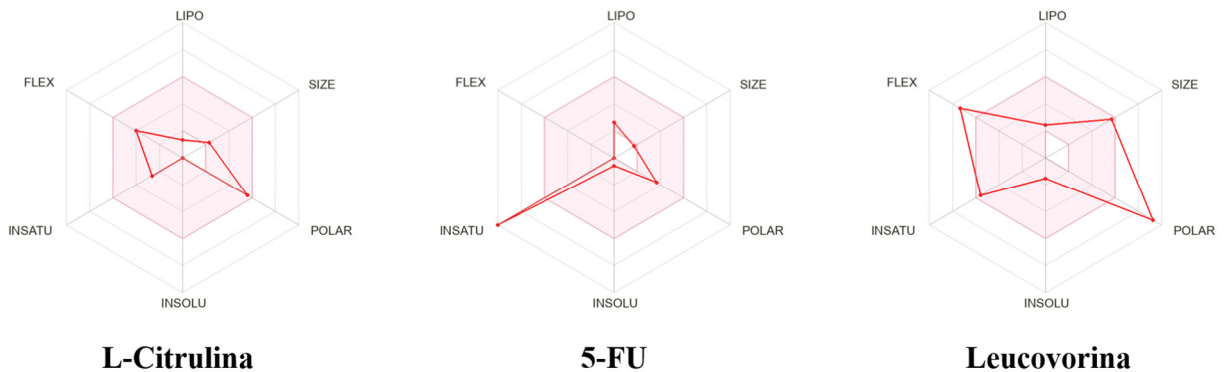
É possível notar que o VDs (humano) é de -0,491 log l/kg para L-citrulina, - 0,23 log l/kg para 5-FU e -751 log l/kg para o LCV, o 5-FU tem a maior VDs (humano), o fármaco possui uma maior fração não vinculada (humana) com 0,756, seguido do LCV 0, 757 e da L-citrulina com 0,481. O 5-FU ainda apresenta a maior Permeabilidade BBB com -0,388 logBB, a L-citrulina tem -0,786 logBB e o LCV é o menos permeável com -2221 logBB, a Permeabilidade de SNC também é maior para o 5-FU com -3,039 logPS, seguido da L-citrulina com - 3655 logPS e o LCV com -4,463 logPS. A L-citrulina, o 5-FU e o LCV não apresentam metabolização no citocromo P 450, a L-citrulina apresenta liquidação total de 0,282, o 5-FU de 0, 639 e o LCV de 0,091, nenhum dos três manifestam substrato renal de OCT2.

Os resultados de solubilidade da L-citrulina e dos fármacos de referência para o tratamento quimioterápico estão representados na figura 3. A solubilidade é a aptidão que um fármaco ou nutracêutico tem de se dissolver em um tipo específico de líquido (MARTINS; LOPES; ANDRADE, 2013). Ao analisar a solubilidade demonstramos que a L-citrulina é solúvel em água essa propriedade pode ser observada na figura quando a molécula se encaixa dentro do hexágono da predição *in silico* e o mesmo não ocorreu com o 5-FU e o LCV,

pois eles são mais solúveis em conteúdo lipídico, portanto, menos hidrossolúveis e, por esse motivo, não se encaixam dentro do hexágono. A L-citrulina também apresentou uma hidrossolubilidade bem maior que os fármacos utilizados no tratamento quimioterápico. Dados da literatura em pesquisas para teste de atividades adjuvantes de substâncias para a

fabricação de vacinas, a L-citrulina se destacou justamente pela sua solubilidade em água, sendo considerada uma substância adjuvante promissora (KAMINAKA; MATSUDA; NOZAKI, 2019).

Figura 3 - Análise in silico da solubilidade da L-citrulina e fármacos de referência para tratamento quimioterápico.

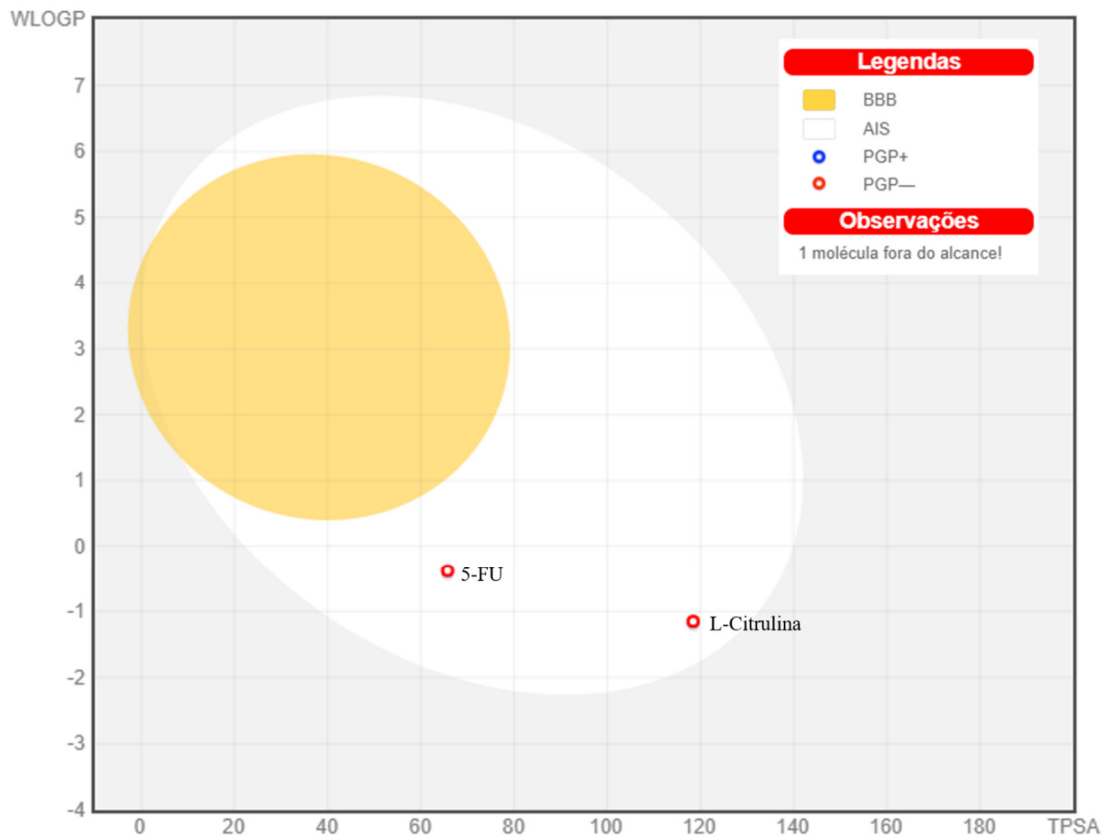


Fonte: Do autor (2023).

Legenda: 5 - FU – Fluourouracil, Lipo – Lipofilicidade, Flex – Flexibilidade, Size- Peso, Polar – Polaridade, Insolu – Insolubilidade, Insatu - Insaturação

Mashaqbeh *et al.* (2022) realizaram um estudo *in vivo* e *in silico*, onde testaram o aumento da solubilidade de alguns fármacos por meio de nanoesponjas e destacaram que a prescrição do 5-FU por via oral foi suspensa devido a sua dificuldade de ser solubilizado em água, fato esse que confirma os resultados encontrados na predição *in silico*, onde o 5-FU se mostrou pouco hidrossolúvel. A LCV apresentou pouca solubilidade em água em nosso ensaio, o interessante é que mesmo ele sendo hidrossolúvel (BLACK, 2008) não houve o encaixe completo no hexágono.

Figura 4 - Absorção da L-citrulina e dos fármacos de referência no Lúmen Intestinal



Fonte: Do autor (2023).

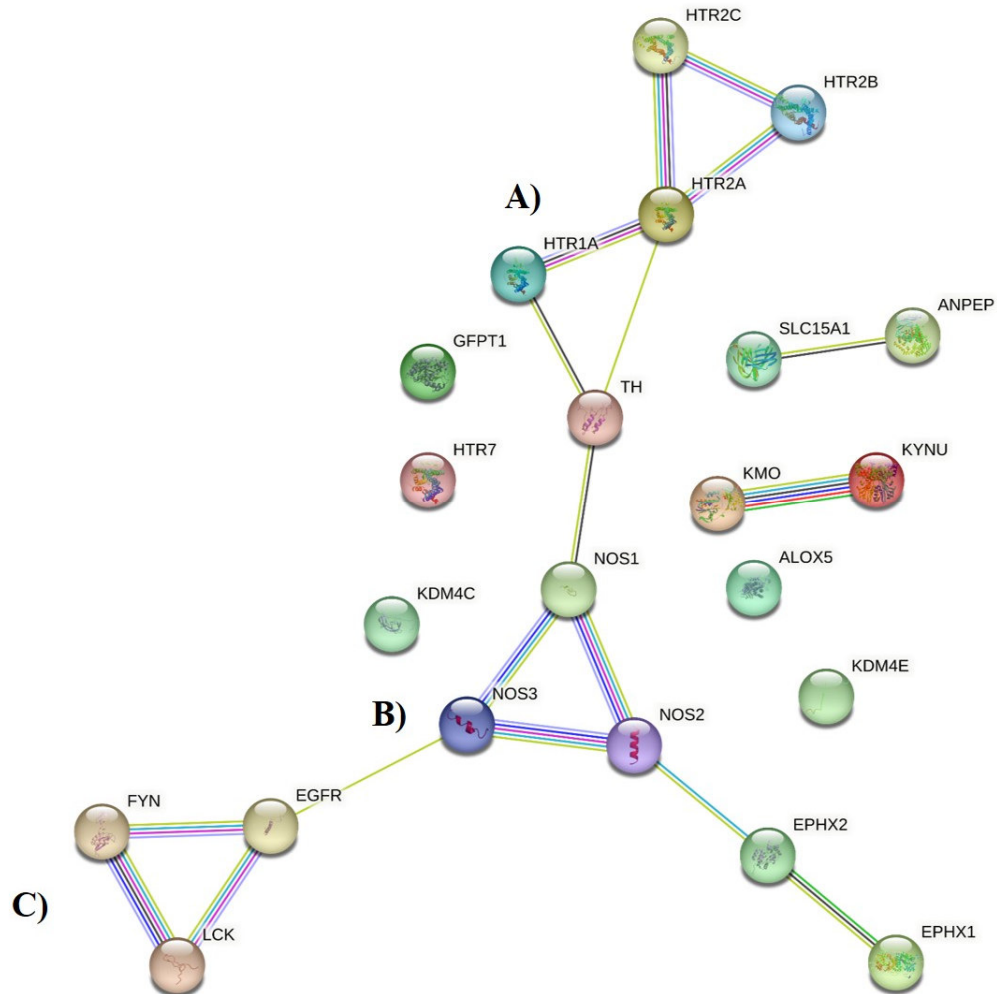
Legenda: BBB - Transposição Barreira Hematocefálica, AIS - Transposição Barreira Gastrointestinal, PGP<sup>+</sup> - moléculas positivas para interação com glicoproteína tipo P, PGP<sup>-</sup> - moléculas negativas para interação com glicoproteína tipo P.

O perfil de interações proteína-proteína foi estabelecido a partir da análise da fórmula química da L-citrulina, realizada via SwissADME que estimou os parâmetros farmacocinéticos e semelhanças entre os fármacos no qual, apresentou boa atividade biológica (DAIANA *et al.*, 2014; DAIANA; MICHIELIN; ZOETE, 2017).

Os resultados da análise *in silico* da interação proteína-proteína da molécula de L-citrulina está representada na figura 5. A predição da relação proteína-proteína já é bem utilizada no meio científico e comercial, na intenção de explorar mecanismos de ação, atividade biológica e efeito terapêutico de produtos naturais (ZHANG *et al.*, 2021). Também foi observado uma ativação em proteínas moduladoras de receptores serotoninérgicos, com potencial para aplicação em fármacos psicoativos, principalmente na modulação de atividade (Figura 5 A). A interação com proteínas que sinalizam para atividade antioxidante é devido a interações com a óxido nítrico sintase (Figura 5 B) no qual apresenta ainda, interações com

proteínas moduladoras de tirosina-quinase, envolvidas na regulação do crescimento e sobrevivência celular, adesão celular, sinalização mediada por interina e remodelação do citoesqueleto (Figura 5 C). Tais vias citadas já são bem descritas e relatadas na literatura (BACHTIAR *et al.*, 2021).

Figura 5 - Análise *in silico* da interação proteína-proteína da molécula de L-citrulina



Fonte: Do autor (2023).

Legenda: A) HTR1A – 5- Receptor 1A de 5-hidroxitriptamina, HTR2A - Receptor 2A de 5-hidroxitriptamina, TH – Tirosina Hidroxilase, B) NOS1 – Óxido Nítrico Sintase 1, NOS2 – Óxido Nítrico Sintase 2, NOS3 – Óxido Nítrico Sintase 3, C) FYN - Proto-oncogene tirosina-proteína quinase, EGFR – Proteína receptora do fator de crescimento epidérmico, LCK - Proteína tirosina quinase específica de linfócitos.

Considerando ainda, a perspectiva de ancoragem molecular, realizamos a predição *in silico* das atividades biológicas baseadas no potencial anti-inflamatório, antioxidante e antitumoral da L-citrulina através da dosagem com a Ciclo-oxigenase 1 (COX1), Ciclo-

oxigenase 2 (COX2), Fosfolipase (FA2), Glutathione S-transferase (GST), Glutathione (GSH), Superóxido dismutase (SOD) e Serine Threonina quinase (AKT1).

A modulação direta sobre ciclooxygenase-1, mostrou ser 7% maior quando comparado a indometacina e 6,8% em relação a dexametasona. A melhor resposta sobre liberação de  $\Delta G$  estimado (kcal/mol), também é observada quando da modulação de ciclooxygenase-2, no qual é observado elevação de 4,3% quando comparado a indometacina e 8,3% quando comparado à dexametasona. A determinação de atividade anti-inflamatória não seletiva é mostrada por meio da modulação de fosfolipase A2, responsável pelo início da cascata do ácido araquidônico, em que a L-citrulina mostrou atividade 9,6% maior quando comparada a dexametasona e diminuição de potencial em 19,09% quando comparado a indometacina. É importante ressaltar, que atividade anti-inflamatória não específica dos medicamentos presentes neste estudo *in silico* apresentam efeitos adversos como problemas gastrointestinais, ulcerações gastroduodenais, além de sangramento e possíveis alterações em componentes sanguíneos como plaquetas (ALMEIDAJUNIOR *et al.*, 2021). Ao contrário dos fármacos utilizados, a L-citrulina não apresenta efeitos adversos, uma vez que ela é utilizada justamente para amenizar tais adversidades (KAORI *et al.*, 2012).

O potencial antitumoral, antioxidante e anti-inflamatório de produtos naturais já é algo bem descrito na literatura, principalmente quando relacionados a plantas de consumo popular. A modulação da atividade da L-citrulina é facilmente explicada pela atividade sobre estresse oxidativo, por meio da modulação do óxido nítrico, relacionado diretamente a inibição de ciclo oxygenase e proteção da fosfolipase 2 (FA2) (BURESI *et al.*, 2002; de COUTO PITA *et al.*, 2009; MOITA *et al.*, 2013). Sob essa perspectiva, o uso da L-citrulina pode trazer benefícios relacionados ao controle e diminuição de riscos de enfermidades cardiovasculares, diabetes, disfunção erétil e câncer, além de melhorar a performance da atividade física (AGUAYO *et al.*, 2021).

Tabela 6 - Análise *in silico* da atividade anti-inflamatória, antioxidante e antitumoral da L-citrulina de dos fármacos de referência.

|                 | Anti-inflamatório              |             |            | Antioxidante |            |            | Antitumoral |
|-----------------|--------------------------------|-------------|------------|--------------|------------|------------|-------------|
|                 | $\Delta G$ estimado (kcal/mol) |             |            |              |            |            |             |
|                 | <i>COX1</i>                    | <i>COX2</i> | <i>FA2</i> | <i>GST</i>   | <i>GSH</i> | <i>SOD</i> | <i>AKT1</i> |
| L-citrulina     | -7,79                          | -7,72       | -7,40      | 7,04         | -7,16      | - 5,80     | -7,64       |
| Dexametasona    | -7,29                          | - 7,13      | - 6,75     | -            | -          | -          | -           |
| Indometacina    | - 7,28                         | - 7,40      | - 9,14     | -            | -          | -          | -           |
| Ácido Ascórbico | -                              | -           | -          | - 7,38       | - 6,66     | - 5,80     | -           |
| 5-FU            | -                              | -           | -          | -            | -          | -          | - 7,15      |
| LCV             | -                              | -           | -          | -            | -          | -          | - 10,69     |

Fonte: Do autor (2023).

Legenda: 5- FU- 5 Fluorouracil, LCV – Leucorina, COX1: *Ciclo-oxigenase-1*, COX2: *Ciclo-oxigenase-2*, FA2: *Fosfolipase 2* GST: *Glutathione S-transferases*, GSH - *Superóxido dismutase*, SOD: *Superóxido dismutase*, AKT1: Gene responsável pela progressão de vários tumores.

Figura 6 - Análise *in silico* das principais interações da molécula L-citrulina com proteínas. (continua)

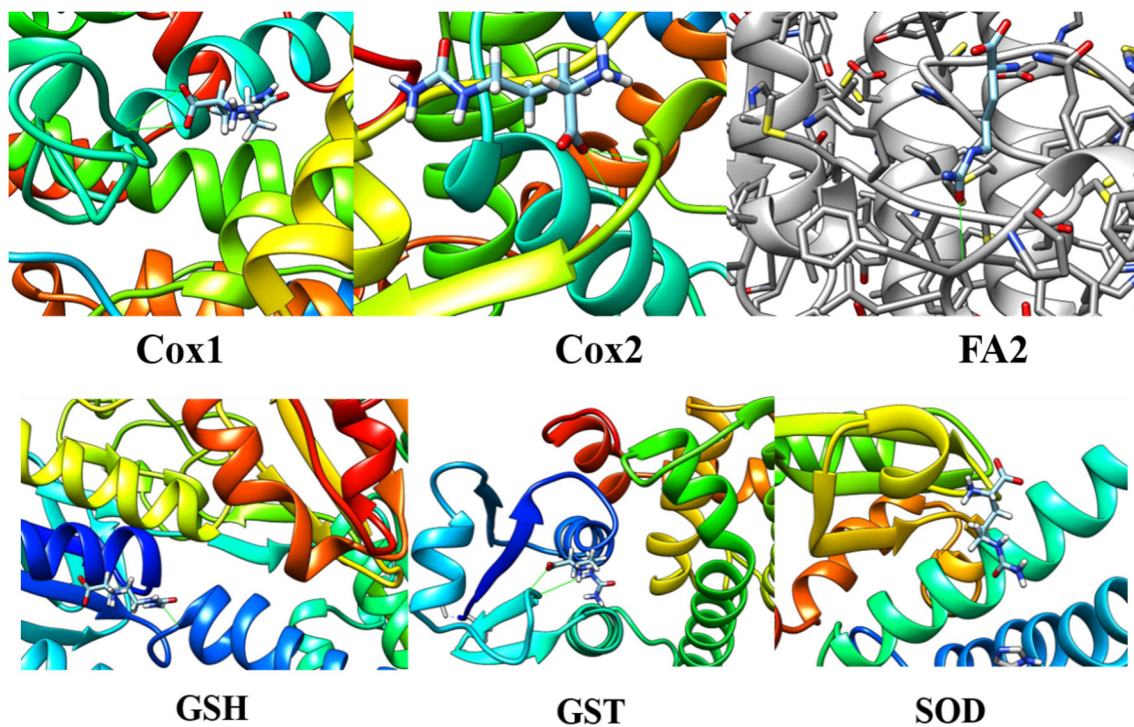
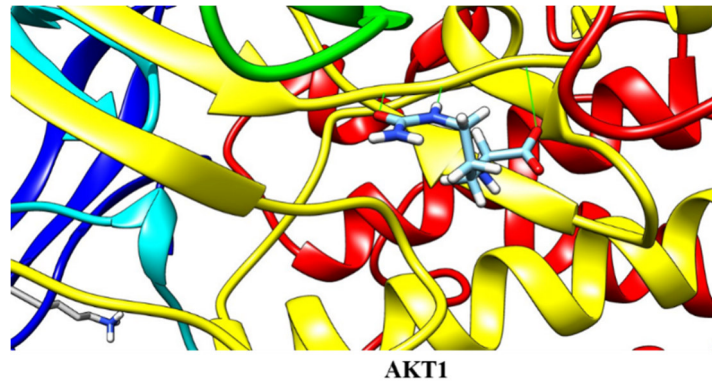


Figura 6 - Análise *in silico* das principais interações da molécula L-citrulina com proteínas. (conclusão)



Fonte: Do autor (2023).

Legenda: COX1: *Ciclo-oxigenase-1*, COX2: *Ciclo-oxigenase-2*, FA2: *Fosfolipase 2* GST: *Glutathione S-transferases*, GSH - *Superóxido dismutase*, SOD: *Superóxido dismutase*, AKT1: Gene responsável pela progressão de vários tumores.

Os resultados da análise *in silico* da atividade anti-inflamatória, antioxidante e antitumoral da L-citrulina de dos fármacos utilizados no tratamento oncológico estão apresentados na tabela 6. A atividade antioxidante da L-citrulina quando comparada ao ácido ascórbico aparentemente é mais efetividade especialmente para a *GSH* e igualmente eficaz em relação a *SOD*. Esse fato é explicado no estudo de Valaei; Mehrabani; Wong (2021) onde os achados são semelhantes aos encontrados na presente pesquisa, onde os autores avaliaram a suplementação de L-citrulina em marcadores antioxidantes após exercícios intervalados de alta intensidade e os resultados encontrados mostraram que a L-citrulina aumentou significativamente a *SOD*, comprovando que o aminoácido leva a melhora dos marcadores antioxidantes.

Atividade antitumoral da L-citrulina foi observada na presente pesquisa quando analisada na *AKT1*, gene responsável pela progressão de diversos tumores, ou seja, a L-citrulina foi capaz de reduzir a progressão das células tumorais. Esse dado está de acordo com resultados de Eren *et al.* (2022), que analisaram os efeitos da L-citrulina em culturas de HeLa (linhagem celular de câncer cervical), por 24 e 48 horas demonstrando citotoxicidade dose-dependente. A L-citrulina se mostrou eficaz nos testes de 24 horas com efeitos pró-apoptótico e efeito inibidor de migração. Os autores ressaltam que a efetividade anticancerígena desse aminoácido deve ser melhor estudada.

## 6.2 ENSAIO CLÍNICO

### 6.2.1 Perfil dos Pacientes Oncológicos

Os voluntários desse trabalho foram pacientes do Hospital Regional do Câncer de Passos, residentes na cidade de Passos MG e em cidades vizinhas, todas no estado de Minas Gerais. Os indivíduos foram diagnosticados com CCR por meio de exames laboratoriais, de imagem e, confirmados por biopsia. Onze indivíduos (homens e mulheres) fizeram parte da pesquisa com idades entre 40 e 70 anos em tratamento quimioterápico há no máximo 12 meses. A anamnese e o questionário de frequência alimentar foram aplicados com o intuito de realizar uma investigação mais apurada em relação aos hábitos alimentares, peso antes do diagnóstico de CCR e atual, prática de exercícios, histórico familiar de câncer, enfermidades pré-existentes, etilismo e tabagismo. O resumo do perfil dos pacientes oncológicos incluídos no estudo é apresentado na Tabela 7, enquanto a Figura 7 apresentada a distribuição dos pacientes participantes divididos por sexo (A) e as diferenças de idades entre os sexos masculino e feminino (B).

Tabela 7 - Perfil dos pacientes oncológicos participantes da pesquisa entrevistados no município de Passos-MG, 2023.

| Variáveis                   | Sexo Masculino<br>(n= 9) |       | Sexo Feminino<br>(n=4) |       |
|-----------------------------|--------------------------|-------|------------------------|-------|
|                             | n                        | %     | n                      | %     |
| Idade, anos                 |                          |       |                        |       |
| 40 - 50 anos                | 3                        | 27,27 | 2                      | 18,18 |
| 51 - 60 anos                | 3                        | 27,27 | -                      | -     |
| 61 - 70 anos                | 3                        | 27,27 | -                      | -     |
| Tipo de Tumor               |                          |       |                        |       |
| Colorretal                  | 9                        | 81,81 | 2                      | 18,18 |
| Tabagismo                   |                          |       |                        |       |
| Fumante                     | 2                        | 18,18 | 1                      | 9,09  |
| Nunca fumou                 | 5                        | 45,45 | 1                      | 9,09  |
| Ex-fumante                  | 2                        | 18,18 | -                      | -     |
| Consumo de álcool           |                          |       |                        |       |
| Sim                         | 6                        | 54,54 | 1                      | 9,09  |
| Não                         | 2                        | 18,18 | 1                      | 9,09  |
| Prática de Exercício Físico |                          |       |                        |       |
| Sim                         | 3                        | 27,27 | -                      | -     |
| Não                         | 6                        | 54,54 | 2                      | 18,18 |

(continua)

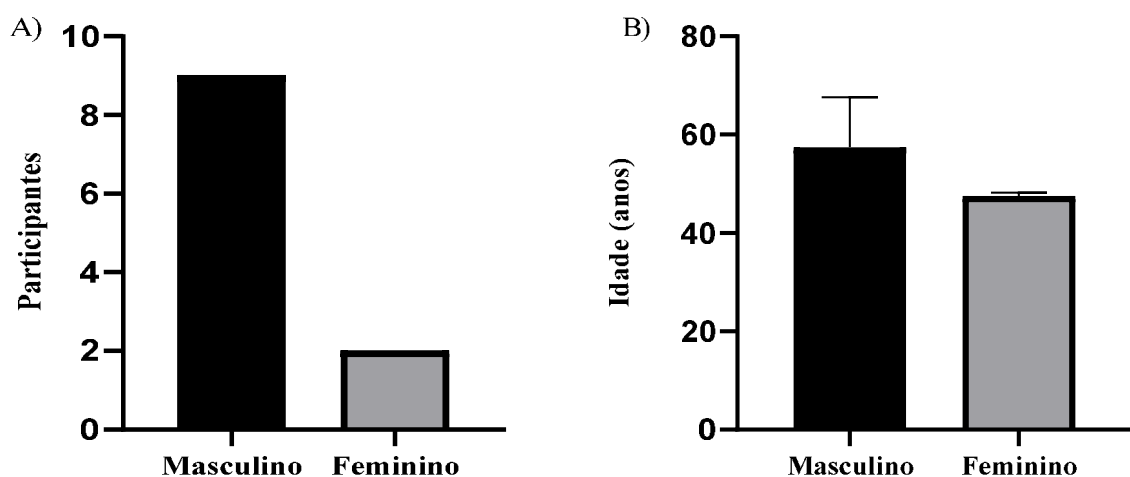
Tabela 7 - Perfil dos pacientes oncológicos participantes da pesquisa entrevistados no município de Passos-MG, 2023.

| Variáveis   | (conclusão)           |       |                     |       |
|---|-----------------------|-------|---------------------|-------|
|   | Sexo Masculino (n= 9) |       | Sexo Feminino (n=4) |       |
| Histórico Familiar de Câncer                        |                       |       |                     |       |
| Sim   | 3                     | 27,27 | -                   | -     |
| Não   | 6                     | 46,16 | 2                   | 18,18 |
| Histórico Familiar de CCR                           |                       |       |                     |       |
| Sim   | 4                     | 36,36 | -                   | -     |
| Não   | 5                     | 45,45 | 2                   | 18,18 |
| DCNT Pré-Existentes                                 |                       |       |                     |       |
| Sim   | 4                     | 36,36 | 1                   | 9,09  |
| Não   | 5                     | 45,45 | 1                   | 9,09  |
| IMC antes do diagnóstico de CCR Kg/m <sup>2</sup> * |                       |       |                     |       |
| Desnutrição   | -                     | -     | -                   | -     |
| Eutrofia  | 5                     | 45,45 | 2                   | 18,18 |
| Sobrepeso   | 2                     | 18,18 | -                   | -     |
| Obesidade   | 2                     | 18,18 | -                   | -     |

Fonte: Do autor (2023).

Legenda: 11 pacientes responderam todas as perguntas, CCR – Câncer – colorretal, DCNT - Doenças crônicas não transmissíveis, IMC – Índice de massa corpórea.

Figura 7- Diferenças de idade e de sexo entre os pacientes participantes da pesquisa, Passos - MG, 2023.



Fonte: Do autor (2023).

Legenda: Diferença de idades entre homens e mulheres incluídos no estudo, foi utilizado *T student* pelo *GramPad Prisma 8.0* e a significância é de 0,05 (valor de p) ou alfa de 95% de significância.

Fonte: Do autor (2023).

No presente trabalho foi observado uma menor prevalência do sexo feminino (18,18%) com diagnóstico de CCR (Tabela 7), enquanto o sexo masculino (81,81%) apresentou maior desenvolvimento de CCR. A idade dos participantes variou, entre o sexo feminino os casos de CCR estão concentrados na faixa etária de 40 a 50 anos (18,18%). Dos onze pacientes que participaram do estudo, nove são do sexo masculino (sendo 3 pacientes com idade de 40 à 50 anos; 3 pacientes de 51-60 anos e 3 pacientes de 61-70 anos) e 2 do sexo feminino (sendo, os 2 pacientes, com idade entre 40-50 anos). Logo, a maioria dos pacientes incluídos no estudo que foram acometidas e receberam o diagnóstico de CCR na cidade de Passos MG são do sexo masculino (Figura 7. A e B).

Dentre os onze pacientes que responderam todas as perguntas, somente três (27,27%) do sexo masculino declararam praticar algum tipo de exercício físico. Quando questionados sobre a existência de alguma DCNT prévia e, quatro (36,36%) pacientes do sexo masculino e um (9,09%) do sexo feminino afirmaram ter DCNT pré-existent.

Não houve nenhum participante classificado com baixo peso ou desnutrição de acordo com a classificação do IMC. Cinco indivíduos (45,45%) do sexo masculino e dois indivíduos (18,18%) do sexo feminino foram classificados com eutrofia, o restante dos indivíduos foram classificados com sobrepeso e obesidade (Tabela 7).

Os resultados encontrados no presente trabalho estão de acordo com as estimativas de sexo apresentadas pelo INCA, na qual indivíduos do sexo masculino, na região Sudeste do Brasil, são mais propensos a desenvolverem CCR, destacando entre eles o CCR e CE (INCA, 2019). Em um estudo transversal, Asgarian; Mahdian; Amori (2020) demonstraram que o diagnóstico de CCR nos anos de 2004 à 2009 (incluindo esôfago, estômago, cólon e reto) no Irã, é mais comum em indivíduos do sexo masculino. Um estudo multicêntrico na Europa também demonstra resultados semelhantes, onde Cardoso *et al.* (2021) pesquisaram a incidência dos CCRs em programas de rastreamentos em vários países europeus e chegaram à conclusão que, embora a incidência tenha crescido em ambos os sexos, os homens ainda são mais acometidos.

Uma das explicações mais plausíveis para esse fato é que as mulheres são protegidas de várias enfermidades devido alguns hormônios e em especial o estrógeno. Heo; Kim; Sung (2021) analisaram diversos estudos epidemiológicos disponíveis na literatura e chegaram à conclusão que a diferença na incidência do CCR entre os sexos podem ser causadas pelo estrógeno, fatores genéticos responsáveis pela regulação de inflamações, apoptose e até mesmo

pela microbiota intestinal. A restrição de zinco pré e pós natal em ratos de ambos os sexos também apresentou resultados semelhantes, onde as ratas fêmeas foram menos sensíveis aos efeitos da restrição, desenvolvendo doenças crônicas como diabetes e obesidade em menor escala quando comparadas com os ratos machos. Os autores associaram os efeitos observados ao estrógeno que atua regulando a secreção de insulina em células beta pancreáticas desempenhando ações antioxidantes nos tecidos hepático e adiposo, aumentando a sensibilidade à insulina e prevenindo inflamação e acúmulo de lipídios em músculo esquelético, tecido e fígado (MENDES *et al.*, 2019).

Um estudo realizado por Ditunno *et al.* (2021) verificaram que as mulheres menopausadas desenvolvem menos CCR em comparação aos homens da mesma faixa etária. Os autores avaliaram as hipóteses relacionadas à proteção do estrógeno e concluíram que os achados da literatura mostram que os receptores ER $\beta$  (receptor nuclear de estrógeno) quando associados ao estrógeno permitem a apoptose celular no cólon, dessa forma há a inibição da replicação celular e consequentemente a diminuição do crescimento tumoral.

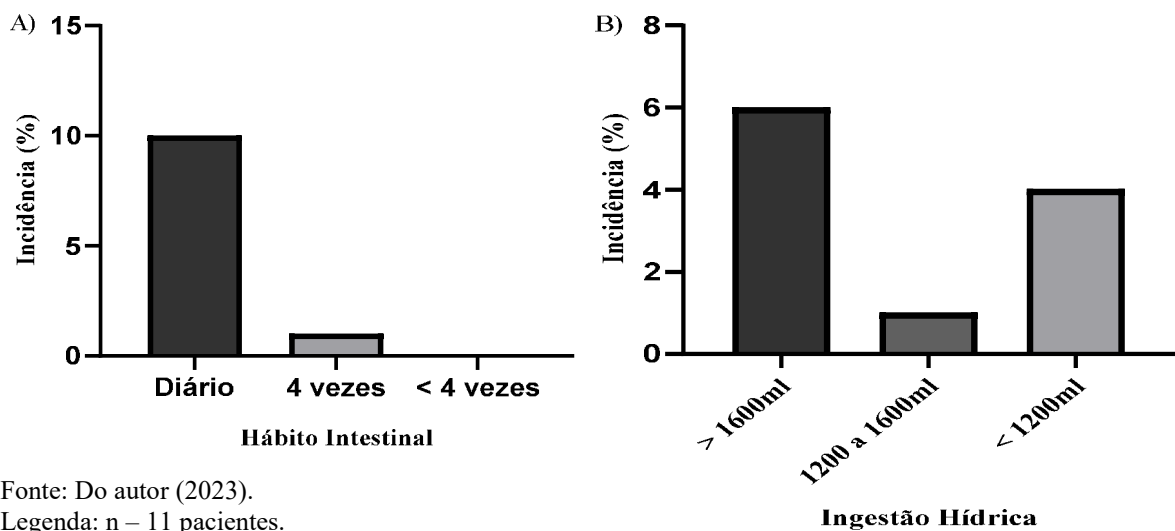
### 6.2.2 Hábitos Fisiológicos

Os hábitos fisiológicos foram investigados a fim de tentar estabelecer alguma correlação com o desenvolvimento do CCR visto que, alguns sintomas relacionados a esses tipos de câncer podem se agravar quando há uma baixa ingestão de água, uma das causas de constipação, além de ser fundamental nas ações e reações químicas do organismo humano e transporte de nutrientes (BELLINI *et al.*, 2021; LORENZO; SERRA-PRAT; YÉBENES, 2019). Os hábitos fisiológicos dos pacientes incluídos no estudo são apresentados na figura 8. Ao investigar os hábitos fisiológicos, os pacientes responderam perguntas sobre o hábito intestinal, hábito urinário e ingestão hídrica. Cerca de 92,3% dos pacientes (n=10) afirmaram que o funcionamento do intestino era diário e 7,7% (n=1) relatou que o intestino funcionava quatro vezes na semana, nenhum relatou o uso de laxante químico ou natural e constipação intestinal (Figura 8).

Os resultados mostraram que todos os voluntários da pesquisa não tinham constipação intestinal constante ao longo de suas vidas, somente esporádica, sintoma esse que se acentuou meses antes do diagnóstico. Estudos disponíveis na literatura apontam que a constipação intestinal é um fator de risco para o surgimento do CCR, sendo necessário a modificação da dieta, com a inclusão de fibras presentes em grãos integrais, frutas, legumes e verduras para uma possível diminuição de riscos (BELLINI *et al.*, 2021; HOLTEDAHL *et al.*, 2021).

Sundbøll *et al.* (2019) em estudo de cohort concluíram que pacientes diagnosticados com constipação intestinal apresentam chances com riscos elevados de desenvolverem CCR como CCR, fígado, pâncreas e estômago a curto prazo. O fato de os voluntários não apresentarem constipação pode estar associado a uma dieta rica em gorduras, visto que o excesso de gordura faz com que o intestino tenha um funcionamento parecido com o normal mesmo com uma dieta pobre em fibras, devido a disbiose causada pela dieta hiper lipídica (WENG *et al.*, 2019; NETTO CÂNDIDO; BRESSAN; ALFENAS, 2018), observou-se que três (27,27%) pacientes apresentaram uma dieta hiperlipídica, ultrapassando as recomendações da DRIS/OMS.

Figura 8 - Hábito intestinal e ingestão hídrica dos pacientes oncológicos incluídos no estudo, Passos-MG, 2023.



Em relação ao hábito urinário todos os pacientes relataram que a diurese é constante com a coloração variando entre amarelo claro 10% (n=1) a transparente 90% (10). Eles também responderam sobre a quantidade de copos de água (200ml) ingeridos por dia, seis indivíduos (54,544%) informaram que bebiam mais de oito copos de água por dia, um (9,09%) confirmaram que bebiam de 1200ml a 1600ml e quatro (36,36%) afirmaram ter dificuldades em tomar água e por esse motivo, essa ingestão de água era de menos de 1200ml /dia. Todos os participantes explicaram que aumentaram a ingestão hídrica devido o tratamento quimioterápico, justificando assim, o aumento da diurese.

A recomendação do aumento da ingestão hídrica durante o tratamento quimioterápico é indicada porque a água possui várias funções como de estrutura, ações e reações, transporte, excreção, manutenção de fluídos e termorregulação, além de ser um solvente natural que ajuda na diluição e eliminação das toxinas presentes nos antineoplásicos (NOGUEIRA DE ALMEIDA; RIBAS FILHO, 2018). Durante os ciclos de quimioterapia as funções das papilas gustativas podem ter suas funções diminuídas, reduzindo drasticamente a produção de saliva e, com o aumento da ingestão hídrica há uma reativação dessas funções (DELAY et al., 2019). Um dos fármacos presentes no protocolo FOLFOX é a oxaliplatina, que causa neuropatia periférica aguda além de uma sensação desagradável de choque na garganta quando o paciente tem contato com líquidos gelados, por esse motivo é importante o consumo de água e outros líquidos em temperatura ambiente devido a hipersensibilidade ao frio causada pelo antineoplásico (CHUKYO *et al.*, 2018; ZHAO *et al.*, 2012).

### **6.2.3 Doenças Pré-Existentes**

A Organização Mundial da Saúde define as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) como sendo aquelas que se desenvolvem ao longo da vida de forma lenta, silenciosa e assintomática, comprometendo a qualidade de vida e trazendo grave risco ao indivíduo (OMS, 2019). As doenças pré-existentes são aquelas que o indivíduo adquire com o passar dos anos e estão relacionadas a fatores de riscos modificáveis como alimentação inadequada, sedentarismo, etilismo, tabagismo, fatores ambientais (como já mencionado) e fatores não modificáveis como idade, sexo, raça e hereditariedade (DA SILVA; SEGHE TO; LONGO, 2019).

Na anamnese os participantes do estudo responderam se antes do acometimento do câncer eles faziam tratamento farmacológico para alguma doença. As doenças pré existentes relatadas pelos pacientes oncológicos participantes do estudo estão descritas na Figura 9. Dos 11 voluntários, 36,36% (n=4) responderam de modo afirmativo, que faziam uso de medicamentos para controlar alguma moléstia (Figura 9). Os diagnósticos encontrados foram, 27,27% (n=3) pacientes com hipertensão arterial sistêmica (HAS), 9,09% (n=1) com diabetes mellitus tipo II (DM II), 9,09% (n=1) com Doença de Crohn, 9,09% (n=1) com depressão e 9,09% (n=1) pacientes com doença hepática gordurosa não alcóolica (DHGNA) (Figura 9). Os resultados encontrados confirmaram que 36,36% (n=4) dos pacientes apresentavam alguma

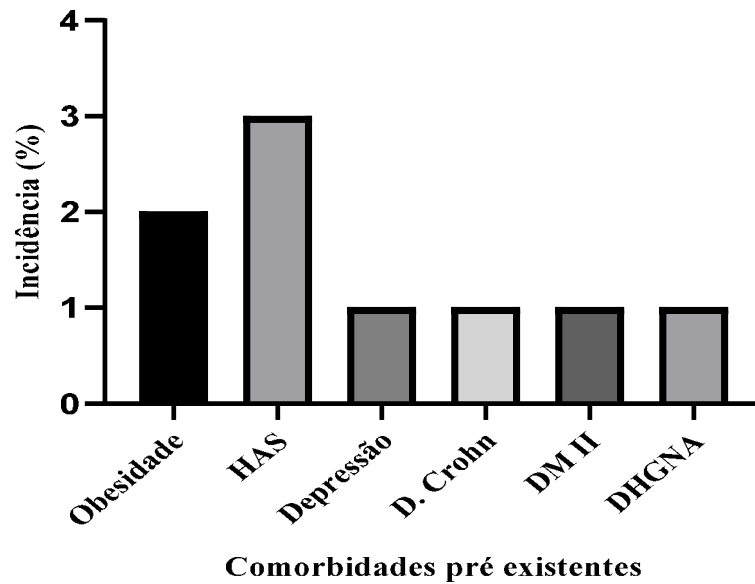
comorbidade relacionada a fatores de risco para o desenvolvimento do câncer, visto que a HAS, DMII e DHGNA estão associadas a um estilo de vida não saudável.

Resultados semelhantes aos nossos são encontrados na literatura. Liu *et al.* (2022) mostraram que pacientes portadores de DHGNA são mais propensos a desenvolverem 24 tipos diferentes de câncer ao investigarem 352,911 pessoas com DHGNA das quais 23.345 foram acometidas pelo câncer. Os resultados mostraram maior probabilidade de câncer de fígado, esôfago, pâncreas, colorretal, anal, bexiga e melanoma maligno para os homens e rim, tireoide e pulmão para as mulheres. Wu *et al.* (2019) concluíram com sua pesquisa que pacientes com CCR e DHGNA pré-existente tem um prognóstico de maior mortalidade quando comparados a pacientes com CCR não afetados pela DHGNA.

Também encontramos pacientes portadores de obesidade, DM II e HAS. Essas comorbidades são importantes fatores de risco para o surgimento de câncer, em especial o CCR, resultado esse confirmado por Chen *et al.* (2021), onde os autores diagnosticaram que a desregulação metabólica causada por obesidade, DM II e HAS foram diretamente associadas ao surgimento e a alta incidência de CCR em indivíduos com idade entre 50 e 64 anos. Um estudo de coorte realizado por Jin *et al.* (2022) também constataram que a síndrome metabólica e a obesidade estão associadas com o aumento da incidência de CCR em indivíduos com idade inferior a 50 anos, o que corrobora com os nossos resultados, onde, dos 11 pacientes com CCR, 54,544% (n=6) tem idade inferior a 50 anos destes 45,45% (n=5) indivíduos apresentavam comorbidades como DM II, HAS, obesidade e DHGNA.

Afim de tratar e controlar as doenças pré-existentes os participantes da pesquisa fazem uso de alguns fármacos como, Losartana, Rivotril, Selozok, Corus e Glifage. Dessa maneira conseguem manter a qualidade de vida durante o tratamento quimioterápico, prevenindo assim a suspensão do protocolo FOLFOX e o agravamento do CCR. Frente a essa problemática alguns estudos experimentais e clínicos focam seus objetivos na descoberta de novos fármacos para o tratamento dessas doenças, principalmente nas terapias antidiabéticas e hipoglicemiantes, na tentativa de diminuição de riscos das doenças cardiovasculares (AGUILAR-BALLESTER *et al.*, 2021). Além do tratamento medicamentoso, a mudança do estilo de vida tem se mostrado uma estratégia com excelentes resultados (LINGVAY *et al.*, 2022).

Figura 9 - Comorbidades pré-existent relatadas pelos pacientes oncológicos incluídos no estudo, Passos-MG, 2023.



Fonte: Do autor (2023).

Legenda: n = 11 pacientes. HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica, DMII – Diabetes mellitus tipo II, DHGNA – Doença hepática gordurosa não alcóolica.

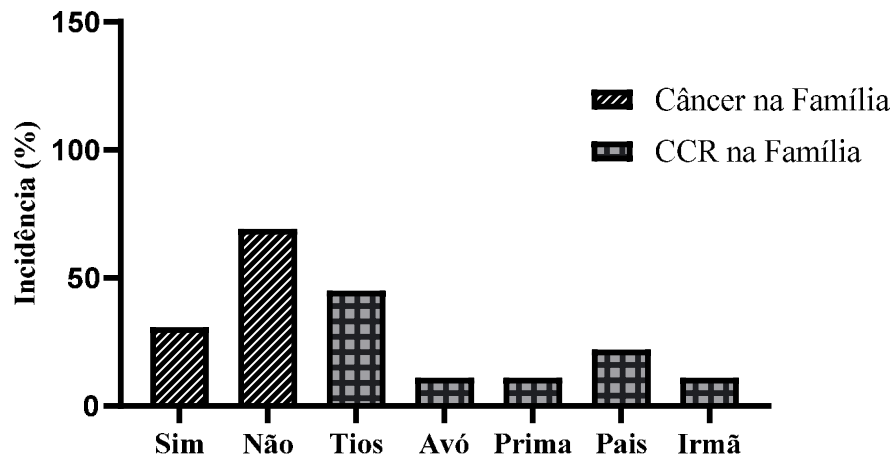
#### 6.2.4 Histórico Familiar

O câncer é uma doença multicausal correlacionado na maioria das vezes ao estilo de vida (alimentação inadequada, sedentarismo, tabaco, etilismo e exposição ambientais) (KARIMI *et al.*, 2014; LYONS, 2019). O INCA (2022) ressalta que os fatores genéticos possuem um papel importante na oncogênese, portanto a suscetibilidade genética de algumas pessoas explica o fato de que quando expostas a um mesmo carcinógeno, nem todos os indivíduos desenvolvem câncer e que casos de cânceres ligados diretamente a fatores hereditários e étnicos são mais atípicos.

As informações sobre casos de câncer e CCR em familiares próximos estão representadas na figura 10. Os resultados encontrados nessa pesquisa mostraram que 63,63% (n=7) dos pacientes relataram não ter nenhum familiar diagnosticado com qualquer tipo de câncer, 36,36% (n=4) confirmaram casos de câncer na família, pais (22,00%), avó (11,00%), irmã (11,00%), primos (11,00%) e tios (45,00%). Quando questionados sobre intercorrências de CCR na família, 63,63% (n=7) dos participantes afirmaram não ter nenhum familiar com

diagnóstico, enquanto 36,36% (n=4) dos voluntários apontaram casos de CCR em familiares próximos (Figura 10).

Figura 10 - Casos de câncer e CCR em familiares próximos dos pacientes oncológicos incluídos no estudo Passos-MG, 2023.



Fonte: Do autor (2023)

Legenda: n – 11 pacientes.

Os achados no presente estudo mostram que 36,36% (n=4) dos participantes tem familiares próximos com o diagnóstico de CCR, confirmando assim a observação realizada pelo INCA (2022), de que 80% a 90% dos casos de câncer estão associados ao estilo de vida e 10% a 20% são decorrentes de problemas genéticos. Na maioria das vezes o surgimento do CCR é causado por alterações genéticas e epigenéticas que podem ser vistas nos biomarcadores utilizados na detecção de pólipos em estágio inicial do câncer (GRADY; YU; MARKOWITZ, 2021). Existem diversas síndromes hereditárias relacionadas a mutações de genes que possibilitam o surgimento de CCR. Nos Estados Unidos 10% dos casos de câncer colorretal são hereditários e provenientes de alguma síndrome, tornando a diminuição de risco essencial (SNYDER; HAMPEL, 2019).

Para que o paciente tenha certeza se o surgimento do CCR foi impulsionado por fatores hereditários é necessário a realização de testes genéticos que vão apontar possíveis mutações em genes alvos ou síndromes como, síndrome de *Lynch*, polipose adenomatosa familiar (mutação no Gene APC, *Adenomatous Polyposis Coli*), síndrome de polipose juvenil (mutação no gene SMAD4/DPC4, *SMAD Family member 4*), síndrome de *Peutz-Jeghers* (mutação no gene STK11/LKB1, *Serine/threonine kinase 11*), síndrome de *Cowden* (mutação no gene PTEN,

*Phosphatase and tensin homologue*), câncer gástrico difuso hereditário (mutação no gene CDH1, *Catherin 1*) e câncer pancreático hereditário, onde ocorrem mutações gênicas devido a exposições a substâncias mutagênicas (KATABATHINA *et al.*, 2019).

De todos os pacientes entrevistados, nenhum relatou ser portador de algumas das síndromes citadas anteriormente ou ter algum familiar próximo como pai, mãe ou avós diagnosticados com alguma mutação genética relacionada ao sistema gastrointestinal. Yang *et al.*, (2020) destacam que os maiores fatores de riscos para o CCR são os hábitos adotados no decorrer da vida. Os autores também destacam que a melhor maneira de diminuição de risco é a mudança no estilo de vida, dessa forma haverá a redução nas taxas de incidência e mortalidade principalmente em países desenvolvidos.

### 6.2.5 Principais Sintomas Relatados

Antes do diagnóstico positivo de CCR os pacientes relataram alguns sintomas considerados clássicos da doença. A relação dos principais sintomas antes do diagnóstico relatados pelos pacientes oncológicos participantes do estudo está descrita na tabela 8. Dentre esses sintomas destacam-se dor no estômago, dor ao comer, emagrecimento, fezes incompletas, vômitos, gases, cólicas, anemia, dor abdominal, sangue nas fezes, dor nas pernas, constipação, falta de apetite, inchaço abdominal, retenção de gases, refluxo e gastrite (Tabela 8). Quando questionados sobre quanto tempo antes do diagnóstico os sintomas começaram, todos responderam que o início foi cerca de dois meses antes da confirmação da enfermidade. A maioria dos participantes procuraram o serviço de saúde e foram diagnosticados com outras doenças. Somente após a intensificação dos sintomas é que a equipe médica investigou a possibilidade de câncer.

Esses sintomas também foram encontrados e avaliados por Holtedahl *et al.* (2021) em indivíduos de seis países da Europa, onde 61.802 pessoas maiores de 16 anos foram atendidas na atenção básica com queixas de sintomas abdominais e, logo após os exames indicados houve a confirmação 511 casos de CCR. Os sintomas destacados pelos autores foram, sangramento retal, constipação, inchaço e abdômen distendido, seguindo os mesmos relatos encontrados em nosso trabalho. Logo, fica evidente que o diagnóstico precoce pode ser decisivo no tratamento, impedindo maiores complicações e o avanço da doença.

A importância de um diagnóstico precoce por meio dos sintomas relatados também foi investigado e discutido por Rasmussen *et al.* (2018), em um estudo de coorte realizado na Dinamarca com 33.040 indivíduos com idade  $\geq 45$  anos. Por meio de um questionário, os participantes identificaram sintomas recorrentes como vômitos, dificuldade em engolir,

sangramentos, náuseas, perda de peso, perda de apetite, mal-estar e cansaço. Durante o estudo, 18 indivíduos diagnosticados com CCR apresentavam sintomas inespecíficos, ressaltando a importância de uma avaliação mais minuciosa.

Tabela 8 - Principais sintomas relatados pelos pacientes antes do diagnóstico de CCR, Passos-MG, 2023.

| <i>n</i> (%) | Sintomas             |
|--------------|----------------------|
| 2 (18,18)    | Anemia               |
| 5 (45,45)    | Cólicas              |
| 2 (18,18)    | Constipação          |
| 2 (18,18)    | Dores no abdômen     |
| 2 (18,18)    | Dores ao alimentar   |
| 1 (9,09)     | Dores nas pernas     |
| 1 (9,09)     | Dores no estômago    |
| 2 (18,18)    | Evacuação incompleta |
| 1 (9,09)     | Gases                |
| 1 (9,09)     | Gases presos         |
| 2 (18,18)    | Inapetência          |
| 1 (9,09)     | Inchaço abdominal    |
| 1 (9,09)     | Obstrução            |
| 1 (9,09)     | Pirose               |
| 2 (18,18)    | Sangue nas fezes     |
| 1 (9,09)     | Soluços              |
| 2 (18,18)    | Vômitos              |

Fonte: Do autor (2023).

Legenda: n – 11 pacientes.

## 6.2.6 Avaliação do estado nutricional

### 6.2.6.1 Avaliação Antropométrica

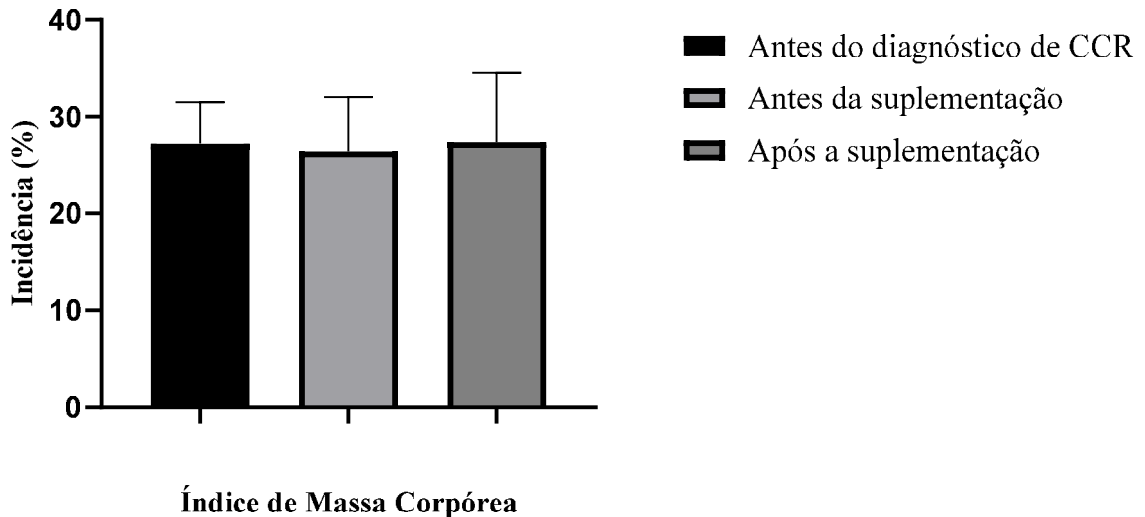
A avaliação antropométrica foi realizada antes e após a intervenção com a suplementação. Para a avaliação antropométrica foi utilizado o índice de massa corpórea (IMC), onde foram aferidos o peso e estatura e em seguida foi realizado o cálculo baseado na seguinte fórmula:  $IMC = \text{Peso} \div (\text{Estatura} \times \text{Estatura})$  (OMS, 1995 e LIPSCHITZ, 1994). Os pacientes relataram ainda, o peso antes do diagnóstico de CCR e, dessa maneira, foi possível avaliar a porcentagem de perda de peso quando comparada com o peso atual, estimando-se assim risco nutricional ocasionado pela desnutrição ou obesidade.

De todos os pacientes voluntários da pesquisa apenas um (9,09%) não soube relatar o peso antes do diagnóstico de CCR, cinco (45,45%) pacientes apresentaram perda peso, sendo que um paciente exibiu perda grave superior a 10% (perdeu de 26,19%) e cinco pacientes apresentaram ganho de peso (11,15% e 20,39%).

Antes do diagnóstico positivo para CCR, de acordo com o IMC, nenhum paciente apresentava baixo peso IMC, três pacientes (27,27%) foram classificados com eutrofia (20,70 kg/m<sup>2</sup>, 21 kg/m<sup>2</sup> e 22,58 kg/m<sup>2</sup>), quatro (36,36%) pacientes foram classificados com sobrepeso (25,59 kg/m<sup>2</sup>, 26,83 kg/m<sup>2</sup>, 28,65 kg/m<sup>2</sup> e 29,32 kg/m<sup>2</sup>) e quatro pacientes (36,36%) foram classificados com obesidade (30,04 kg/m<sup>2</sup>, 30,11 kg/m<sup>2</sup>, 31,25 kg/m<sup>2</sup> e 33,3 kg/m<sup>2</sup>), no IMC de alguns pacientes: sete pacientes (63,63%) foram classificados com eutrofia (20,7 kg/m<sup>2</sup>, 21 kg/m<sup>2</sup>, 22,8 kg/m<sup>2</sup>, 24,2 kg/m<sup>2</sup>, 24,4 kg/m<sup>2</sup>, 24,6 kg/m<sup>2</sup>, 24,7 kg/m<sup>2</sup>), dois (18,18%) pacientes foram classificados com sobrepeso (27,4 kg/m<sup>2</sup> e 29,2 kg/m<sup>2</sup>) e dois pacientes (18,18%) foram classificados com obesidade (31,5 kg/m<sup>2</sup>, 40,1 kg/m<sup>2</sup>). A análise estática demonstrou ausência de significância estatística entre o IMC antes do diagnóstico de CCR e o IMC atual. (Figura 11).

Posteriormente a suplementação de 28 dias com L-citrulina, o peso corporal foi autorrelatado pelos indivíduos, nota-se que nenhum paciente apresentou emagrecimento grave, 36,36% (n=4) pacientes foram classificados com eutrofia, 27,27% (n=3) pacientes foram classificados com sobrepeso e 27,27% (n=3) pacientes foram classificados com obesidade. Não foram observadas diferenças significativas entre o IMC antes do diagnóstico de CCR, IMC antes da suplementação e o IMC após a suplementação (Figura 11).

Figura 11 - IMC antes do diagnóstico de CCR, IMC antes da suplementação e IMC após a suplementação dos pacientes oncológicos. Passos-MG, 2023.



Fonte: Do autor, (2023).

Legenda: n = 11pacientes. *Descriptive Statistics*, máxima, mínima, mediana e desvio padrão. *Graph Pad Prisma* 8.0.

Os resultados do IMC antes do diagnóstico de CCR, IMC antes da suplementação e IMC após a suplementação dos pacientes oncológicos variam de 20,70 kg/m<sup>2</sup> a 33,30 kg/m<sup>2</sup> antes do diagnóstico, 20,70 kg/m<sup>2</sup> a 40,10 kg/m<sup>2</sup> após a suplementação e 19,84 kg/m<sup>2</sup> a 46,00 kg/m<sup>2</sup> depois a suplementação com L-citrulina. O valor médio do IMC antes do diagnóstico foi de 27,22 kg/m<sup>2</sup> ± 4,26, 26,42 kg/m<sup>2</sup> ± 5,58 após a suplementação e 27,33 kg/m<sup>2</sup> ± 7,19 depois a suplementação e o valor da mediana, de 28,65 kg/m<sup>2</sup> antes do diagnóstico, 24,60 kg/m<sup>2</sup> após a suplementação e 26,03 kg/m<sup>2</sup> posteriormente a suplementação.

É possível notar que mesmo em tratamento oncológico, os voluntários não apresentaram emagrecimento grave e, alguns até mesmo ganharam peso após os ciclos de quimioterapia com FOLFOX (5-FU, Oxaliplatina e Leucorina por 24 horas). Esse fato pode ser compreendido com a análise do IMC antes do diagnóstico de CCR, onde é possível observar que dos 11 pacientes que relataram o peso antes do diagnóstico de CCR somente três 27,27% (n=3) foram classificados com eutrofia, 36,36% (n=4) foram classificados com sobrepeso e 36,36% (n=4) foram classificados com obesidade. Possivelmente, por meio do IMC, nota-se que antes do tratamento oncológico os voluntários não mantinham hábitos alimentares saudáveis e nem a prática de exercícios físicos.

O protocolo FOLFOX é composto por um mix de três fármacos, oxaliplatina 85 mg/m<sup>2</sup> em 2 horas no Dia 1, Leucorina 400 mg/m<sup>2</sup> por 2 horas também no Dia 1, e 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> seguido do 5-FU 2.400-3.000 mg/m<sup>2</sup> por 46 horas a cada duas semanas (FERNANDES-JR *et al.*, 2011). A oxaliplatina presente no FOLFOX é um quimioterápico composto de platina com a função de inibir o crescimento tumoral por meio de sua ligação com o DNA das células impedindo sua multiplicação e proliferação, apesar de sua efetividade, seus efeitos colaterais são severos, principalmente a toxicidade renal, causando emagrecimento severo (MANOHAR; LEUNG, 2018), efeito não encontrado nos pacientes incluídos nesta pesquisa.

Ganho de peso durante o tratamento oncológico é frequentemente observado em mulheres com câncer de mama devido a terapia endócrina adjuvante (FRANZOI *et al.*, 2021). Esse ganho ponderal nos pacientes em tratamento com protocolo FOLFOX também foi observado nos estudos realizados por Lee *et al.* (2020). Estes autores verificaram que dos 2.455 pacientes submetidos à quimioterapia FOLFOX, 651 pacientes (26,5%) apresentaram ganho de peso acima de 5kg no decorrer de seis meses. Ao estudar alterações de peso durante o tratamento quimioterápico, Tartari *et al.* (2009) também reportaram a prevalência de ganho de peso em pacientes com diversos tipos de cânceres, entre eles o CCR. A esse ganho de peso se assume que um alto aporte no consumo de carboidratos e lipídios, algumas medicações administradas junto com a quimioterapia e algumas terapias hormonais possam ter sido a causa de retenção hídrica e aumento de gordura corporal.

#### 6.2.6.2 Análise da composição corporal

Na prática clínica, comumente, a análise da composição corporal é realizada somente pelo IMC e peso corpóreo, infelizmente, na maioria das vezes esse exame é insuficiente por não apontar o real estado nutricional do indivíduo, dificultando assim, o diagnóstico de um possível risco nutricional. Logo, a bioimpedância pode trazer maior precisão na prática clínica e em pesquisas científicas (LEBIEDOWSKA; HARTMAN-PETRYCKA; BŁOŃSKA-FAJFROWSKA, 2021; SCISLO *et al.*, 2022). Um resumo da composição corporal dos pacientes oncológicos incluídos no estudo está apresentado na Tabela 8.

Os resultados encontrados na presente pesquisa mostraram que o paciente, mesmo sendo classificado com eutrofia, pode apresentar uma alta porcentagem de gordura corporal (GC) e

depleção de massa magra. Este resultado pode ser considerado um alerta pois os pacientes classificados com eutrofia, sobrepeso e obesidade estão na verdade em risco nutricional devido a GC aumentada e a depleção de massa magra. Os voluntários foram divididos por sexos para a análise da composição corporal, de acordo com Thompson *et al.* (2004) os pacientes do sexo feminino 18,18% (n=2) apresentaram GC acima da adequada com risco de obesidade pois estão acima de 24%. Os pacientes do sexo masculino apresentaram porcentagens variadas de GC: 27,27% (n=3) pacientes apresentaram GC dentro da adequada (12,80%, 13% e 14,67%), 27,27% (n=3) apresentaram excesso (16,70%, 21% e 22,6%) e 27,27% (n=3) apresentaram GC superior à 25% (25,10%, 27,10% e 36,50%) (Tabela 9).

O Tecido adiposo visceral é a gordura da região abdominal que envolve os órgãos vitais, principalmente o coração, rins, fígado, entre outros, com a função de proteger os órgãos. No entanto, quando em excesso torna-se um fator de risco para várias doenças, principalmente diabetes e as doenças cardiovasculares (GOMEZ-AMBROSI *et al.*, 2018). A análise da composição corporal apontou percentuais altos de gordura corporal e visceral. Esse fato pode estar acontecendo porque a maioria dos pacientes iniciaram o tratamento oncológico com a classificação de sobrepeso e obesidade além do consumo exagerado de carboidratos simples e lipídios durante o tratamento, fato confirmado na análise química do recordatório de 24 horas e do questionário de frequência alimentar antes do diagnóstico de câncer.

Um estudo realizado por Nakamura *et al.* (2022) onde foram observados 474 pacientes com CCR submetidos à cirurgia, demonstrou que 31 pacientes apresentaram obstrução do intestino delgado no pós operatório e que esse fato ocorria com indivíduos do sexo masculino com maior percentual de gordura visceral, logo, homens geralmente apresentam maior porcentagem de GV em relação as mulheres e que esse fato pode ser um sério fator de risco para a obstrução. Situação semelhante foi observada na presente pesquisa, onde a maioria dos indivíduos do sexo masculino apresentam GV acima da adequada, podendo dessa maneira aumentar os riscos de futuras complicações. Fleming *et al.* (2021) associaram níveis altos de GC, GV e baixa massa magra à recorrência do câncer no período de cinco anos, mortalidade, aumento da citocina interleucina 6 (IL6, inflamatória) e a diminuição das citocinas anti-inflamatórias. A composição corporal do paciente pode ser decisiva na recuperação do tratamento oncológico, assim como na progressão do câncer. O IMC inadequado (abaixo do recomendado) e a baixa massa magra estão associados ao maior surgimento de metástase em homens e na diminuição de linfócitos e albumina nas mulheres (TOKUNAGA *et al.*, 2020).

Em relação a massa muscular, os resultados obtidos indicam que os participantes apresentaram um percentual diminuído de massa muscular, ou seja, nenhum paciente apresenta

massa muscular dentro da adequada, todos estão abaixo do recomendado de 45% para homens e 36% para mulheres (WOBITH *et al.* 2022) (Tabela 9). Observou-se que entre os pacientes do sexo feminino, dois (18,18%) apresentaram GV normal  $\geq 9\%$ . Entre os pacientes do sexo masculino três (27,27%) apresentaram GV dentro da adequada, quatro (36,36%) apresentaram acima da adequada 10-14% e dois (18,18%) apresentaram níveis muito alto 15-30% de GV (Tabela 9 de acordo com a classificação proposta por Sahinturk *et al.* (2020).

Tabela 9 - Análise da composição corporal dos pacientes oncológicos incluídos no estudo, Passos-MG, 2023.

|           | Peso<br>(Kg) | IMC<br>(kg/m <sup>2</sup> ) | GC<br>(%) | VR<br>(%) | GV<br>(%) | VR<br>(%) | Músculos<br>(%) | VR<br>(%) | MB<br>(kcal/dia) |
|-----------|--------------|-----------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------------|-----------|------------------|
| Feminino  | 68,5         | 24,7                        | 38,0      | 9-22      | 8,0       | $\geq 9$  | 27,2            | 36        | 1372             |
|           | 50,4         | 20,7                        | 25,4      | 9-22      | 4,0       | $\geq 9$  | 30,0            | 36        | 1200             |
| Masculino | 94,7         | 29,2                        | 13        | 6-14      | 13,0      | $\geq 9$  | 32,8            | 45        | 1920             |
|           | 55,9         | 21,0                        | 14,67     | 6-14      | 5,0       | $\geq 9$  | 40,3            | 45        | 1403             |
|           | 85,1         | 31,5                        | 25,10     | 6-14      | 16,0      | $\geq 9$  | 33,9            | 45        | 1804             |
|           | 72,72        | 27,4                        | 27,10     | 6-14      | 12,0      | $\geq 9$  | 33,5            | 45        | 1617             |
|           | 122,8        | 40,1                        | 36,50     | 6-14      | 26,0      | $\geq 9$  | 28,0            | 45        | 2244             |
|           | 60,5         | 24,2                        | 22,6      | 6-14      | 10,0      | $\geq 9$  | 34,4            | 45        | 1427             |
|           | 62,0         | 22,8                        | 16,70     | 6-14      | 7,0       | $\geq 9$  | 37,4            | 45        | 1445             |
|           | 69,3         | 24,4                        | 21,0      | 6-14      | 11,0      | $\geq 9$  | 35,0            | 45        | 1534             |
|           | 71,1         | 24,6                        | 12,80     | 6-14      | 8,0       | $\geq 9$  | 39,7            | 45        | 1558             |

Fonte: Do autor (2023).

Legenda: n – 11 pacientes, IMC – Índice de Massa Corpórea, GC – Gordura Corporal, VR- Valor de Referência, CV – Gordura Visceral, MB – Metabolismo Basal.

## 6.2.7 Estilo de vida e avaliação do padrão alimentar

### 6.2.7.1 Prática de exercício físicos

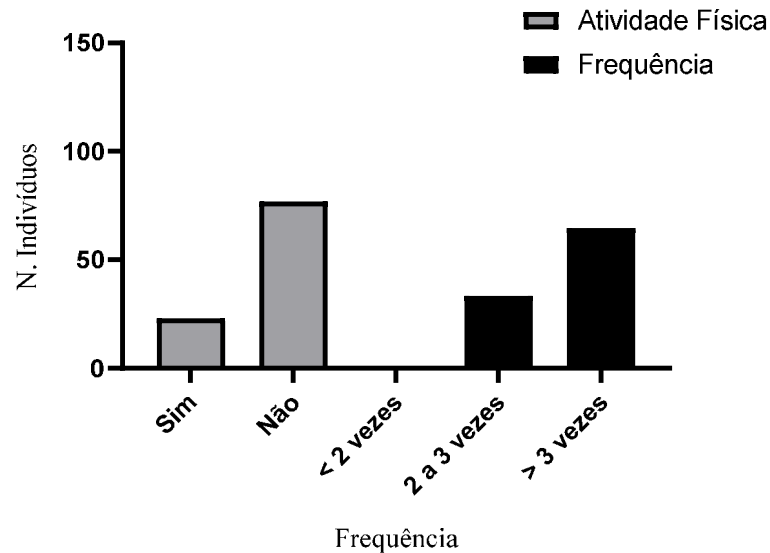
Os resultados da prática de exercícios físicos baseados na modalidade e a frequência estão apresentados na figura 12. Quando questionados sobre a prática de exercícios físicos, somente três voluntários relataram que eram ativos e se exercitavam pelo menos três vezes na

semana entre 30 minutos a 1 hora. O exercício praticado foi por unanimidade, a caminhada, enquanto o restante dos pacientes declarou ser sedentários ou porque alegam não possuírem tempo ou por não gostarem de praticar exercícios. Mesmo com a autorização médica após o diagnóstico, cirurgia e o tratamento oncológico ainda em curso, a maioria dos pacientes relataram não se sentir seguro ou até mesmo à vontade para a realização da prática de exercícios devido ao uso da bolsa de colostomia (Figura 12).

Achados da literatura mostram que 30 a 40% dos casos de cânceres podem ser prevenidos por meio da mudança do estilo de vida, principalmente por meio dos fatores de risco modificáveis como o sedentarismo e a obesidade (FRIEDENREICH; RYDER-BURBIDGE; MCNEIL, 2021). Patel *et al.* (2019) juntamente com o Colégio Americano de Medicina Esportiva analisaram a população masculina de 22 países da região do Mediterrâneo Oriental usando dados da Globocan e a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC). Os resultados mostraram que os maiores fatores de risco para o desenvolvimento de diversos cânceres incluindo os gastrointestinais são o tabagismo, etilismo, obesidade, dieta inadequada e inatividade física e, os riscos são ainda maiores quando há uma junção de vários fatores de risco.

Resultados positivos são associados ao ganho de massa magra por intermédio de exercícios de resistência em pacientes oncológicos em tratamento de câncer de próstata. Um estudo realizado com 32 homens em tratamento de com câncer de próstata em terapia de privação androgênica (ADT) submetidos a 12 semanas de treinamentos de resistência três vezes na semana, demonstraram ganhos efetivos de massa magra e reversão da sarcopenia, trazendo melhora na qualidade de vida (DAWSON *et al*, 2018), Hatlevoll *et al.* (2021) entrevistaram 15 pacientes em tratamento de CCR que continuaram se exercitando durante o tratamento oncológico. Esses pacientes relataram uma melhora no ganho de força, disposição e diminuição dos efeitos colaterais causados pela quimioterapia, evidenciando que os pacientes em tratamento de CCR também podem se beneficiar da prática de exercício físico.

Figura 12 - Prática e frequência de exercícios físicos realizados pelos pacientes oncológicos participantes do estudo, Passos-MG, 2023.

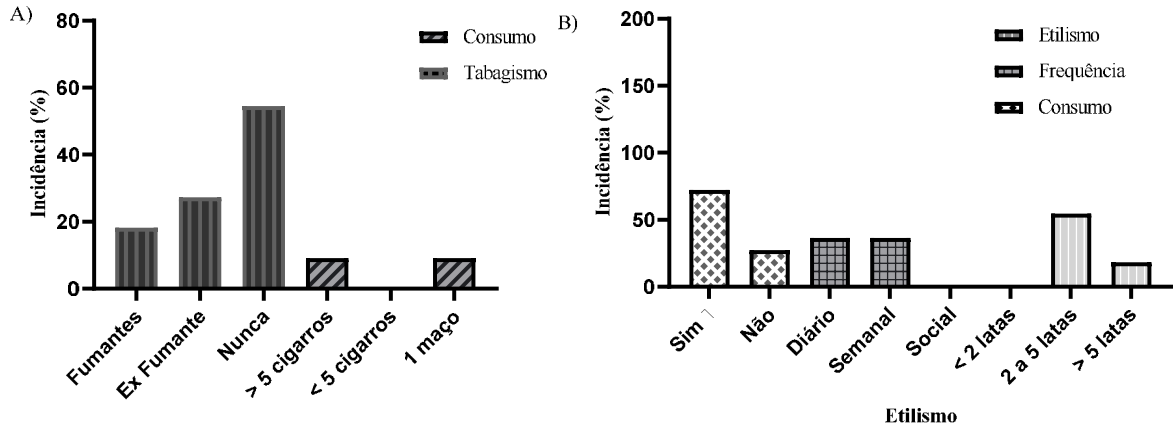


Fonte: Do autor (2023).  
 Legenda: n – 11 pacientes.

#### 6.2.7.2 Consumo de tabaco e álcool

Fatores de risco para o desenvolvimento do câncer gastrointestinal como etilismo e tabagismo também foram avaliados neste trabalho. Os resultados do consumo de tabaco e bebida alcoólica estão representados na figura 13 A e B. Dos 11- pacientes participantes, 2 (18,18%) indivíduos afirmaram que ainda fumam mesmo estando em tratamento oncológico, 3 (27,27%) indivíduos confirmaram que são ex-tabagistas e 6 (54,544%) asseguraram que nunca foram tabagistas (Figura 13 A). O hábito de consumir bebidas alcoólicas também era muito presente na vida desses pacientes. Ao responderem sobre o consumo alcoólico, 27,27% (n=3) indivíduos afirmaram que nunca fizeram uso de álcool, nem mesmo em eventos especiais, 36,36% (n=4) responderam que faziam ingestão de álcool diariamente e 36,36% (n=4) pessoas ingeriam álcool semanalmente. Normalmente, o consumo variava de 2 a 5 latas de cerveja (54,544% (n=6)) e mais de 5 latas de cerveja (18,18% (n=2)) (Figura 13 B).

Figura 13 - Consumo de tabaco (A) e bebidas alcoólicas (B) dos pacientes oncológicos participantes do estudo, Passos-MG, 2023.



Fonte: Do autor (2023).

Legenda: n = 11 pacientes.

O INCA e a OMS afirmam que o tabagismo é considerado uma doença e está associado ao surgimento de diversos tipos de cânceres, inclusive os CCR (INCA, 2019; WHO, 2022). Uma revisão recém publicada mostrou que na Alemanha 28% da população entre 18 e 64 anos são tabagistas, sendo que a combinação do tabaco, etilismo, obesidade e diabetes foram primordiais para o aumento da incidência de CCR no país (SCHERÜBL, 2022).

Verificou-se que, apenas três participantes foram classificados com eutrofia antes do diagnóstico de câncer, oito ingeriam álcool regularmente e cinco indivíduos faziam uso diário do tabaco, o que aumenta exponencialmente os riscos do desenvolvimento de CCR. Quando os fatores de riscos modificáveis são revertidos o indivíduo automaticamente diminui as chances do acometimento de câncer. Esse acontecimento foi demonstrado no trabalho de Erben *et al.* (2019) onde os autores analisaram o estilo de vida e exames de colonoscopia de 13.600 pessoas na Alemanha e constataram que um estilo de vida saudável está associado a uma diminuição de risco das neoplasias colorretais.

Haber e Kort (2021) descrevem o etilismo como o principal determinante de doenças crônicas no trato gastrointestinal, especialmente no estômago, fígado e pâncreas, além de disfunções metabólicas como diarreia e má absorção de nutrientes causando sérias deficiências nutricionais independentemente da dose ingerida. Haas, Ye e Löhr (2012) detalham que a ingestão em demasia de álcool induz a expressão de CYP2E1, uma enzima responsável pela biotransformação de xenobióticos. Por aumentar a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), o álcool gera aberrações cromossômicas, e causa hipometilação do DNA contribuindo

para o aumento do fator de crescimento endotelial vascular e das poliaminas, resultando em proliferação celular descontrolada.

Tanto o tabaco como o álcool são importantes fatores de risco para o surgimento de CCR, isso porque até mesmo a fumaça do cigarro é altamente prejudicial, nela é possível encontrar diversos compostos mutagênicos, carcinogênicos, hidrocarbonetos policíclicos, nicotina e nitrosaminas (SEITZ; CHO, 2009). As bebidas alcoólicas também produzem o metabólito acetaldeído que é um mutagênico e carcinógeno (SEITZ; CHO, 2009). Quando o indivíduo etilista apresenta uma alimentação inadequada com diversas carências nutricionais como baixa ingestão de folato, riboflavina e zinco, há um aumento no risco de câncer (SEITZ; CHO, 2009; BELLASTELLA *et al.*, 2018).

#### 6.2.7.3 Consumo Alimentar

Nos últimos quarenta anos houve uma mudança no cenário mundial devido o processo de urbanização, melhoria de infraestruturas, aumento de emprego não rural e agrícola, aumento de renda e por consequência transformações prejudiciais no consumo dos alimentos (ARAÚJO *et al.*, 2021). A alimentação inadequada pautada em alimentos ultraprocessados, açucarados pobres em nutrientes, carne em excesso e com demasia em gordura passou ser a base nutricional devido a praticidade desses alimentos, trazendo como consequências déficits nutricionais e desequilíbrio metabólico, possibilitando o aumento alarmante da obesidade e DCNTs (HARB *et al.*, 2022).

A análise do consumo alimentar antes do diagnóstico de CCR foi realizada com o intuito de examinar a correlação da alimentação inadequada com o desenvolvimento do CCR (KLIEMANN *et al.*, 2022). Durante a pesquisa os voluntários foram indagados sobre a frequência e quantidade de determinados alimentos antes do diagnóstico de câncer. Os pacientes responderam questões sobre a quantidade ingerida e a assiduidade de cada grupo alimentar como, leites e derivados, pães e cereais, tubérculos, carnes, frutas, legumes e verduras, doces e bebidas industrializadas e alcoólicas.

Foi possível observar que 54,54% (n=6) indivíduos consumiam leite, 36,36 (n=4) consumia algum tipo de iogurte e 63,63 (n=7) consumiam queijo tipo Minas. O consumo da manteiga com sal também se demonstrou alto, 72,72% (n=8) fazem a ingestão diária. Esses alimentos são bem comuns na região do município de Passos- MG, pois a maioria dos pacientes relataram que cresceram na zona rural. Ao avaliar o consumo de pães e bolos, foi possível

perceber que existe um alto consumo desses produtos na versão simples, ou seja, 90,90% (n=10) dos indivíduos não fazem ingestão de alimentos integrais e o pão francês faz parte do desjejum de 90,90 % (n=10) dos pacientes, enquanto 72,72 % consomem bolo simples (Tabela 10).

O arroz branco é consumido por 90,90% (n=10) dos pacientes, somente 9,09% (n=1) faz uso diariamente da versão integral. Em relação as leguminosas, o feijão é ingerido por 72,72% (n=8) dos pacientes. Além disso, foi possível notar que o consumo de oleaginosas não é antes do diagnóstico de CCR e a ingestão de aveia foi considerada baixa, 18,18% (n=2) dos indivíduos utilizam o cereal. As frutas consumidas são as mais comuns, a banana é ingerida por 72,72% (n=8) dos pacientes, a maçã por 72,72% (n=8) e a laranja por 72,72% (n=8). Dentre as verduras e legumes, a alface tem a preferência de 90,90% (n=10), o tomate de 90,90% (n=10), a cenoura de 81,81 (n=9) e a cebola de 100% (n=11). Os resultados mostraram que os refrigerantes fazem parte da dieta de 63,63% (n=7) dos pacientes e os sucos industrializados também são a preferência de 81,81% (n=9) enquanto o café com açúcar está presente no dia de 90,90% (n=10) indivíduos.

Não foi observado no presente estudo qualquer relato sobre desconforto ao consumir leite e derivados antes do diagnóstico de CCR ou a confirmação de alergia ou intolerância. Uma revisão que avaliou 41 estudos apresentou resultados favoráveis ao consumo leite: os autores mostram que a ingestão é benéfica à saúde e diminui os riscos de CCR, acidente vascular cerebral, síndrome metabólica, osteoporose, obesidade DM II e Alzheimer. No entanto, o consumo de leite excessivo aumenta os riscos de câncer de próstata, anemia ferropriva e doença de Parkinson (ZHANG *et al.*, 2021). Resultados semelhantes foram encontrados por Barrubés *et al.* (2020) que demonstraram que consumo de leite magro e de queijo foi associado a um menor risco de CCR.

Os pacientes afirmaram a preferência por farináceos e grãos refinados. O consumo desses alimentos integrais não fazia parte da ingestão antes do diagnóstico de CCR deles mesmo sendo considerados importantes por serem ricos em fibras, vitaminas e minerais. É possível encontrarmos na literatura dados que confirmam que uma dieta adequada, com alta ingestão de grãos integrais, frutas, legumes e verduras está associada a diminuição de riscos de desenvolvimento de CCR (SCHWINGSHACKL *et al.*, 2018; HULLINGS *et al.*, 2020).

Tabela 10 - Principais grupos alimentares de consumo antes do diagnóstico de CCR dos pacientes com diagnóstico de CCR, Passos-MG, 2023.

(continuação)

| Alimentos                          | CCR<br>(n = 11) | Frequência    |           |              | Porções      |           |           |
|------------------------------------|-----------------|---------------|-----------|--------------|--------------|-----------|-----------|
|                                    |                 | D             | S         | M            | P            | M         | G         |
| Leite e derivados, <i>n</i> (%)    |                 |               |           |              |              |           |           |
| Leite                              | 6 (54,54)       | 4 (36,36)     | 2 (18,18) | -            | 1 (9,09)     | 3 (27,27) | 3 (27,27) |
| Iogurte                            | 4 (36,36)       | 2 (18,18)     | 2 (18,18) | -            | -            | 4 (36,36) | -         |
| Queijo minas                       | 7 (63,63)       | 1 (9,09)      | 4 (36,36) | 1 (9,09)     | 1 (9,09)     | 6 (54,54) | -         |
| Manteiga                           | 8 (72,72)       | 7 (63,63)     | 1 (9,09)  | -            | 1 (9,09)     | 2 (18,18) | 5 (45,45) |
| Pães e bolos simples, <i>n</i> (%) |                 |               |           |              |              |           |           |
| Pão francês                        | 10 (90,90)      | 10<br>(90,90) | -         | -            | -            | 8 (72,72) | 2 (18,18) |
| Bolo                               | 8 (72,72)       | -             | 7 (63,63) | 1 (9,09)     | -            | 2 (18,18) | 6 (54,54) |
| Arroz branco <i>n</i> (%)          |                 |               |           |              |              |           |           |
| Branco                             | 10<br>(90,90)   | 9 (81,81)     | 1 (9,09)  | -            | -            | 1 (9,09)  | 9 (81,81) |
| Integral                           | 1 (9,09)        | 1 (9,09)      | -         | -            | -            | 1 (9,09)  | -         |
| Leguminosas <i>n</i> (%)           |                 |               |           |              |              |           |           |
| Feijão                             | 8 (72,72)       | 8<br>(72,72)  | -         | -            | -            | 5 (45,45) | 3 (27,27) |
| Aveia, <i>n</i> (%)                | 2 (18,18)       | -             | 1 (9,09)  | 1 (9,09)     | -            | 2 (18,18) | -         |
| Frutas, <i>n</i> (%)               |                 |               |           |              |              |           |           |
| Banana                             | 8 (72,72)       | 3 (27,27)     | 5 (45,45) | -            | -            | 5 (45,45) | 3 (27,27) |
| Laranja                            | 7 (63,63)       | 2 (18,18)     | 4 (36,36) | 1 (9,09)     | -            | 4 (36,36) | 3 (27,27) |
| Maça                               | 7 (63,63)       | 3 (27,27)     | 4 (36,36) | -            | -            | 3 (27,27) | 4 (36,36) |
| Legumes e verduras, <i>n</i> (%)   |                 |               |           |              |              |           |           |
| Alface                             | 10 (90,90)      | 7 (63,63)     | 3 (27,27) | -            | 2<br>(18,18) | 3 (27,27) | 5 (45,45) |
| Tomate                             | 10 (90,90)      | 5 (45,45)     | 3 (27,27) | 2<br>(18,18) | -            | 5 (45,45) | 5 (45,45) |
| Cenoura                            | 9 (81,81)       | 3 (27,27)     | 5 (45,45) | 1 (9,09)     | -            | 6 (54,54) | 3 (27,27) |
| Cebola                             | 11 (100)        | 8 (72,72)     | 3 (27,27) | -            | 1 (9,09)     | 2 (18,18) | 8 (72,72) |

Tabela 10 - Principais grupos alimentares de consumo antes do diagnóstico de CCR dos pacientes com diagnóstico de CCR, Passos-MG, 2023.

| Alimentos                             | CCR<br>(n = 11) | Frequência |           |   | Porções  |           |           |
|---------------------------------------|-----------------|------------|-----------|---|----------|-----------|-----------|
|                                       |                 | D          | S         | M | P        | M         | G         |
| (conclusão)                           |                 |            |           |   |          |           |           |
| Bebidas<br>açucaradas <i>n</i><br>(%) |                 |            |           |   |          |           |           |
| Refrigerante                          | 7 (63,63)       | 5 (45,45)  | 2 (18,18) | - | -        | 4 (36,36) | 3 (27,27) |
| Sucos                                 | 9 (81,81)       | 4 (36,36)  | 5 (45,45) | - | -        | 2 (18,18) | 7 (63,63) |
| Café c/ açúcar                        | 10 (90,90)      | 10 (90,90) | -         | - | 1 (9,09) | 6 (54,54) | 3 (27,27) |

Fonte: Do autor (2023).

Legenda: CCR - câncer colorretal, n - 11 pacientes, Frequência D -: diário, S - semanal, M – mensal, Porções P - porção pequena, M - porção médio, G - porção grande.

A OMS (2003) recomenda que ingestão de frutas, legumes e verduras deva ser de 400g/dia, o que equivale a cinco porções de 80g cada, mediante essas informações, é apropriado considerar que o consumo de frutas, legumes e verduras não é o considerado adequado de acordo com o recordatório de 24 horas dos pacientes. Por mais que os pacientes relataram a ingestão desse grupo alimentar as porções não são as ideais, foi possível observar que não há uma variação e, que são sempre os mesmos alimentos que estão presentes na dieta. Al-Ishaq, Overy e Büsselberg (2020) destacam que além das fibras, esse grupo alimentar apresenta compostos bioativos em abundância, exercendo o efeito de quimiodiminuição de risco, melhorando o prognóstico de câncer por meio da regulação da fosforilação de  $\beta$ -catenina, estimulando a apoptose, regulando de forma positiva a via *AMPK* (*AMP-activated protein kinase*) e a homeostase celular.

O consumo de bebidas açucaradas como refrigerantes, sucos industrializados e café é expressivo entre os indivíduos da presente pesquisa e, o açúcar adicionado a essas bebidas contribuem para o aumento calórico diário, visto que as porções ingeridas são de média à grande sendo consumidas várias vezes ao longo do dia. Chazelas *et al.* (2019) promoveram um estudo de coorte para avaliar a associação entre o consumo de bebidas açucaradas e o risco de câncer e, os resultados mostraram que o consumo dessas bebidas e de sucos naturais estão diretamente ligados ao aumento do risco de câncer, em especial ao de mama. Leung *et al.* (2021) encontraram resultados semelhantes ao observar que o consumo de bebidas açucaradas está associado ao desenvolvimento de câncer de cólon em mulheres.

O consumo de massas, frituras e doces dos pacientes oncológicos incluídos no estudo, estão resumidas na Tabela 11. Quando questionados sobre a ingestão de massas, frituras e

doces, 72,72% (n=8) pacientes responderam que a macarronada com molho era antes do diagnóstico de CCR nas refeições, 54,54% (n=6) consumiam lasanha, 100% (n=11) e 90,90% (n=10) se alimentavam de pizza e salgados fritos regularmente. Os doces também eram bem comuns na alimentação desses indivíduos e, dentre os mais consumidos estão, 81,81% (n=9) sorvete, 45,45% (n=5) doce de frutas, 54,54% (n=6) gelatina, 54,54% (n=6) doces industrializados e 63,63% (n=7) chocolate. O alto consumo de carboidratos além de ser precursor de algumas doenças crônicas também está relacionado ao fornecimento de alimento para células cancerosas, visto que elas se alimentam de glicose (BENNY *et al.*, 2020).

Encontramos na literatura estudos como o de Landry *et al.* (2021) que confirmam resultados positivos da redução de carboidratos durante o tratamento oncológico. A diminuição de 10% à 30% na dieta proporciona a redução da glicose sérica, controle do colesterol LDL, melhora da microbiota intestinal, do diabetes tipo 2 e da inflamação, além de trazer dificuldades de adaptação nas novas condições das células cancerosas, ocasionando a diminuição da massa tumoral, lentidão na progressão, aumento no reparo das células saudáveis e conseqüentemente, melhora da saúde e na qualidade de vida desse paciente (SZYPOWSKA; REGULSKA-ILOW, 2019, ZORN *et al.*, 2020, TULIPAN; KOFLER, 2021).

As proteínas fazem parte de um grupo alimentar muito importante na dieta de qualquer indivíduo e os alimentos que mais fornecem esse macronutriente podem ser de fonte animal ou vegetal, como carnes, ovos, feijão, legumes e verduras, enquanto as proteínas de origem animal, muitas vezes, são associadas a doenças cardiovasculares, isso porque elas são fontes de gorduras saturadas (WANG *et al.*, 2022).

Tabela 11 - Consumo alimentar antes do diagnóstico de CCR de massas e doces de pacientes com diagnóstico de CCR, Passos-MG, 2023.

(continuação)

| Alimentos            | CCR<br>(n = 11) | Frequência |              |              | Porções      |              |           |
|----------------------|-----------------|------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-----------|
|                      |                 | D          | S            | M            | P            | M            | G         |
| Massas, n (%)        |                 |            |              |              |              |              |           |
| Macarronada c/ molho | 8 (72,72)       | -          | 6<br>(54,54) | 2<br>(18,18) | 2<br>(18,18) | 5<br>(45,45) | 1 (9,09)  |
| Lasanha              | 6 (54,54)       | -          | 4<br>(36,36) | 2<br>(18,18) | -            | 4<br>(36,36) | 2 (18,18) |

Tabela 11 - Consumo alimentar antes do diagnóstico de CCR de massas e doces de pacientes com diagnóstico de CCR, Passos-MG, 2023.

| Alimentos              | CCR<br>(n = 11) | Frequência   |              |              | Porções      |              |           |
|------------------------|-----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-----------|
|                        |                 | D            | S            | M            | P            | M            | G         |
| (conclusão)            |                 |              |              |              |              |              |           |
| Massas, n (%)          |                 |              |              |              |              |              |           |
| Pizza                  | 11 (100)        | -            | 6<br>(54,54) | 5<br>(45,45) | 2<br>(18,18) | 2<br>(18,18) | 6 (54,54) |
| Salgados fritos        | 10 (90,90)      | 6<br>(54,54) | 3<br>(27,27) | 1 (9,09)     | 1 (9,09)     | 8<br>(72,72) | 1 (9,09)  |
| Doces, n (%)           |                 |              |              |              |              |              |           |
| Chocolate              | 7 (63,63)       | 2<br>(18,18) | 2<br>(18,18) | 3 (23,1)     | -            | 1 (9,09)     | 6 (54,54) |
| Doce de frutas         | 5 (45,45)       | -            | 5<br>(45,45) | -            | -            | -            | 5 (45,45) |
| Gelatina               | 6 (54,54)       | 2<br>(18,18) | 2<br>(18,18) | 2<br>(18,18) | -            | 2<br>(18,18) | 4 (36,36) |
| Doces industrializados | 6 (54,54)       | -            | 2<br>(18,18) | 4<br>(36,36) | -            | 2<br>(18,18) | 4 (36,36) |
| Sorvete                | 9 (81,81)       | 2<br>(18,18) | 5<br>(45,45) | 2<br>(18,18) | -            | 6<br>(54,54) | 3 (27,27) |

Fonte: Do autor (2023).

Legenda: CCR – Câncer colorretal, n – 11 pacientes, Frequência D - diário, S – semanal, M – mensal, Porções P – pequena, M – porção média, G – porção grande.

O consumo alimentar antes do diagnóstico de CCR referente a carnes e embutidos dos pacientes incluídos no estudo estão descritos na tabela 12. As respostas dos participantes comprovam a predileção para a carne vermelha bovina, 100% (11) pacientes consomem diariamente, 72,72% (8) consomem ovos, 81,81% (9) carne suína, 72,72% (8) fazem uso de frango e somente 63,63% (7) fazem a ingestão de peixe. O consumo de carnes processadas/embutidos também é considerado alto uma vez que 63,63% (7) dos pacientes fazem consumo frequente de bacon, 81,81 % (9) de linguiça, 63,63% (7) de salsicha e 90,90% (10) de presunto e mortadela (Tabela 12).

O Fundo Mundial de Pesquisa do Câncer (WCRF) recomenda que a ingestão saudável de carne deve ser entre 350g a 500g por semana, dividido de preferência, em três porções. Binnie *et al.* (2014) afirmam que esse valor é suficiente para suprir as necessidades de ferro,

potássio, zinco, selênio, riboflavina, niacina, tiamina e B12 (WCRF, 2017). Achados da literatura sugerem que o alto consumo de carnes vermelhas e processadas podem aumentar as chances do desenvolvimento de câncer, em especial o CCR, devido as reações químicas durante manuseio e o processamento dessas carnes, onde há formação de compostos tóxicos devido a degradação de lipídios e a defumação, formação de peróxidos, ácidos graxos trans, aminas heterocíclicas e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (MARQUES; VALENTE; ROSA, 2009).

Mattiuzzi e Lippi (2021) em sua análise concluíram que o estilo de vida ocidental e o alto consumo de carne vermelha e processadas são responsáveis pelo aumento de casos de CCR e mortes em pessoas com menos de 75 anos como consequência da enfermidade e envelhecimento precoce. Ferro *et al.* (2021) avaliaram a relação do consumo de carne vermelha e processada com o desenvolvimento de câncer gástrico em vários países, inclusive do Brasil e os resultados mostraram que o consumo de qualquer tipo de carne e em especial a vermelha está diretamente relacionado ao surgimento do câncer gástrico. Os autores ainda reafirmam a necessidade de colocar em prática as recomendações da WCRF.

Tabela 12 - Consumo alimentar antes do diagnóstico de CCR de carnes e embutidos de pacientes participantes da pesquisa, Passos-MG, 2023.

| Alimentos               | CCR<br>(n = 11) | Frequência   |              |              | Porções  |              |           |
|-------------------------|-----------------|--------------|--------------|--------------|----------|--------------|-----------|
|                         |                 | D            | S            | M            | P        | M            | G         |
| <b>Carnes, n (%)</b>    |                 |              |              |              |          |              |           |
| Carne bovina            | 11 (100)        | 6<br>(54,54) | 4<br>(36,36) | 1 (9,09)     | -        | 5<br>(45,45) | 6 (46,1)  |
| Ovos                    | 8 (72,72)       | 1 (9,09)     | 6<br>(54,54) | 1 (9,09)     | -        | 1 (9,09)     | 7 (63,63) |
| Carne suína             | 9 (81,81)       | 3<br>(27,27) | 5<br>(45,45) | 1 (9,09)     | -        | 2<br>(18,18) | 7 (63,63) |
| Frango                  | 8 (72,72)       | -            | 7<br>(63,63) | 1 (9,09)     | -        | 1 (9,09)     | 7 (63,63) |
| Peixe                   | 7 (63,63)       | -            | 6<br>(54,54) | 1 (9,09)     | -        | 1 (9,09)     | 6 (54,54) |
| <b>Embutidos, n (%)</b> |                 |              |              |              |          |              |           |
| Bacon                   | 7 (63,63)       | -            | 6<br>(54,54) | 1 (9,09)     | -        | -            | 7 (63,63) |
| Linguiça                | 9 (81,81)       | 1 (9,09)     | 6<br>(54,54) | 2<br>(18,18) | 1 (9,09) | 3<br>(27,27) | 5 (45,45) |
| Salsicha                | 7 (63,63)       | 1 (9,09)     | 5<br>(45,45) | 1 (9,09)     | -        | 1 (9,09)     | 6 (54,54) |
| Presunto/mortadela      | 10<br>(90,90)   | 4<br>(36,36) | 3<br>(27,27) | 3<br>(27,27) | 1 (9,09) | 2<br>(18,18) | 7 (63,63) |

Fonte: Do autor (2023)

Legenda: CCR - Câncer gastrointestinal, Frequência D - diário, S - semanal, M - mensal, Porções P – porção Pequena, Porções M – porção média, Porções G – porção grande.

### 6.2.8 Composição da dieta

Sabe-se que somente uma alimentação adequada em quantidade e qualidade é capaz de fortalecer a imunidade, fornecer energia e funcionamento do metabolismo, além de atuar na diminuição de riscos de várias doenças e na longevidade saudável (KEPKA *et al.*, 2022).

No presente trabalho foi realizada a análise da composição da dieta baseada no recordatório de 24 horas relatado pelos participantes e um resumo dos dados coletados estão apresentadas nas Tabelas (13 e 14) que foram construídas segundo as recomendações diárias de macronutrientes e de micronutrientes (PADOVANI *et al.*, 2006). Essa pesquisa é importante pois por meio dela é possível quantificar como está a distribuição de macronutrientes e micronutrientes ingeridos pelos pacientes em tratamento oncológico.

Tabela 13 - Consumo de carboidratos, proteínas, lipídios e fibras dos pacientes oncológicos participantes do estudo, Passos-MG, 2023.

|    | Recordatório de 24 h<br>(kcal/dia) | CHO RDA<br>45 a 65%<br>VET | PTN RDA<br>10% a 30%<br>VET | LIP RDA<br>20% a 35%<br>VET | Fibras RDA<br>M= 38g<br>F= 25g |
|----|------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| 1  | 1613,05                            | 215,4g<br>53,4%            | 46,4g<br>19,6%              | 48,3g<br>27%                | 12,12g<br>-12,88g              |
| 2  | Não relatou                        | -                          | -                           | -                           | -                              |
| 3  | 1 658,86                           | 210,34g<br>50,6%           | 30,22g<br>7,3%              | 95,45g<br>42,1%             | 5,14g<br>-32,86g               |
| 4  | 1539,56                            | 131,8g<br>34,4%            | 84,6g<br>22,2%              | 74,2g<br>43,4%              | 10,85g<br>-27,15               |
| 5  | 2317,25                            | 267,25g<br>39,09           | 79,091g<br>18,6%            | 105,56g<br>42%              | 11,23g<br>-26,77               |
| 6  | 1463,37                            | 220,4g<br>60,2%            | 56,7g<br>15,5%              | 35,3g<br>24,3%              | 9,90g<br>-28,1                 |
| 7  | Não relatou                        | -                          | -                           | -                           | -                              |
| 8  | 1053,3                             | 125,37g<br>53%             | 52,50g<br>20%               | 30,87g<br>27%               | 20,36g<br>-17,64               |
| 9  | Não relatou                        | -                          | -                           | -                           | -                              |
| 10 | 1216,21                            | 162,58g<br>53,4%           | 46,40g<br>15,3%             | 41,8g<br>31%                | 4,3<br>-33,7%                  |
| 11 | 2317,89                            | 277,89g<br>47,9%           | 127,17g<br>21,9%            | 83,55g<br>32,4%             | 16,06g<br>-21,94g              |

Fonte: Do autor (2023).

Legenda: DRIS – *Dietary reference intakes*, OMS – Organização Mundial da Saúde, VET - valor energético total, RDA- Ingestão Dietética Recomendada, CHO - carboidrato, PTN - proteína, LIP - lipídios, M - masculino, F - feminino, - paciente não respondeu.

Por meio da análise da composição da dieta foi possível notar que os pacientes não ultrapassam as recomendações diárias de Carboidratos (CHO). Dos recordatórios relatados, 27,27% (n=3) ingeriram menos carboidratos que a recomendação, os demais pacientes estão dentro da adequada estabelecida para o consumo, assim foi possível verificar que o problema não é a quantidade mais sim a qualidade desses alimentos. O mesmo acontece com a ingestão de proteínas, onde, 9,09% (n=1) consome menos que a recomendação diária. Já quanto aos lipídios 27,27% (n=3) consomem gorduras acima da recomendação. Ao analisar o consumo de fibras, a ingestão se encontra abaixo do recomendado, nenhum participante alcançou a

recomendação adequada.

Tabela 14 - Recomendações de vitaminas, minerais e o consumo atual dos pacientes oncológicos, Passos-MG, 2023.

|    | Sódio<br>RDA<br>2g de<br>Na <sup>+</sup> / 5g<br>de sal | Ferro<br>RDA<br>M=<br>8mg<br>F=<br>18mg | Vit. A<br>RDA<br>H=900µg<br>M=700µg | Vit. E<br>RDA<br>15mg | Vit. C<br>RDA<br>M=90mg<br>F=75mg | Folato<br>RDA<br>400 µg | Selênio<br>RDA<br>55µg | Zinco<br>RDA<br>M=11mg<br>F=8mg |
|----|---|---|-------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|-------------------------|------------------------|---------------------------------|
| 1  | 7604,02   | 7,90                                    | 37,8                                | 0,0                   | 2,32                              | 3,00                    | 2,56                   | 0,99                            |
| 2  | NR  | -                                       | -                                   | -                     | -                                 | -                       | -                      | -                               |
| 3  | 2422,59   | 2,98                                    | 136,90                              | 6,73                  | 77,35                             | 17,58                   | 29,28                  | 3,55                            |
| 4  | 1472,01   | 11,04                                   | 81,06                               | 18,84                 | 9,56                              | 43,80                   | 71,77                  | 15,93                           |
| 5  | 3755,25   | 9,52                                    | 130,00                              | 1,58                  | 303,65                            | 10,65                   | 12,05                  | 9,98                            |
| 6  | 1575,34   | 8,59                                    | 141,25                              | 3,33                  | 89,18                             | 57,12                   | 25,64                  | 14,78                           |
| 7  | NR  | -                                       | -                                   | -                     | -                                 | -                       | -                      | -                               |
| 8  | 1093,88   | 6,11                                    | 1479,28                             | 3,17                  | 41,75                             | 21,19                   | 5,40                   | 5,43                            |
| 9  | NR  | -                                       | -                                   | -                     | -                                 | -                       | -                      | -                               |
| 10 | 1300,37   | 8,05                                    | 136,79                              | 8,33                  | 216,24                            | 16,02                   | 57,35                  | 8,79                            |
| 11 | 1958,23   | 18,44                                   | 575,36                              | 12,91                 | 207,32                            | 323,58                  | 35,02                  | 15,29                           |

Fonte: Do autor (2023).

Legenda: DRIS – *Dietary reference intakes*, OMS – Organização Mundial da Saúde, RDA – Ingestão Dietética Recomendada, G – grama, Na<sup>+</sup> - Sódio, mg- Miligramma, µg – Micrograma, M - masculino, F - feminino. NR – Não relatou.

Ao avaliar os micronutrientes, observamos uma alta ingestão de sódio por parte de 27,27% dos participantes de ambos os sexos. A ingestão de ferro no sexo feminino também está abaixo do recomendado nos recordatórios relatados, apenas 9,09% (n=1) dos pacientes conseguiu ingerir a quantidade recomendada de vitamina A. O mesmo aconteceu com a vitamina E, onde a recomendação está bem abaixo do recomendado e somente 9,09% (n=1) pessoa atingiu a quantidade sugerida. Em relação a vitamina C, apenas 27,27% (n=3) conseguiram atingir as recomendações. Nenhum paciente alcançou as recomendações de folato enquanto as quantidades adequadas de selênio foram atingidas apenas por 18,18% (n=2) dos pacientes e a recomendação de zinco foi atingida por 27,27% (n=3) dos indivíduos.

Com os resultados expressos foi possível notar que a alimentação é baseada em carboidratos refinados, proteínas de baixo valor biológico, excesso de gorduras saturadas e

quantidades insuficientes de frutas, legumes e verduras que são essenciais para que as recomendações de fibras e micronutrientes sejam atingidas. Uma pesquisa realizada no Brasil mostrou que o consumo de alimentos ultraprocessados atrapalham a ingestão de alimentos *in natura* ou minimamente processados e com isso, esses indivíduos diminuem as chances de ingerir a quantidade adequada de fibras (CRUZ *et al.*, 2021).

Um estudo realizado no Sul do Brasil revelou resultados semelhantes aos nossos. Foram observados por Eckert-Dreher *et al.* (2020), em pacientes diagnosticados com CCR que o alto consumo de alimentos refinados, carne vermelha e baixa ingestão de frutas, possibilitou uma dieta pró-inflamatória e com isso o desenvolvimento de CCR, principalmente em homens.

A dieta pró-inflamatória acontece pelo baixo consumo de minerais e vitaminas antioxidantes trazendo uma séria preocupação. Dados da literatura mostram que a nutrigenômica tornou possível esclarecer a efetividade de diversas vitaminas e minerais que possuem atividade de quimiodiminuição de risco, podendo até mesmo inibir o desenvolvimento de alguns tipos de cânceres. Dentre esses nutrientes destacam-se vitamina A, C, E, ácido fólico, zinco e selênio (IRIMIE *et al.*, 2019). O folato está envolvido na metilação do DNA, quando a dieta é pobre nesse micronutriente pode ocorrer a hipometilação, dando vazão a ativação de genes que estavam silenciados e com isso a possibilidade do desenvolvimento de doenças crônicas como o câncer (BLOCK; EL-OSTA, 2017).

Quanto ao consumo de sódio, a OMS recomenda o consumo máximo de 2 gramas de sódio ou 5 gramas de sal por dia (OMS, 2020). É possível observar que alguns pacientes consomem quantidade elevadas, hábito de alta periculosidade, uma vez que, a ingestão de sódio em excesso pode ocasionar doenças cardiovasculares e renais, trazendo mais malefícios para o paciente oncológico, principalmente quando a ingestão hídrica não está adequada (KELLER; KRUMMEL; HANNDOUCH, 2018; Qian, 2018). Dos onze pacientes que participaram do trabalho, três (27,27%) consomem sódio acima do recomendado, o restante dos indivíduos tem o consumo dentro da adequada. Estudos recentes mostram que o alto consumo de sal de cozinha e alimentos ultraprocessados que são conservados com salga aumentam consideravelmente o risco do desenvolvimento de câncer gástrico (MORAIS *et al.*, 2022).

### **6.2.9 Parâmetros hematológicos e bioquímicos antes e após a suplementação**

Desde os anos 70, o hemograma é o exame mais solicitado pela comunidade médica (GROTTO, 2009), sendo um dos principais parâmetros para confirmar o estado de saúde ou doença em um indivíduo, permitindo acompanhar o desenvolvimento de determinada doença (ROSENFELD, 2012). Esse exame possibilita a obtenção de informações precisas da

quantidade e dos tipos de elementos que compõem o sangue, como: células brancas também chamadas de leucócitos, células vermelhas chamadas de hemácias, hemoglobina e hematócrito (GROTO, 2009).

Para a confirmação do diagnóstico de CCR, atualmente vem se utilizando os biomarcadores que são diretamente ligados à inflamação, esse delineamento é possível por meio do exame de sangue, correlacionando a razão linfócito-proteína C reativa, razão plaqueta-linfócito e relação linfócito-proporção de monócitos (YAMAMOTO; KAWADA; OBAMA, 2021). Esse método de análise torna possível a dimensão do real prognóstico e até mesmo o risco de recorrência do câncer, portanto, a equipe médica pode escolher a melhor estratégia de tratamento visando o bem estar e a melhora do paciente (VIRDEE *et al.*, 2020; YAMAMOTO; KAWADA; OBAMA, 2021).

No presente estudo o hemograma foi utilizado em dois momentos, antes e após a suplementação. Foram analisadas as diferenças existentes nos glóbulos sanguíneos vermelhos (hemácias, hemoglobina, hematócrito), nos glóbulos sanguíneos brancos (leucócitos, linfócitos, monócitos e neutrófilos) e nas plaquetas entre os grupos, placebo, L-citrulina 100mg (totalizando 200mg ao dia) e L-citrulina 1000mg (totalizando 2000mg ao dia).

Ao analisar as hemácias entre os grupos de tratamento antes da suplementação é possível observar os seguintes valores,  $4,51 \pm 0,18$  (placebo),  $4,86 \pm 0,74$  (100mg) e  $4,52 \pm 0,54$  (1000mg), após os 28 dias de suplementação houve uma mudança nos valores encontrados,  $4,52 \pm 0,20$  (placebo),  $6,12 \pm 0,69$  (100mg) e  $4,35 \pm 0,51$  (1000mg), posteriormente a suplementação os números apontam uma tendência de melhora  $4,52 \pm 0,20$  (placebo),  $6,12 \pm 0,69$  (100mg) e  $4,35 \pm 0,51$  (1000mg), esse resultado positivo também é notado na hemoglobina, onde antes da suplementação observa-se que os pacientes apresentavam os valores de  $14,27 \pm 1,93$  (placebo),  $13,95 \pm 1,08$  (100mg) e  $12,85 \pm 1,39$  (1000mg), após a suplementação nota-se uma evolução e os valor do grupo de 1000mg apresenta alta passando para  $13,05 \pm 1,56$ . Os resultados evidenciam que apesar de uma discreta melhora, essa diferença não foi significativa entre os grupos de tratamentos (Tabela 15).

Tabela 15 - Análise do exame de hemograma dos pacientes oncológicos participantes da pesquisa realizado pré e pós suplementação com L-citrulina, Passos-MG, 2023.

| Parâmetro                                 | VR   | Placebo                                    | L-citrulina<br>100mg                       | L-citrulina<br>1000mg                      |
|---|--|--|--|--|
| Pré-suplementação                         | Pré-<br>suplementação                      | Pré-<br>suplementação                      | Pré-<br>suplementação                      | Pré-<br>suplementação                      |
| Hemácias (milhões/<br>mm <sup>3</sup> )   | Hemácias<br>(milhões/<br>mm <sup>3</sup> ) | Hemácias<br>(milhões/<br>mm <sup>3</sup> ) | Hemácias<br>(milhões/<br>mm <sup>3</sup> ) | Hemácias<br>(milhões/<br>mm <sup>3</sup> ) |
| Hemoglobina (g/dL)                        | Hemoglobina<br>(g/dL)                      | Hemoglobina<br>(g/dL)                      | Hemoglobina<br>(g/dL)                      | Hemoglobina<br>(g/dL)                      |
| Hematócrito (%)                           | 40 a 52%                                   | 42,36 ± 2,54                               | 43 ± 6,24                                  | 39,95 ± 4,33                               |
| Leucócitos (mm <sup>3</sup> )             | 3800 a 10600<br>/ mm <sup>3</sup>          | 5500 ± 866,03                              | 7100 ± 2305,07                             | 8517,5 ±<br>3689,70                        |
| Linfócitos (%)                            | 26 a 44%                                   | 42 ± 3,46                                  | 28,25 ± 6,60                               | 32,25 ± 10,28                              |
| Monócitos (%)                             | 4 a 9%                                     | 11 ± 1,73                                  | 9,25 ± 5,19                                | 6,75 ± 3,40                                |
| Neutrófilos (%)                           |  | 42 ± 3,46                                  | 59,5 ± 8,66                                | 63 ± 19,95                                 |
| Plaquetas (milhões /<br>mm <sup>3</sup> ) |  | 233 ± 34,77                                | 280,5 ± 196,02                             | 178,75 ± 74,99                             |
| Após 28 dias de suplementação             |  |  |  |  |
| Hemácias (milhões/<br>mm <sup>3</sup> )   | 4,4 a 5,9<br>milhões / mm <sup>3</sup>     | 4,52 ± 0,20                                | 6,12 ± 0,69                                | 4,35 ± 0,51                                |
| Hemoglobina                               | 13,0 a 18,0<br>g%                          | 14,13 ± 1,63                               | 13,82 ± 1,26                               | 13,05 ± 1,56                               |
| Hematócrito                               | 40 a 52%                                   | 42,6 ± 3,14                                | 40,42 ± 5,23                               | 39,5 ± 5,07                                |
| Leucócitos                                | 3800 a 10600<br>/ mm <sup>3</sup>          | 5400 ± 608,28                              | 6850 ± 1634,01                             | 7375 ± 834,17                              |
| Linfócitos                                | 26 a 44%                                   | 42,33 ± 2,52                               | 27,5 ± 7,51                                | 32,25 ± 14,55                              |
| Monócitos                                 | 4 a 9%                                     | 12 ± 1                                     | 11,5 ± 6,40                                | 7,75 ± 1,83                                |
| Neutrófilos                               |  | 42,33 ± 4,16                               | 57,5 ± 12,07                               | 57,75 ± 16,03                              |
| Plaquetas (milhões /<br>mm <sup>3</sup> ) | 140 a 450<br>mil/mm <sup>3</sup>           | 214,67 ±<br>58,05                          | 261 ± 138,51                               | 268,5 ± 148,92                             |

Fonte: Do autor (2023).

Legenda: VR- Valor de referência, Análise de Variância (ANOVA), seguida pelo Teste de Tukey (p≤0,05).

No que diz respeito aos leucócitos, também se nota uma diferença bem interessante antes da suplementação os números apresentados são,  $5500 \pm 866,03$  (placebo),  $7100 \pm 2305,07$  (100mg) e  $8517,5 \pm 3689,70$  (1000mg) e após a suplementação, a quantidades de leucócitos nos grupos de 100mg e 1000 mg de L-citrulina pré suplementação eram de  $7100 \pm 2305,07$  (100mg) e  $8517,5 \pm 3689,70$  (1000mg), depois da suplementação esses números tiveram uma baixa e passaram para  $6850 \pm 1634,01$  (100mg) e  $7375 \pm 834,17$  (1000mg), confirmando dessa maneira o resultado do estudo *in sílico*, onde é possível notar que a efetividade da L-citrulina como anti-inflamatório é maior do que a da dexametasona e da indometacina, dois anti inflamatórios de primeira escolha utilizados em pacientes oncológicos, embora não haja uma diferença significativa em comparação com o grupo placebo, existiu a melhora da inflamação no organismo dos pacientes participantes da pesquisa.

Resultados semelhantes também foram encontrados por Caballero-García *et al.* (2021), os autores suplementaram um grupo de idosos com sarcopenia com 3000mg de L-citrulina por 6 semanas e observaram uma diminuição da inflamação nos músculos, o ganho de massa magra e o aumento da força além da melhora nos exames bioquímicos, os resultados ressaltaram que a L-citrulina teve uma tendência a melhorar o que foi avaliado, assim como no presente trabalho é possível ver essa tendência na melhora. Os autores sugerem que essa pequena melhora pode ser explicada pelo fato de que tanto a dosagem e o tempo de suplementação tenham sido baixos, sendo necessários aumentar a dose e o tempo (CABALLERO- GARCÍA *et al.*, 2021), essa observação é notória, pois na presente pesquisa as dosagens utilizadas foram baixas (200mg e 2000mg) e o tempo foi curto (28 dias).

Uma revisão realizada por Flores-Ramírez *et al.* (2021) confirmam os resultados positivos da suplementação de L-citrulina na saúde cardiovascular (melhora na circulação sanguínea, rigidez arterial, aterosclerose, perfil lipídico, regulação da pressão arterial, glicose além do aumento da massa magra e diminuição da gordura corporal, no período de 12 a 32 semanas. Valaei; Mehrabani; Wong (2021) avaliaram a suplementação de L-citrulina e obtiveram resultados significativos ao utilizarem a dosagem de 12g em homens jovens com o objetivo de examinar a resposta antioxidante após exercícios intervalados de alta intensidade, ou seja, os estudos que mostram uma maior efetividade da suplementação com L-citrulina foram realizados com dosagem e duração maiores.

O tratamento quimioterápico com FOLFOX utiliza-se de Oxilaplatina, um fármaco que tem como efeito colateral a toxicidade renal (MAKOVEC, 2019), portanto dois parâmetros utilizados no presente estudo com a finalidade de monitorar a toxicidade após a suplementação foram as análises da ureia e creatinina, uma vez que estão ligadas diretamente ao funcionamento

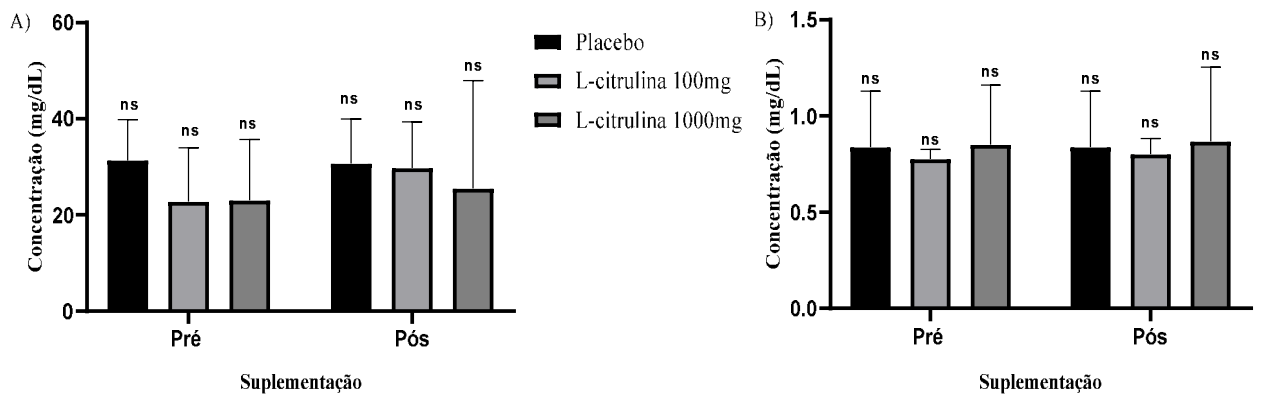
renal,

Os resultados da ureia pré e pós suplementação variam de 30,67 mg/dL a 31,33 mg/dL para o grupo placebo, 22,75 mg/dL a 29,75 mg/dL no grupo L-citrulina 100mg e 23,00 mg/dL a 25,50 mg/dL no grupo L-citrulina 1000mg. O valor médio da ureia pré e pós suplementação foi de  $31,00 \pm 0,47$  no placebo,  $26,25 \pm 4,95$  L-citrulina 100mg e  $24,25 \pm 1,76$  L-citrulina 1000mg e o valor da mediana, de 31,00 mg/dL no grupo placebo, 26,25 mg/dL no grupo L-citrulina 100mg e 24,25 mg/dL no grupo L-citrulina 1000mg. Os valores da creatinina pré e pós suplementação é de 0,83 mg/dL para o grupo placebo, no grupo L-citrulina 100mg variam de 0,77 mg/dL a 0,80 mg/dL e 0,85 mg/dL a 0,86 mg d/L para o grupo L-citrulina 1000mg. O valor médio da creatinina pré e pós suplementação foi de  $0,78 \pm 0,017$  no grupo L-citrulina 100mg e  $0,85 \pm 0,012$  para o grupo L-citrulina 1000mg e o valor da mediana, 0,78 mg/dL para L-citrulina de 100mg e 0,85 mg/dL para L-citrulina de 1000mg.

Os dados obtidos detalham que apesar de uma tendência de melhora nos níveis séricos de ureia e creatinina dos grupos 100mg e 1000mg em comparação com o grupo placebo pós suplementação, não houve diferenças significativas, comprovando assim que a L-citrulina indica ser promissora na diminuição da toxicidade causada pelo tratamento quimioterápico, necessitando de ajustes nas doses e também a extensão do tempo de suplementação (FLORES-RAMÍREZ *et al.* 2021; CABALLERO- GARCÍA *et al.*, 2021; VALAEI; MEHRABANI; WONG, 2021). Um estudo realizado por Duan *et al.* (2021), avaliaram a relação de valores de referência acima do indicado de ureia e creatinina com complicações pós operatórias de pacientes com câncer pancreático, os resultados mostraram que quando a ureia e a creatinina estão altos, os pacientes tendem a ter maiores complicações pós pancreatoduodenectomia, além de perda grave de massa magra.

A efetividade da L-citrulina sobre os exames laboratoriais em pacientes críticos também foi avaliada por Asgary *et al.* (2023) em níveis séricos de ureia e creatinina. Os autores concluíram que após a suplementação houve a regulação dos parâmetros avaliados e uma redução significativa no perfil lipídico, PCR e o aumento de sobrevivência dos pacientes.

Figura 14 - Níveis séricos de ureia (A) e creatinina (B) pré e pós suplementação com L-citrulina



Fonte: Do autor (2023).

Legenda: A) – Ureia, B) - Creatinina, NS – Não houve significância. *Descriptive Statistics*, máxima, mínima, mediana e desvio padrão. *Graph Pad Prisma 8.0*.

A redução dos níveis séricos de ureia e creatinina foram avaliados por Cruz *et al.* (2021), os autores induziram melanoma em camundongos C57BL6, os animais foram tratados com cisplatina e suplementados com suco de melancia, uma fruta com alto teor de citrulina, após os cinco dias de tratamento eles foram eutanasiados, os resultados evidenciaram uma redução significativa nos níveis séricos de ureia e creatinina e com isso a diminuição da toxicidade sistêmica, na presente pesquisa os resultados observados mostraram que a suplementação com L-citrulina não foi capaz diminuir a toxicidade sistêmica dos pacientes com CRR em tratamento quimioterápico, provavelmente devido a dose ser baixa e o tempo de suplementação curto.

## 7 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos nesse trabalho, evidenciam, pela análise *in silico* que a L-citrulina pode ser considerada segura por não causar citotoxicidade ou toxicidade, além de apresentar atividade antioxidante, anti-inflamatória e antitumoral. A avaliação realizada da composição corporal dos pacientes oncológicos não apresentou desnutrição, mas ressalta que a massa magra está abaixo do recomendado e a gordura corporal acima do que é considerado saudável. A investigação sobre os fatores de riscos apontou que o tabaco, o etilismo, sedentarismo e a alimentação inadequada podem ter associação no desenvolvimento de CCR dos participantes. Após a suplementação com L-citrulina foi realizada a avaliação do hemograma e níveis séricos de ureia e creatinina mostraram uma melhora discreta, indicando assim o potencial da molécula para amenização da toxicidade causada pela quimioterapia. Em suma, os resultados sugerem que a alimentação baseada em alimentos processados e ultraprocessados foi prejudicial para esses pacientes, principalmente pelo fato do baixo consumo de grãos e cereais integrais, legumes, verduras e frutas, o que ocasiona uma alta concentração de gordura corporal, gordura visceral e diminuição de massa muscular, em relação a suplementação com L-citrulina, os exames bioquímicos mostram que a molécula pode auxiliar na diminuição da toxicidade sistêmica, principalmente como anti-inflamatória, sendo necessários novos estudos para esclarecer se a alimentação inadequada teve relação com o desenvolvimento de CCR e ajustes nas doses e no tempo de suplementação com L-citrulina.

## REFERÊNCIAS

- ABBASZADEH, F. *et al.* The effects of citrulline supplementation on meta-inflammation and insulin sensitivity in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Diabetol Metabolic Syndrome**, v. 13, n. 1, p. 1-24, 2021.
- AL-ABKAL, F. *et al.* Protective effect of pycnogenol against methotrexate-induced hepatic, renal, and cardiac toxicity: an In vivo study. **Pharmaceuticals (Basel)**, v. 15, n. 6, p. 674, 2022.
- AL-BATRAN, S.E. *et al.* Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and Leucorina versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. **The Lancet Oncology**, v. 17, n. 12, p. 1948-1957, 2016.
- AGUAYO, E. *et al.* L-Citrulline: A non-essential amino acid with important roles in human health. **Applied Sciences**, v. 11, n.7, p. 3293, 2021.
- AL-ISHAQ, R.K.; OVERY, A.J.; BÜSSELBERG, D. Phytochemicals and gastrointestinal cancer: cellular mechanisms and effects to change cancer progression. **Biomolecules**, v. 10, n. 1, p. 105, 2020.
- AGUILAR-BALLESTER, M. *et al.* Therapies for the treatment of cardiovascular disease associated with type 2 diabetes and dyslipidemia. **International Journal Molecular Sciences**, v. 22, n. 2, p. 660, 2021.
- ALLERTON, T.D. *et al.* L-citrulline supplementation: impact on cardiometabolic health. **Nutrients**, v. 10, n. 7, p. 1-24, 2018.
- ALMEIDA JUNIOR, S. *et al.* Incorporation of indomethacin into a mesoporous silica nanoparticle enhances the anti-inflammatory effect Indomethacin into a mesoporous silica. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 157, p.105601, 2021.
- DE ARAÚJO T.P. *et al.* ultra-processed food availability and noncommunicable diseases: A systematic review. **International Journal Environ Research Public Health**, v. 18, n. 4, p.7382, 2021.
- ARNOLD, M. *et al.* Global burden of 5 major types of gastrointestinal cancer. **Gastroenterology**, v. 159, n. 1, p. 335–349, 2018.
- ASGARIAN, F.S.; MAHDIAN, M.; AMORI, N. Epidemiology and trends of gastrointestinal cancer in Iran (2004-2008). **Journal of Cancer Research Therapeutics**, v. 17, n. 4, p. 963-968, 2021.
- ASGARY, M.R. *et al.* The effect of l-citrulline supplementation on outcomes of critically ill patients under mechanical ventilation; a double-blind randomized controlled trial. **Archives of Academic Emergency Medicine**, v. 11, n. 1, p. e11, 2023.

ASITA, A.O.; MOLISE, T. Antimutagenic effects of red apple and watermelon juices on cyclophosphamide-induced genotoxicity in mice. **African Journal of Biotechnology**, v. 10, n. 77, p. 17763-17768, 2011.

BABU, K.G. *et al.* Efficacy and safety of first-line systemic chemotherapy with epirubicin, cisplatin plus 5-fluorouracil and docetaxel, cisplatin plus 5-fluorouracil regimens in locally advanced inoperable or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: A prospective phase II study from South India. **Indian Journal of Cancer**, v. 54, n. 1, p. 47-51, 2017.

BACHTIAR, E.W.; PUTRI, A.C.; BACHTIAR, B.M. Salivary nitric oxide, simplified oral hygiene index, and salivary flow rate in smokers and non-smokers: A cross-sectional study. **F1000 Research**, v. 8, p. 1744, 2019.

BAIDOUN, F. *et al.* A colorectal cancer epidemiology: recent trends and impact on outcomes. **Current Drug Targets**, v. 22, n. 9, p. 998-1009, 2021.

BAILLY, C. Irinotecan: 25 years of cancer treatment. **Pharmacological Research**, v. 148, p. 104148- 104398, 2019.

BALUSAMY, S.R. *et al.* Citral induced apoptosis through modulation of key genes involved in fatty acid biosynthesis in human prostate cancer cells: *in silico* and *in vitro* study. **Biomed Research International**, v. 2020, p. 6040727, 2020.

BARRUBÉS, L. *et al.* Association between dairy product consumption and colorectal cancer risk in adults: A systematic review and meta-analysis of epidemiologic studies. Erratum in: **Advances in Nutrition**, v.11, n. 4, p.1055-1057, 2020.

BELLASTELLA, G. *et al.* Metabolic syndrome and cancer: "The common soil hypothesis". **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 143, p. 389-397, 2018.

BELLINI, M. *et al.* A chronic constipation: is a nutritional approach reasonable? **Nutrients**, v. 26, n. 10, p. 3386, 2021.

BENNY, S. *et al.* From Warburg effect to reverse Warburg effect; the new horizons of anti-cancer therapy. **Medical Hypotheses**, v. 144, p. 110216, 2020.

BINNIE, M.A. *et al.* Red meats: time for a paradigm shift in dietary advice. **Meat Science**, v. 98, n. 3, p. 445-451, 2014.

BLACK, M.M. Effects of vitamin B12 and folate deficiency on brain development in children. **Food and Nutrition Bulletin**, v. 29, 2 Suppl, p. S126-31, 2008.

BLOCK, T.; EL-OSTA, A. Epigenetic programming, early life nutrition and the risk of metabolic disease. **Atherosclerosis**, v. 266, p. 31-40, 2017.

BOVERI, T. Concerning the origin of malignant tumours by Theodor Boveri. Translated and annotated by Henry Harris. **Journal Cell Science**, v. 121, p. 1–84, 2008.

BRADBURY, K.E.; MURPHY, N.; KEY, T.J. Diet and colorectal cancer in UK Biobank: a prospective study. **International Journal of Epidemiology**, v. 49, n 1, p. 246-258, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia alimentar para a população brasileira**. Brasília, DF, 2014. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_alimentar\\_populacao\\_brasileira\\_2ed.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_alimentar_populacao_brasileira_2ed.pdf). Acesso em: 5 nov. 2022.

BRAY, F *et al.* Global cancer statistics 2018: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018.

BURESI, M.C. *et al.* Activation of proteinase-activated receptor 1 stimulates epithelial chloride secretion through a unique MAP kinase- and cyclo-oxygenase-dependent pathway. **FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, v. 16, n. 12, p. 1515–1525, 2002.

BURTON-FREEMAN, B *et al.* Watermelon and L-citrulline in cardio-metabolic health: Review of the evidence 2000-2020. **Current Atherosclerosis Reports**, v. 23, n 12, p.81, 2021.

CABALLERO-GARCÍA, A. *et al.* L-citrulline supplementation and exercise in the management of sarcopenia. **Nutrients**, v. 13, n. 9, p. 3133, 2021.

CASTILLO-MARTÍNEZ, L. *et al.* Nutritional assessment tools for the identification of malnutrition and nutritional risk associated with cancer treatment. **Revista de Investigación Clínica**, v. 70, n. 3, p. 121-125, 2018.

CARDOSO, R. *et al.* Colorectal cancer incidence, mortality, and stage distribution in European countries in the colorectal cancer screening era: an international population-based study. **The Lancet Oncology**, v. 22, n. 7, p. 1002-1013, 2021.

HAZELAS, E. *et al.* Sugary drink consumption and risk of cancer: results from NutriNet-Santé prospective cohort. **The BMJ.**, v. 366, p. 12408.

CONSELHO FEDERAL DE NUTRICIONISTAS. **Resolução CFN nº 600/2018** ([www.cfn.org.br](http://www.cfn.org.br)). Brasília (DF); 2018 (acesso em 2022, junho 05). Resolução nº 600, de vinte e três de maio de 2018. Disponível em: [https://www.cfn.org.br/wp-content/uploads/resolucoes/Res\\_600\\_2018.htm](https://www.cfn.org.br/wp-content/uploads/resolucoes/Res_600_2018.htm)

COSTA, P.R.F.; MONTEIRO, A.R.G. Benefícios dos antioxidantes na alimentação. **Revista Saúde e Pesquisa**, v. 2, n. 1, p. 87-90, 2009.

CHEN, H. *et al.* Metabolic syndrome, metabolic comorbid conditions and risk of early-onset colorectal cancer. **Gut**, v. 70, n. 6, p. 1147-1154, 2021.

CHIONH, F. *et al.* Oral versus intravenous fluoropyrimidines for colorectal cancer. **Cochrane Database Systematic Review**, v. 7, p. CD008398, 2017.

CHUKYO, A. *et al.* Oxaliplatin-induced changes in expression of transient receptor potential channels in the dorsal root ganglion as a neuropathic mechanism for cold hypersensitivity. **Neuropeptides**, v. 67, n. 95, p. 95-101, 2018.

CHUNG, C. F. *et al.* The nutritional assessment and management of patients with gastrointestinal cancer. **Hu Li Za Zhi**, v. 68, n. 3, p. 7-14, 2021.

CREANZA, T. M. *et al.* Structure-based prediction of hERG-related cardiotoxicity: A benchmark study. **Journal Chemical Information Modeling**, v. 61, n. 9, p. 4758-4770, 2021.

CRISPIN, S. P. *et al.* **Manual fotográfico de quantificação alimentar**. Curitiba: Universidade Federal do Paraná, 2017.

CRUZ, G. L. D. *et al.* Alimentos ultraprocessados e o consumo de fibras alimentares no Brasil [Ultra-processed foods and dietary fiber consumption in Brazil]. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 26, n. 9, p. 4153-4161, 2021.

CRUZ, R. C. R. *et al.* Watermelon Reduces the Toxicity of Cisplatin Treatment in C57BL/6 Mice with Induced Melanoma. **Nutrition & Cancer**, p. 1-9, 2021.

DAINA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V. iLOGP: A simple, robust, and efficient description of n-octanol/water partition coefficient for drug design using the GB/SA Approach. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 54, n. 12, p. 3284–3301, 2014.

DAINA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Scientific Reports**, v. 3, n.7, p. 42717, 2017.

DAINA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V. Swiss target prediction: Updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules. **Nucleic Acids Research**, v. 47, n.1, p. 357–364, 2019.

DAINA, A.; ZOETE, V. A. BOILED-Egg to predict gastrointestinal absorption and brain penetration of small molecules. **Chem Med Chem**, v. 11, n. 11, p. 1117–1121, 2016.

DAINA, A.; ZOETE, V. Application of the swiss drug design online resources in virtual screening. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 18, p. 4612, 2019.

DAINA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Scientific Reports**, v. 3, n 7, p. 42717, 2017.

DANIEL, M.; TOLLEFSBOL, T. O. Epigenetic linkage of aging, cancer and nutrition. **The Journal of Experimental Biology**, v. 218, n. 1, p. 59-70, 2015.

DA SILVA, D. C. G.; SEGHETO, K. J.; LONG, G. Z. Doenças Crônicas Não Transmissíveis no Brasil e no mundo. *In*: HERMSDORFF, H. M.; BRESSAN, J. **Genômica nutricional nas doenças crônicas não transmissíveis**. Rio de Janeiro: Rubio, 2019. p. 57-66.

DAWSON, J. K. *et al.* Impact of resistance training on body composition and metabolic syndrome variables during androgen deprivation therapy for prostate cancer: a pilot randomized controlled trial. **BMC Cancer**, v. 18, n. 1, p. 368, 2018.

DE COUTO PITA, A. *et al.* Cholinoceptor modulation on nitric oxide regulates prostaglandin E (2) and metalloproteinase-3 production in experimentally induced inflammation of rat dental pulp. **Journal of Endodontics**, v. 35, n. 4, p. 529–536, 2009.

DELAY, E. R. *et al.* Cyclophosphamide and the taste system: Effects of dose fractionation and amifostine on taste cell renewal. **PLoS One**, v. 14, n. 4, p. e0214890, 2019.

DEVITA, V. T. J. R.; CHU, E. A history of cancer chemotherapy. **Cancer Research**, v. 68, n. 21, p. 8643-8653, 2008.

DITONNO, I. *et al.* Estrogen receptors in colorectal cancer: Facts, novelties and perspectives. **Currente Oncology**, v. 28, n. 6, p. 4256-4263, 2021.

DUAN, K. *et al.* Change in urea to creatinine ratio is associated with postoperative complications and skeletal muscle wasting in pancreatic cancer patients following pancreatoduodenectomy. **Asia Pacific Journal Clinical Nutrition**, v. 30, n. 3, p. 374-382, 2021.

DUARTE, A. C. G. **avaliação nutricional: aspectos clínicos e laboratoriais**. São Paulo: Atheneu, 2007. p. 501-529.

EMRAN, T. B. *et al.* Multidrug resistance in cancer: understanding molecular mechanisms, immunoprevention and therapeutic approaches. **Frontiers Oncology**, v. 23, n. 12, p. 891652, 2022.

ERBEN, V. *et al.* Strong associations of a healthy lifestyle with all stages of colorectal carcinogenesis: Results from a large cohort of participants of screening colonoscopy. **International Journal of Cancer**, v. 144, n. 9, p. 2135-2143, 2019.

EREN, C. Y. *et al.* Antitumor effects of L-citrulline on Hela cervical cancer cell lines. **Anticancer Agents in Medical Chemistry**, v. 22, n. 18, p. 3157-3162, 2022.

FERRO, A. *et al.* Meat intake and risk of gastric cancer in the stomach cancer pooling (StoP) project. **International Journal of Cancer**, v. 147, n. 1, p. 45-55, 2020.

FLEMING, C. A. *et al.* Body composition, inflammation, and 5-year outcomes in colon cancer. **JAMA New Open**, v. 4, n. 8, p.e2115274, 2021.

FLORES-RAMÍREZ, A. G. *et al.* Effects of L-citrulline supplementation and aerobic training on vascular function in individuals with obesity across the lifespan. **Nutrients**, v. 13, n. 9, p.2991, 2021.

FRANZOI, M. A. *et al.* Evidence-based approaches for the management of side-effects of adjuvant endocrine therapy in patients with breast cancer. **Lancet Oncology**, v. 22, n. 7, p. e303-e313, 2021.

FRIEDENREICH, C. M.; RYDER-BURBIDGE, C.; MCNEIL, J. Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: epidemiologic evidence and biologic mechanisms. **Molecular Oncology**, v. 15, n. 3, p. 790-800, 2021.

GHODOUSI, M. *et al.* Silymarin as a preventive or therapeutic measure for chemotherapy and radiotherapy-induced adverse reactions: a comprehensive review of preclinical and clinical data. **European Journal Clinical Pharmacology**, v. 79, n. 1, p. 15-38, 2022.

GLENN, K. *et al.* Effects of watermelon powder and l-arginine supplementation on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats. **Nutrition & Cancer**, v. 70, n. 6, p. 938-945, 2018.

GÓMEZ-AMBROSI, J. *et al.* Clinical usefulness of abdominal bioimpedance (ViScan) in the determination of visceral fat and its application in the diagnosis and management of obesity and its comorbidities. **Clinical Nutrition**, v. 37, n. 2, p. :580-589, 2018.

GOMES, F. S. Carotenóides: uma possível proteção contra o desenvolvimento de câncer. **Revista de Nutrição de Campinas**, v. 20, n. 5, p. 537-548, 2007.

GRADY, W. M.; YU, M.; MARKOWITZ, S. D. Epigenetic alterations in the gastrointestinal tract: current and emerging use for biomarkers of cancer. **Gastroenterology**, v. 160, n. 3, p. 690-709, 2021.

GROSDIDIER, A.; ZOETE, V.; MICHIELIN, O. Blind docking of 260 protein-ligand complexes with EADock 2.0. **Journal of Computational Chemistry**, v. 30, p. 2021–2030, 2009.

GROSDIDIER, A.; ZOETE, V.; MICHIELIN, O. Fast docking using the CHARMM force field with EADock DSS. **Journal of Computational Chemistry**, v. 32, n. 10, p. 2149–2159, 2011.

GROTTO, H. Z. W. O hemograma: importância para interpretação da biópsia. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, n. 3, p. 178-182, 2009.

HAAS, S. L.; YE, W.; LÖHR, J. M. Alcohol consumption and digestive tract cancer. **Current Opinion Clinical Nutrition in Metabolic Care**, v. 15, n. 5, p. 457-67, 2012.

HABER, P. S.; KORTT, N. C. Alcohol use disorder and the gut. **Addiction**, v. 116, n. 3, p. 658-667, 2021.

HADJICHARALAMBOUS, M.; WIJERATNE, P. A.; VAVOURAKIS, V. From tumour perfusion to drug delivery and clinical translation of in silico cancer models. **Methods on Simulation in Biomedicine**, v. 185, p. 82-93, 2021.

HARB, A. A. *et al.* Ultra-processed foods and the development of obesity in adults. **European Journal Clinical Nutrition**, 2022.

HATLEVOLL, I. *et al.* Colorectal cancer patients' experiences with supervised exercise during adjuvant chemotherapy-A qualitative study. **Scandinavian Journal Medicine & Science in Sports**. v. 31, n. 12, p. 2300-2309, 2021.

HEO, J. W.; KIM, S. E.; SUNG, M. K. Sex differences in the incidence of obesity-related gastrointestinal cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 3, p. 1253, 2021.

HOLTEDAHL, K. *et al.* Symptoms and signs of colorectal cancer, with differences between proximal and distal colon cancer: a prospective cohort study of diagnostic accuracy in primary care. **BMC Family Practice**, v. 22, n. 1, p.148, 2021.

HONG, M. Y. *et al.* Watermelon consumption improves inflammation and antioxidant capacity in rats fed an atherogenic diet. **Nutrition Research**, v. 35, p. 251–258, 2015.

HULLINGS, A. G. *et al.* Whole grain and dietary fiber intake and risk of colorectal cancer in the NIH-AARP diet and health study cohort. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 112, n. 3, p, 603-612, 2020.

IJAH, U. J. J.; AYODELE, H. S.; ARANSIOLA, S. A. Microbiological and some sensory attributes of water melon juice and watermelon-orange juice mix. **Journal of Food Resource Science**, v. 4, n. 3, p. 49-61, 2015.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (BRASIL). **O que causa câncer?** Rio de Janeiro, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/causas-e-prevencao-do-cancer/o-que-causa-o-cancer>. Acesso em: 18 nov. 2022.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (BRASIL). **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>. Acesso em: 5 jun. 2022.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (BRASIL). **Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/noticias/2022/inca-estima-704-mil-casos-de-cancer-por-ano-no-brasil-ate-2025>. Acesso em: 6 dez. 2022.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (BRASIL). **Tratamento do câncer**. Rio de Janeiro, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tratamento>. Acesso em: 6 dez. 2022.

IRIMIE, A. I. *et al.* Role of key micronutrients from nutrigenetic and nutrigenomic Perspectives in Cancer Prevention. **Medicina (Kaunas)**, v. 55, n. 6, p. 283, 2019.

JÄCKEL, S. *et al.* L-citrulline: A preclinical safety biomarker for the small intestine in rats and dogs in repeat dose toxicity studies. **Journal of Pharmacological and Toxicological Methods**, v. 111, p. 107110, 2021.

JAIN, A. *et al.* Vitamins for Cancer Prevention and Treatment: An Insight. **Current Molecular Medicine**, v. 17, n.5, p. 321-340, 2017.

JIN, E. H. *et al.* Association between metabolic syndrome and the risk of colorectal cancer diagnosed before age 50 years according to tumor location. **Gastroenterology**, v. 163, n.3, p. 637-648.e2, 2022.

JOSHI, S. S.; BADGWELL, B. D. Current treatment and recent progress in gastric cancer. **Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3, p. 264-279, 2021.

KAMINAKA, K.; MATSUDA, J.; NOZAKI, C. Citrulline as a novel adjuvant candidate for vaccines. **Biomedical Research**, v. 40, n. 1, p.1-7, 2019.

KAORE, S. N.; AMANE, H. S.; KAORE, N. M. Citrulline: pharmacological perspectives and in role as an emerging biomarker in future. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, v. 27, n.1, p. 35-50, 2012.

KARIMI, P. *et al.* Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. **Cancer Epidemiol Biomarkers & Prevention**, v. 23, n. 5, p. 700-713, 2014.

KATABATHINA, V. S. *et al.* Hereditary gastrointestinal cancer syndromes: role of imaging in screening, diagnosis, and management. **Radiographics**, v. 39, n. 5, p.1280-1301, 2019.

KELLER, N.; KRUMMEL, T.; HANNEDOUCHE, T. Sodium, hypertension, chronic kidney diseases, and public health. **Néphrologue Thérapeutique**, Suppl 1, p. S93-S98, 2018.

KEPKA, A. *et al.* Healthy food pyramid as well as physical and mental activity in the prevention of alzheimer's disease. **Nutrients.**, v. 4, n. 8, p. 1534, 2022.

KHAN, U. M. *et al.* Lycopene: food sources, biological activities, and human health benefits. **Oxidative Medicine Cellular Longevity**, v. 2021, p. 2713511, 2021.

KIM, C.; KIM, B. Anti-cancer natural products and their bioactive compounds inducing er stress-mediated apoptosis: a review. **Nutrients**, v. 10, n. 8, p. 1-29, 2018.

KIM, J. In silico analysis of differentially expressed genesets in metastatic breast cancer identifies potential prognostic biomarkers. **World Journal Surgical Oncology**, v.19, n. 1, p. 188, 2021.

KLIEMANN, N, A. L. *et al.* Ultra-processed foods and cancer risk: from global food systems to individual exposures and mechanisms. **British Journal of Cancer**, v. 127, n. 1, p. 14-20, 2022.

KOURY, J. C.; SCHNEIDER, C. D. Micronutrientes e polifenóis com atividade antioxidante e exercício. *In*: BIESEK, S.; ALVES, L. A.; GUERRA, I. **Estratégias de Nutrição e Suplementação no Esporte**. 2. ed. Barueri: Manole, 2010. p. 138-141.

KRISTO, A. S.; KLIMIS-ZACAS, D.; SIKALIDIS, A. K. Protective role of dietary berries in cancer. **Antioxidants (Basel)**, v. 5, n. 4, p. 37-60, 2016.

KULHÁNOVÁ, I. *et al.* Proportion of cancers attributable to major lifestyle and environmental risk factors in the Eastern Mediterranean region. **International Journal of Cancer.**, v. 146, n. 3, p. 646-656, 2020.

KUNZ, M. *et al.* In silico signaling modeling to understand cancer pathways and treatment responses. **Briefing Bioinformatics**, v. 21, n. 3, p. 1115-1117, 2020.

LAGUNIN, A. A. *es al.* CLC-Pred: A freely available web-service for in silico prediction of human cell line cytotoxicity for drug-like compounds. **PLOS ONE**, v. 13, n. 1, p. e0191838, 2018.

LAGUNIN, A. *et al.* QSAR modelling of rat acute toxicity on the basis of pass prediction. **Molecular Informatics**, v. 30, n. 2-3, p. 241–250, 2011.

LAMEZA, M. M. S. **Validação de questionário de frequência alimentar para pacientes tratados de câncer colorretal.** 2010. 115 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Curso de Ciências, Fundação Antônio Prudente, São Paulo - SP, 2010.

LANDRY, M. J.; CRIMARCO, A.; GARDNER, C. D. Benefits of low carbohydrate diets: a settled question or still controversial? **Current Obesity Reports**, v. 10, n. 3, p. 409-422, 2021.

LEBIEDOWSKA, A. *et al.* How reliable is BMI? Bioimpedance analysis of body composition in underweight, normal weight, overweight, and obese women. **Irish Journal of Medical Science.**, v. 190, n. 3, p. 993-998, 2021.

LEE, D. W. *et al.* Body mass index and body weight change during adjuvant chemotherapy in colon cancer patients: results from the AVANT trial. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 19467, 2020.

LEE, J. H. *et al.* United States dietary trends since 1800: Lack of association between saturated fatty acid consumption and non-communicable diseases. **Frontiers in Nutrition**, v.8, p. 1-17, 2022.

LEE, K. E.; KANG, Y. S. L-Citrulline restores nitric oxide level and cellular uptake at the brain capillary endothelial cell line (TR-BBB cells) with glutamate cytotoxicity. **Microvascular Research**, v. 120, p. 29–35, 2018.

LEUNG, C. Y. *et al.* JPHC study group. sugary drink consumption and subsequent colorectal cancer risk: the japan public health center-based prospective cohort study. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prevention**, v. 30, n. 4, p. 782-788, 2021.

LI, S. *et al.* The role of oxidative stress and antioxidants in liver diseases. **International Journal Molecular Sciences**, v. 16, n. 11, p.26087-26124, 2015.

LIPSCHITZ, D. Screening for nutritional status in the elderly. **Primary Care**, v. 1, n. 1, p. 55-67, 1994.

- LIU, W. *et al.* Lycopene and citrulline contents in watermelon (*Citrullus lanatus*) fruit with different ploidy and changes during fruit development. **Acta Horticulturae**, v. 871, p. 543-550, 2010.
- LIU, Z. *et al.* Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and the risk of 24 specific cancers. **Metabolism**, v. 127, p. 154955, 2022.
- LORENZO, I.; SERRA-PRAT, M.; YÉBENES, J. C. The role of water homeostasis in muscle function and frailty: a review. **Nutrients**, v. 11, n. 8, p. 1857, 2019.
- LYONS, K. *et al.* Gastric cancer: epidemiology, biology, and prevention: a mini review. **European Journal of Cancer Prevention**, v. 28, n. 5, p. 397-412, 2019.
- MACKERELL, A. D. *et al.* All-atom empirical potential for molecular modeling and dynamics studies of proteins. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 102, p. 3586–3616, 1998.
- MAKOVEC, T. Cisplatin and beyond: molecular mechanisms of action and drug resistance development in cancer chemotherapy. **Radiology and Oncology**, v. 53, n. 2, p. 148-158, 2019.
- MANOHAR, S.; LEUNG, N. Cisplatin nephrotoxicity: a review of the literature. **Journal of Nephrology**, v. 31, n. 1, p. 15-25, 2018.
- MAOTO, M. M.; BESWA, D.; JIDEANI, A. I. O. Watermelon as a potential fruit snack. **International Journal of Food Properties**, v. 22, p. 355-370, 2019.
- MARIC, S. *et al.* Citrulline, Biomarker of Enterocyte Functional Mass and Dietary Supplement. Metabolism, Transport, and Current Evidence for Clinical Use. **Nutrients**, v. 13, n. 8, p. 2794, 2021.
- MARQUES, A. C.; VALENTE, T. B.; ROSA, C. S. Formação de toxinas durante o processamento de alimentos e as possíveis consequências para o organismo humano. **Revista de Nutrição de Campinas**, v. 22, v. 2, p. 283-293, 2009.
- MARTEL, C. *et al.* Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. **Lancet Global Health**, v. 8, n 2, p. e180-e190, 2020.
- MARTINS, C. R.; LOPES, W. A.; DE ANDRADE, J. B. Solubilidade das substâncias orgânicas. **Química Nova**, v. 36, n. 8, p. 1248-1255, 2013.
- MARTUCCI, R. B. Câncer. *In*: CUPPARI, L. **Guia de nutrição: clínica no adulto**. 3 ed. Barueri: Manole, 2014. p. 327-354.
- MASHAQBEH, H. *et al.* Weak complexation of 5-fluorouracil with  $\beta$ -cyclodextrin, carbonate, and dianhydride crosslinked  $\beta$ -cyclodextrin: *in vitro* and *in silico* studies. **Research Pharmaceutical Sciences**, v. 17, n.4, p. 334-349, 2022.

- MASSA, N. M. L. *et al.* Concentrado de melancia (*Citrullus vulgaris* SHARAD): aceitação sensorial, parâmetros microbiológicos, físico-químicos e determinação de fitonutrientes. **Boletim do Centro de Pesquisa de Processamento de Alimentos**, v. 32, n. 1, p. 113-124, 2014.
- MATTIUZZI, C.; LIPPI, G. Epidemiologic burden of red and processed meat intake on colorectal cancer mortality. **Nutrition & Cancer**, v.73, n.4, p. 562-567, 2021.
- MAURYA, R.; PANDEY, A. K. Importance of protozoa *Tetrahymena* in toxicological studies: A review. **Science Total Environment**, v. 741, p.140058, 2020.
- MELO, E. A. *et al.* Capacidade antioxidante de frutas. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 44, n. 2, p.193-201, 2008.
- MENDES, G. A. F. *et al.* Fetal and postnatal zinc restriction: sex differences in metabolic alterations in adult rats. **Nutrition**, v. 65, p. 18-26, 2019.
- MISLANG, A. R. *et al.* Nutritional management of older adults with gastrointestinal cancers: An International Society of Geriatric Oncology (SIOG) review paper. **Journal of Geriatric Oncology**, v. 9, n. 4, p. 382-392, 2018.
- MOINARD, C. *et al.* Citrulline stimulates locomotor activity in aged rats: implication of the dopaminergic pathway. **Nutrition**, v. 38, p. 9–12, 2017.
- MOITA, E. *et al.* Integrated analysis of COX-2 and iNOS derived inflammatory mediators in LPS-stimulated RAW macrophages pre-exposed to *Echium plantagineum* L. bee pollen extract. **PloS One**, v. 8, n. 3, p. e59131, 2013.
- MONSUEZ, J. J. *et al.* Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. **International Journal of Cardiology**, v. 144, n. 1, p.3–15, 2010.
- MONTÉGUT, L. *et al.* Science-Driven Nutritional Interventions for the Prevention and Treatment of Cancer. **Cancer Discovery**, 2022 v. 12, n 10, p. 2258-2279, 2022.
- MORAIS, S. *et al.* Salt intake and gastric cancer: a pooled analysis within the stomach cancer pooling (StoP) project. **Cancer Causes & Control**, v. 33, n. 5, p. 779-791, 2022.
- MORO, A. M. *et al.* Genotoxicity and oxidative stress in gasoline station attendants. **Mutation Research**, v. 754, v. 1-2, p. 63-70, 2013.
- MUÑOZ, K. B. *et al.* Improvement of ventricular function in systolic heart failure patients with oral L-citrulline supplementation. **Cardiology Journal**, v. 19, n. 6, p. 612-617, 2012.
- NAKAMURA, Y. *et al.* High visceral to subcutaneous fat area ratio predicts early postoperative small bowel obstruction after surgery for colorectal cancer. **Langenbecks Archives Surgery**, v. 407, n. 5, p.2021-2026, 2022.
- NEGARANDEH, R. *et al.* Evaluation of adverse effects of chemotherapy regimens of 5-fluoropyrimidines derivatives and their association with DPYD polymorphisms in colorectal cancer patients. **BMC Cancer**, v. 20, n. 1, p. 1-7, 2020.

NETTO CANDIDO, T. L.; BRESSAN, J.; ALFENAS, R.C.G. Dysbiosis and metabolic endotoxemia induced by high-fat diet. **Nutrición Hospitalaria**, v. 35, n. 6, p.1432-1440, 2018.

NOGUEIRA DE ALMEIDA, C. A.; RIBAS FILHO, D. Potencial hidrogeniônico da água e sua influência no organismo humano: um artigo de revisão. **International Journal of Nutrology**, v, 11, n. 1, p. 516-523, 2018.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. **World Health Organization Technical Report Series** v. 854, p. 1-452, 1995.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases**: report of a joint WHO/FAO expert consultation. Genebra, 2003.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Salt reduction**. Genebra, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/salt-reduction>. Acesso em: 20 nov. 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Tobacco**. Genebra, 2022. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>. Acesso em: 16 nov. 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **International classification of diseases 11th revision**. Genebra, 2022. Disponível em: <https://icd.who.int/en>. Acesso em: 16 nov. 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Noncommunicable diseases**. Genebra, 2019. Disponível em: [https://www.who.int/health-topics/noncommunicable-diseases#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/noncommunicable-diseases#tab=tab_1). Acesso em: 05 nov. 2022.

PADOVANI, R. M. *et al.* Dietary reference intakes: aplicabilidade das tabelas em estudos nutricionais. **Revista de Nutrição Campinas**, v. 19, n. 6, p. 741-760, 2006.

PATEL, A. V. *et al.* American college of sports medicine roundtable report on physical activity, sedentary behavior, and cancer prevention and control. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 51, p. 2391-2402, 2019.

PATEL, S. G. *et al.* Early age onset colorectal cancer. **Advances in Cancer Research**, v. 151, p.1-37, 2021.

PELLISSARI, F. M.; RONA, M. S. S.; MATIOLI, G. O Licopeno e suas contribuições na diminuição de risco de doenças. **Arquivod do Mudi**, v. 12, n. 3, p. 5-11, 2008.

PERES, L. A. B.; JUNIOR, A. D. C. Nefrotoxicidade aguda da compostos de platina: Mecanismos moleculares. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 35, n. 4, p. 332-340, 2013.

PERES, S. V. *et al.* Consumption of processed and ultra-processed foods by patients with stomach adenocarcinoma: a multicentric case-control study in the Amazon and southeast regions of Brazil. **Cancer Causes Control**, v. 33, n.6, p. 889-898, 2022.

PÉREZ-HERRERO, E.; FERNÁNDEZ-MEDARDE, A. Advanced targeted therapies in câncer: drug nanocarriers, the future of chemotherapy. **European Journal Pharmaceutics Biopharmaceutics**, v. 93 p. 52-79, 2015.

PFAFFL, M. W. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR. **Nucleic Acids Research**, v. 29, n. 9, p. 2002-2007, 2001.

PIGNATTI, C. *et al.* Nutrients and pathways that regulate health span and life span. **Geriatrics**, v. 5, n. 4, p. 1-28, 2020.

PIRES, D. E. V., BLUNDELL, T. L.; ASCHER, D. B. pkCSM: predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 58, n. 9, p. 4066–4072, 2015.

POCHET, S. *et al.* Herb-anticancer drug interactions in real life based on Vigibase, the WHO global database. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 14178, 2022.

PODURI, A. *et al.* Citrullus lanatus ‘sentinel’ (watermelon) extract reduces atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. **The Journal Nutritional Biochemistry**, v. 24, n. 5, p. 882–886, 2013.

QIAN, Q. Salt, water and nephron: Mechanisms of action and link to hypertension and chronic kidney disease. **Nephrology (Carlton)**, Suppl 4, p. 44-49, 2018.

QIN, J. *et al.* Bioinformatics and *in-silico* findings reveal medical features and pharmacological targets of biochanin A against colorectal cancer and COVID-19. **Bioengineered**, v. 12, n. 2, p. 12461-12469, 2021.

RAMAKERS, C. *et al.* Assumption free analysis of quantitative real-time polymerase chain reaction (PCR) data. **Neurosci Lett**, v. 339, n. 1, p. 62–66, 2003.

RIDDELL, I. A. Cisplatin and Oxaliplatin: Our current understanding of their actions. **Metal Ions in Life Sciences**, v. 5, n 18, p. 199-218, 2018.

RODRIGUES, F. S. DE S.; POLIDORI, M. M. Enfrentamento e resiliência de pacientes em tratamento quimioterápico e seus familiares. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 58, n. 4, p. 619-627, 2012.

RODRIGUES, G. DOS S. *et al.* Uso de softwares livres em aula prática sobre filtros moleculares de biodisponibilidade oral de fármacos. **Química Nova**, v. 44, N. 8, p. 1036-1044, 2021.

ROMAGUERA, D. *et al.* Consumption of ultra-processed foods and drinks and colorectal, breast, and prostate cancer. **Clinical Nutrition**, v. 40, n. 4, p.1537-1545, 2021.

ROMERO, M.J. *et al.* L-citrulline protects from kidney damage in type 1 diabetic mice. **Frontiers in Immunology**, v.4, p. 480, 2013.

ROSENFELD, R. Hemogram, complete blood count. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 48, n. 4, p. 1, 2012.

- SAHINTURK, Y. *et al.* Visceral fat index: a novel predictor for coronary collateral circulation. **Archives Endocrinology Metabolism**, v. 64, n. 2, p. 150-158, 2020.
- SÁNCHEZ-VEGA, F. *et al.* Oncogenic signaling pathways in the cancer genome atlas. **Cell**, v. 173, n. 2, p. 321–337, 2018.
- SANTIAGO, J. F. N. *et al.* Caracterização físico-química de farinha de entrecasca da melancia (*Citrullus lanatus*), **Caderno Verde De Agroecologia E Desenvolvimento Sustentável**, v. 4, n. 1, p. 1-5. 2014.
- SAYES, C. M.; REED, K. L.; WARHEIT, D. B. Assessing toxicity of fine and nanoparticles: comparing *in vitro* measurements to *in vivo* pulmonary toxicity profiles. **Toxicological Sciences**, v. 97, n. 1, p. 163-180, 2007.
- SCHIRRMACHER, V. From chemotherapy to biological therapy: A review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment (Review). **International Journal of Oncology**, v. 54, n. 2, p. 407-419, 2019.
- SCHWINGSHACKL, L. *et al.* Food groups and risk of colorectal cancer. **International Journal of Cancer**, v. 142, n. 9, p. 1748-1758, 2018.
- SCISLO, L. *et al.* Selected Body Composition Parameters Analysis Based on Bioelectrical Impedance in Patients Operated for Gastrointestinal Cancer. **In Vivo**, v. 36, n. 6, p. 2936-2944, 2022.
- SEAVER, S. M. D. *et al.* The model SEED biochemistry database for the integration of metabolic annotations and the reconstruction, comparison and analysis of metabolic models for plants, fungi and microbes. **Nucleic Acids Research**, v. 49, n. D1, p. D575-D588, 2021.
- SEITZ, H. K.; CHO, C. H. Contribution of alcohol and tobacco use in gastrointestinal cancer development. **Methods in Molecular Biology**, v. 472, p. 217-41, 2009.
- SELUANOV, A. *et al.* Mechanisms of cancer resistance in long-lived mammals. **Nature Review Cancer**, v. 18, n. 7, p. 433-441, 2018.
- SCHERÜBL, H. Tobacco smoking and gastrointestinal cancer risk. **Visceral Medicine**, v. 38, n. 3, p. 217-222, 2022.
- SCHWEDHELM, E. *et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of oral L-citrulline and L-arginine: Impact on nitric oxide metabolism. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 65, n. 1, p. 51–59, 2008.
- SCHWINGSHACK, L. *et al.* Food groups and risk of colorectal cancer. **International Journal of Cancer**, v. 142, n.9, p. 1748-1758, 2018.
- SILVA, A. C. B. *et al.* Young-age onset colorectal cancer in Brazil: Analysis of incidence, clinical features, and outcomes in a tertiary cancer center. **Current Problems in Cancer**, v. 43, n. 5, p. 477-486, 2019.

SNYDER, C.; HAMPEL, H. Hereditary colorectal cancer syndromes. **Seminars Oncology Nursing**, v. 35, n. 1, p. 58-78, 2019.

SMITH, B. D. *et al.* Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging & nbsp; changing nation. **Journal of Clinical Oncology**, v. 27, n. 17, p.2758–2765, 2009.

STANKOVIC, J. S. K. *et al.* Antioxidant Supplementation in the Treatment of Neurotoxicity Induced by Platinum-Based Chemotherapeutics. **A Review International J. Molecular Sciences**, v. 21, n. 20, p. 1-26, 2020.

SUNDBØLL, J. *et al.* Risk of cancer in patients with constipation. **Clinical Epidemiology**, v. 30, p. 299-310, 2019.

SUPACHAI, K. *et al.* Association between Low Fruit and Vegetable Consumption and Colorectal Polyps in Thailand. **Asian Pacific Journal Cancer Prevention**, v. 21, n. 9, p.2733-2737, 2020.

SUREDA, A. *et al.* Effects of L-citrulline oral supplementation on polymorphonuclear neutrophils oxidative burst and nitric oxide production after exercise. **Free Radical Research**, v. 43, n. 9, p. 828-835, 2009.

SZKLARCZYK, D. *et al.* STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets. **Nucleic Acids Research**, v. 47, n. D1, p. D607-D613, 2019.

SZYPOWSKA, A.; REGULSKA-ILOW, B. Significance of low-carbohydrate diets and fasting in patients with cancer. **Rocz Panstw Zakl Hig**, v. 70, n. 4, p. 325-336, 2019.

TAO, G. *et al.* Potential role of drug metabolizing enzymes in chemotherapy-induced gastrointestinal toxicity and hepatotoxicity. **Expert Opinion Drug Metabolism & Toxicology**, v. 16, n 11, p. 1109-1124, 2020.

TARTARI, R. F.; BUSNELLO, F. M.; NUNES, C. H. A. Perfil nutricional de pacientes em tratamento quimioterápico em um ambulatório especializado em quimioterapia. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 56, n. 1, p. 43-50, 2010.

THOMPSON, J. K. *et al.* The sociocultural attitudes towards appearance scale-3 (SATAQ-3): development and validation. **International Journal Eat Disorders**, v. 35, n. 3, p. 293-304, 2004.

TOKUNAGA, R. *et al.* The clinical impact of preoperative body composition differs between male and female colorectal cancer patients. **Colorectal Disease**, v.22, n.1, p. 62-70, 2020.

TULIPAN, J.; KOFLER, B. Implementation of a low-carbohydrate diet improves the quality of life of cancer patients - An online survey. **Frontiers in Nutrition**, v. 8, p. 661253, 2021.

VALAEI, K.; MEHRABANI, J.; WONG, A. Effects of L-citrulline supplementation on nitric oxide and antioxidant markers after high-intensity interval exercise in young men: a randomized controlled trial. **The British Journal Nutrition**, v. 17, p. 1-23, 2021.

VAN WIJCK, K. *et al.* L-citrulline improves splanchnic perfusion and reduces gut injury during exercise. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 46, p. 2039–2046, 2014.

VILELA, N. J.; AVILA, A. C.; VIEIRA, J. V. **Dinâmica do agronegócio brasileiro da melancia**: produção, consumo e comercialização. Brasília: Embrapa, 12 p., 2006.

VIRDEE, P. S. *et al.* The full blood count blood test for colorectal cancer detection: A systematic review, meta-analysis, and critical appraisal. **Cancers (Basel)**, v.12, n. 9, p. 2348, 2020.

WANG, Y. *et al.* Plant- and animal-based protein-rich foods and cardiovascular health. **Current Atherosclerosis Reports**, v. 24, n. 4, p. 197-213, 2022.

WANG, Y. *et al.* *In silico* prediction of human intravenous pharmacokinetic parameters with improved accuracy. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 59, n. 9, p.3968-3980, 2019.

WENG, Y. J. *et al.* Correlation of diet, microbiota and metabolite networks in inflammatory bowel disease. **Journal Digestive Diseases**, v. 20, n. 9, p. 447-459, 2019.

WESCOTT, D. C. Osteogenic gene expression. by human periodontal ligament cells under cyclic tension. **Journal Dental Research**, v. 86, n. 12, p. 1212-1216, 2007.

WOBITH, M. *et al.* Evaluation of malnutrition in patients undergoing major abdominal surgery using GLIM criteria and comparing CT and bia for muscle mass measurement. **Clinical Nutrition ESPEN**, v. 50, p. 148-154, 2022.

WU, G. *et al.* Dietary supplementation with watermelon pomace juice enhances arginine availability and ameliorates the metabolic syndrome in Zucker diabetic fatty rats. **The Journal of Nutrition**, v. 137, n. 12, p. 2680-2685, 2007.

WORLD CANCER RESEARCH FUND. **American Institute for Cancer Research: food, nutrition and the prevention of cancer**: a global perspective. Washington, 2017.

WU, K. *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease and colorectal cancer survival. **Cancer Causes & Control**, v. 30, v. 2, p. 165-168, 2019.

YAMAMOTO, T.; KAWADA, K.; OBAMA, K. Inflammation-related biomarkers for the prediction of prognosis in colorectal cancer patients. **International Journal Molecular Sciences**, v 22, n. 15, p. 8002, 2021.

YANG, Y. *et al.* Epidemiology and risk factors of colorectal cancer in China. **Chinese Journal of Cancer Research**, v. 32, n. 6, p. 729-741, 2020.

YEUNG, K. S.; GUBILI, J.; MAO, J. J. Herb-drug interactions in cancer care. **Oncology (Williston Park)**, v. 32, n. 10, p.516-20, 2018.

ZHANG, L. *et al.* Exploring the mechanisms underlying the therapeutic effect of *Salvia miltiorrhiza* in diabetic nephropathy using network pharmacology and molecular docking. **Bioscience Reports**, v. 41, n. 6, p. BSR20203520, 2021.

ZHANG, X. *et al.* Milk consumption and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses in humans. **Nutrition & Metabolism (Lond)**, v.18, n. 7, p. 1-18, 2021.

ZHANG, Y.; GIOVANNUCCI, E. L. Ultra-processed foods and health: a comprehensive review. **Critical Reviews Food Science Nutrition**, v. 6, p. 1-13, 2022.

ZHAO, M. *et al.* Acute cold hypersensitivity characteristically induced by oxaliplatin is caused by the enhanced responsiveness of TRPA1 in mice. **Molecular Pain**, v. 8, n.55, p. 1-11, 2012.

ZORN, S. *et al.* Impact of modified short-term fasting and its combination with a fasting supportive diet during chemotherapy on the incidence and severity of chemotherapy-induced toxicities in cancer patients - a controlled cross-over pilot study. **BMC Cancer**, v. 20, n. 1, p. 578-592, 2020.

ZRAIK, I. M.; HEß-BUSCH, Y. Management von nebenwirkungen der chemotherapie und deren langzeitfolgen [Management of chemotherapy side effects and their long-term sequelae]. **Die Urologie**, v. 60, n. 7, p. 862-871, 2021.

ZU, K. *et al.* Dietary lycopene, angiogenesis, and prostate cancer: a prospective study in the prostate-specific antigen era. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 106, n. 2, p. 1-10, 2014.

**APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

**Universidade Federal de Alfenas – UNIFAL-MG**  
**Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/UNIFAL – MG**  
Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700, sala 314 E – Alfenas/MG- CEP 37130-000  
Fone: (35) 3701 9153

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Você está sendo convidado (a) a participar, como voluntário (a), da pesquisa **Avaliação dos Efeitos Genotóxicos da Suplementação com L-Citrulina em Pacientes com Tumores Gastrointestinais Submetidos à Quimioterapia**, no caso de você concordar em participar, favor assinar ao final do documento. Sua participação não é obrigatória, e, a qualquer momento, você poderá desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com os pesquisadores ou com a instituição. Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal, podendo tirar dúvidas do projeto e de sua participação. Título da Pesquisa: **“Avaliação dos Efeitos Genotóxicos da Suplementação com L-Citrulina em Pacientes com Tumores Gastrointestinais Submetidos à Quimioterapia,”**. Pesquisadores Responsáveis: Profa. Dra. Pollyanna Francielli de Oliveira (orientadora) e Fernanda de Carvalho Vidigal (coorientadora). Endereço: Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700 Telefone: (35) 99229-1701. Pesquisadora Participante: Roberta Cristina Ribeiro Cruz.

1- Objetivos: por meio de entrevistas, exames bioquímicos, avaliação nutricional e suplementação oral em pacientes oncológicos em tratamento quimioterápico na cidade de Passos-MG, mantendo seu anonimato, o objetivo deste estudo será avaliar os efeitos genotóxicos da suplementação com L-Citrulina em pacientes submetidos à quimioterapia. Será avaliada a redução da toxicidade sistêmica induzida pela suplementação com L-citrulina durante a quimioterapia clássica, por meio de análises bioquímica dos níveis de creatinina, ureia, hemograma, TGO, TGP, dosagem de marcadores inflamatórios, avaliação nutricional, lesões genotóxicas pelo no sangue e análise do padrão alimentar antes do diagnóstico de câncer e durante o tratamento por meio de um questionário e por meio dos prontuários.

2- Justificativa: em se tratando de tumores gastrointestinais, de início, a maioria apresentam sintomas inespecíficos que levam ao diagnóstico tardio com necessidade de

intervenção terapêutica agressiva que acaba por agravar a condição do paciente devido aos seus efeitos tóxicos sistêmicos. Essa prática retrata e confirma a problemática de que tumores gastrointestinais interferem na qualidade de vida e como consequência na longevidade e no envelhecimento saudável. Considerando que cada vez mais tem sido evidente que a nutrição e dietética são fatores influentes na ocorrência e na melhora do quadro de uma série de doenças, inclusive aquelas associadas à oncologia, o perfil alimentar, dependendo de sua qualidade e quantidade também se apresenta como fator protetor, uma vez que determinados alimentos dispõem da capacidade de direcionar, tratar e prevenir. A escolha da L-Citrulina (um aminoácido abundante na melancia) para o desenvolvimento do presente trabalho foi baseada na sua atividade quimiopreventiva descrita na literatura e em estudos anteriores realizados por nosso grupo com a melancia que mostram efeitos na redução da toxicidade sistêmica durante a quimioterapia com compostos de platina.

3- Procedimentos do estudo: utilizando um questionário serão realizadas entrevistas com coletas de dados sobre a alimentação paciente, estas entrevistas serão feitas em horário mais conveniente para o entrevistado e em local reservado ou via telefonema, sem interferência externa, de modo que as respostas sejam ouvidas apenas pelo (a) entrevistado (a) e pesquisadora. Dado o contexto da pandemia atual, o local deverá ser bem ventilado e seguir todas as normas de segurança já rotineiras no caso dos profissionais de saúde e manterão uma distância de 1,5 m entre si.

4- Riscos: Este estudo não apresenta maior risco ao participante, podendo representar risco mínimo por poder causar algum desconforto pelo tempo dispendido para a entrevista, avaliação nutricional e coleta dos exames bioquímicos, todas as doses que serão administradas são seguras, as cápsulas serão manipuladas em laboratório de confiança, garantido a manutenção da qualidade nutricional e microbiológica. Para a minimização do risco mínimo citado, o sujeito poderá interromper e abandonar incondicionalmente a entrevista para coleta de dados sobre a alimentação, a avaliação nutricional ou as coletas de exames. A coleta de dados via questionário será feita em horário mais conveniente para o entrevistado e em local reservado, sem interferência externa, de modo que as respostas sejam ouvidas apenas pelo (a) entrevistado(a) e pesquisadora. Devido o contexto da pandemia atual, o local deverá ser bem ventilado, os participantes usarão máscara (já rotineiras no caso dos profissionais de saúde) e manterão uma distância de 1,5 m entre si. Os equipamentos usados para aferir o peso (no início e no final do tratamento) estatura, bioimpedância e dinamômetro serão manipulados apenas pela pesquisadora e, previamente a cada aferição, será higienizado com álcool 70%, após cada uso o equipamento será novamente higienizado com álcool 70%. Para os exames bioquímicos

serão coletadas as amostras de sangue dos pacientes no final do tratamento quimioterápico, após as horas de jejum indicadas pelo médico. Como alternativa, em contexto de excepcionalidade proporcionado pela pandemia de COVID-19 e na conveniência do entrevistado, a coleta de dados do padrão alimentar poderá ser não presencial e realizada por meio remoto ou telefônico. Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Nenhum dos procedimentos usados oferecerá riscos à sua dignidade. Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFAL-MG.

5- Benefícios: em face do exposto, os resultados obtidos na presente proposta visam contribuir cientificamente para a busca de estratégias adjuvantes ao tratamento quimioterapêutico de primeira escolha que proporcionem a redução da toxicidade sistêmica sem afetar a eficácia do tratamento e, ainda, traz contribuição ao bem estar do paciente, propiciando alívio do sofrimento causado pela toxicidade sistêmica das drogas, o que poderá contribuir para uma longevidade associada à saúde e funcionalidade.

6- Sua participação neste projeto terá a duração de 28 dias, sendo que no primeiro e no último dia será realizada a avaliação nutricional e a coleta de dados por meio do questionário e a coleta dos exames bioquímicos.

7- Custo/Reembolso para o participante: você não terá nenhum tipo de despesa para participar desta pesquisa, bem como não será pago por sua participação.

8- Confidencialidade da pesquisa: os questionários, a avaliação nutricional e os resultados dos exames bioquímicos serão vistos apenas pela aluna e a professora pesquisadoras. Será garantido sigilo de seu nome e no registro escrito da sua entrevista e nos questionários respondidos não aparecerá nenhuma informação que possa identificá-lo pessoalmente.

9- Você foi informado (a) que os dados coletados serão utilizados, única e exclusivamente, para fins desta pesquisa, e que os resultados da pesquisa, poderão ser publicados/divulgados por meio de trabalhos acadêmicos ou artigos científicos por profissionais da área.

AUTORIZO ( ) / NÃO AUTORIZO ( )

a coleta e divulgação dos dados encontrados na presente pesquisa mantendo total sigilo dos meus dados pessoais.

Eu, \_\_\_\_\_, declaro que li as informações contidas nesse documento, fui devidamente informado pelo(a) pesquisador(a) \_\_\_\_\_, dos procedimentos que serão utilizados, riscos e desconfortos, benefícios, custo/reembolso dos participantes, confidencialidade da pesquisa, concordando ainda em participar da pesquisa. Foi-me garantido que posso retirar o consentimento a qualquer momento, sem qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/assistência/tratamento. Declaro ainda que recebi uma cópia desse Termo de Consentimento. Poderei consultar o pesquisador responsável (acima identificado) ou o CEP-UNIFAL-MG, com endereço na Universidade Federal de Alfenas, Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700, Centro, Cep - 37130-000, Fone: (35) 3701 9153, no e-mail: comite.etica@unifal-mg.edu.br sempre que entender necessário obter informações ou esclarecimentos sobre o projeto de pesquisa e minha participação no mesmo. Os resultados obtidos durante este estudo serão mantidos em sigilo, mas concordo que sejam divulgados em publicações científicas, desde que meus dados pessoais não sejam mencionados.

Passos, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2022.

\_\_\_\_\_  
Nome do participante da pesquisa

\_\_\_\_\_  
Assinatura do participante da pesquisa







**ANEXOS****ANEXO A - Declaração de aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
ALFENAS

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DA EMENDA**

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO COM L-CITRULINA EM PACIENTES COM TUMORES GASTROINTESTINAIS SUBMETIDOS À

**Pesquisador:** Pollyanna Francielli de Oliveira

**Área Temática:**

**Versão:** 4

**CAAE:** 55685621.8.0000.5142

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS - UNIFAL-MG

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 5.458.453

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

ALFENAS, 09 de Junho de 2022

---

**Assinado por:**  
**CARLA HELENA FERNANDES**  
**(Coordenador(a))**

### ANEXO B – Questionário de frequência alimentar e tamanho da porção

| LEITE E<br>DERIVADOS   | QUANTO VOCÊ CONSOME |   |   |   |   |   |   |   |   |   | PORÇÕES |  |                   |             |                   |
|--|---------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---------|--|-------------------|-------------|-------------------|
|  |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   | 1°      |  | 2°                |             |                   |
| Leite - tipo:<br>( ) integral<br>( ) desnatado<br>( ) semi-desnatado | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      | ½ xícara pequena (60ml)<br>1 xícara pequena (120ml)<br>2 xícaras pequenas (240ml)  | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |                   |             |                   |
| 2° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |                   |             |                   |
|  |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |                   |             |                   |
| Iogurte natural - Tipo:<br>( ) natural<br><br>( ) com frutas         | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      | ½ pote pequeno natural (83g), 1<br>pote de fruta (110g)<br>1 pote pequeno natural ou 1 ½<br>de frutas (165g)<br>1 ½ pequeno natural ou 2 potes<br>de frutas (230g) | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |                   |             |                   |
| 2° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |                   |             |                   |
|  |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |                   |             |                   |
| Queijo mussarela, prato,<br>parmesão, provolone                      | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      | 1 fatia média (20g)<br>1 ½ fatia média (30g)<br>2 fatias médias (40g)  | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |                   |             |                   |
| 2° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |                   |             |                   |
|  |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |                   |             |                   |
| Queijo minas, ricota   | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      | ½ fatia média (15g)<br>1 ½ fatia médias (30g)<br>2 fatias médias (60g)   | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |                   |             |                   |
| 2° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |                   |             |                   |
|  |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |                   |             |                   |
| Vitamina de frutas   | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      | < ½ copo de requeijão (<120ml)<br>< ½ copo de requeijão (120 ml)<br>1 copo de requeijão (240ml)  | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |                   |             |                   |
| 2° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |                   |             |                   |

| PÃES, BISCOITOS E<br>COMPLEMENTOS                                    | QUANTO VOCÊ CONSOME |   |   |   |   |   |   |   |   |   | PORÇÕES |  |                   |             |                   |
|--|---------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---------|--|-------------------|-------------|-------------------|
|  |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   | 1°      |  | 2°                |             |                   |
| Pão francês e pão de forma   | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      | ½ unidade ou 1 fatia (25g)<br>1 unidade ou 2 fatias (50g)<br>2 unidades ou 4 fatias (100g) | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |                   |             |                   |
| 2° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |                   |             |                   |
|  |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |                   |             |                   |
| Pão integral   | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      | 1 fatia (25g)<br>2 fatias ( 50g)<br>4 fatias (100g)  | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |                   |             |                   |
| 2° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |                   |             |                   |
|  |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |                   |             |                   |
| Biscoito sem recheio (doce,<br>salgado)                              | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      | 2 unidades (12g)<br>4 unidades (24g)<br>6 unidades (36g)                                   | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |                   |             |                   |
| 2° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |                   |             |                   |
|  |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |                   |             |                   |
| Biscoito recheado, waffer,<br>amanteigado                            | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      | 2 unidades (20g)<br>4 unidades (40g)<br>6 unidades (60g)                                   | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |                   |             |                   |
| 2° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |                   |             |                   |
|  |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |                   |             |                   |
| Bolo simples   | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      | ½ fatia média (30g)<br>1 fatia média (60g)<br>2 fatias médias (120g)                       | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |

|  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |
|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|---|-------------------|-------------|-------------------|
| 1º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |
| 2º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |
| Bolo recheado  | N | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | ½ fatia média (50g)<br>1 fatia média (100g)<br>2 fatias médias (200g)   | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |
| 2º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |
| Cereal matinal   | N | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 3 colheres de sopa cheias (15g)<br>6 colheres de sopa cheias (30g)<br>10 colheres de sopa cheias (50g)        | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |
| 2º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |
| Aveia  | N | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 1 ½ colheres de sopa cheias (22,5g)<br>2 ½ colheres de sopa cheias (37,5g)<br>4 colheres de sopa cheias (60g) | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |
| 2º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |
| Manteiga ou margarina  | N | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 1 ponta de faca (7g)<br>2 pontas de facas (14g)<br>3 pontas de facas (21g)                                    | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |
| 2º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |

| CAFÉ, CHÁ E ACHOCOLATADO   | QUANTO VOCÊ CONSOME |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    | PORÇÕES   |                   |             |                   |
|--|---------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|---|-------------------|-------------|-------------------|
|  |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    | 1º  | 2º                |             |                   |
| Café<br>( ) com açúcar<br>( ) sem açúcar                             | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 1 dedo de copo de requeijão (35ml)<br>2 dedos de copos de requeijão (70ml)<br>4 dedos de copos de requeijão (140ml) | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |
| 2º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |
| Chá<br>( ) com açúcar<br>( ) sem açúcar                              | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | ½ xícara de chá (100ml)<br>1 xícara de chá (200ml)<br>2 xícaras de chá (400ml)                                      | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |
| 2º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |
| Achocolatado   | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 1 colher de sobremesa (12,5g)<br>2 colheres de sobremesa (25g)<br>4 colheres de sobremesa (50g)                     | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |
| 2º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |

| ARROZ E TUBÉRCULOS   | QUANTO VOCÊ CONSOME |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    | PORÇÕES  |                   |             |                   |
|--|---------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|--|-------------------|-------------|-------------------|
|  |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    | 1º   | 2º                |             |                   |
| Arroz branco cozido com óleo e temperos                              | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 2 colheres de sopa cheias (62g)<br>4 colheres de sopa cheias (124g)<br>8 colheres de sopa cheias (248g)  | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |  |                   |             |                   |
| 2º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |  |                   |             |                   |
| Arroz integral cozido com óleo e temperos                            | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 3 colheres de sopa cheias (60g)<br>5 colheres de sopa cheias (100g)<br>10 colheres de sopa cheias (200g) | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |  |                   |             |                   |
| 2º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |  |                   |             |                   |
| Batata, mandioca, inhame (cozida ou assada), purê                    | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | ½ unidade ou 1 colher de sopa de purê (45g)<br>1 unidade ou 2 colheres de sopa de purê (90g)             | ( )<br>( )        | P<br>M      | ( )<br>( )        |

|  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |  |  |  |  |                   |             |                   |
|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|--|--|--|--|-------------------|-------------|-------------------|
|  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |  |  |  | 2 unidades ou 4 colheres de sopa de purê (180g)  | ( )               | G           | ( )               |
| 1° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |  |  |  |  |                   |             |                   |
| 2° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |  |  |  |  |                   |             |                   |
| Batata frita, mandioca ou polenta frita                              | N | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |  |  |  | 2 colheres de sopa cheias(50g)<br>4 colheres de sopa cheias(100g)<br>6 colheres de sopa cheias(150g)                 | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |  |  |  |  |                   |             |                   |
| 2° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |  |  |  |  |                   |             |                   |
| Farofa, farinha de mandioca, farinha de milho                        | N | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |  |  |  | 2 colheres de sobremesa cheias (20g)<br>4 colheres de sobremesa cheias (40g)<br>6 colheres de sobremesa cheias (60g) | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |  |  |  |  |                   |             |                   |
| 2° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |  |  |  |  |                   |             |                   |
| Salada de maionese com legumes                                       | N | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |  |  |  | 1 ½ colheres de sopa (45g)<br>3 colheres de sopa (90g)<br>6 colheres de sopa (180g)                                  | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |  |  |  |  |                   |             |                   |
| 2° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |  |  |  |  |                   |             |                   |

| LEGUMINOSAS E OVOS   | QUANTO VOCÊ CONSOME |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    | PORÇÕES |    |  |   |                   |             |                   |
|--|---------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|---------|----|--|---|-------------------|-------------|-------------------|
|  |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    | 1°      | 2° |  |   |                   |             |                   |
| Feijão (carioca, roxo, preto, verde)                                 | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |         |    |  | ½ concha média (43g)<br>1 concha média (86g)<br>2 conchas médias (172g)                         | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |         |    |  |   |                   |             |                   |
| 2° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |         |    |  |   |                   |             |                   |
| Lentilha, ervilha seca, grão de bico                                 | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |         |    |  | 1½ colheres de sopa rasas 24g)<br>½ colheres de soparasas (40g)<br>5 colheres de sopa rasa(80g) | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |         |    |  |   |                   |             |                   |
| 2° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |         |    |  |   |                   |             |                   |
| Feijoada   | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |         |    |  | ½ concha cheia (100g)<br>1 concha cheia (200g)<br>2 conchas cheias (400g)                       | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |         |    |  |   |                   |             |                   |
| 2° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |         |    |  |   |                   |             |                   |
| Ovo cozido   | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |         |    |  | ½ unidade (25g)<br>1 unidade (50g)<br>2 unidade (100g)  | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |         |    |  |   |                   |             |                   |
| 2° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |         |    |  |   |                   |             |                   |
| Ovo frito ou omelete   | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |         |    |  | ½ unidade (25g)<br>1 unidade (50g)<br>2 unidade (100g)  | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |         |    |  |   |                   |             |                   |
| 2° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |         |    |  |   |                   |             |                   |

| CARNES E PEIXES  | QUANTO VOCÊ CONSOME |   |   |   |   |   |   |   |   |   | PORÇÕES |   |     |   |     |
|--|---------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---------|---|-----|---|-----|
|  |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   | 1°      |   | 2°  |   |     |
| Carne assada, cozida, ensopada                                       | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      | ½ bife médio (50g)  | ( ) | P | ( ) |
|  |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         | 1 bife médio (100g)   | ( ) | M | ( ) |
|  |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         | 2 bifés médios (200g)   | ( ) | G | ( ) |
| 1° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |   |     |   |     |
| 2° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |   |     |   |     |
| Carne frita  | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      | ½ bife médio (50g)  | ( ) | P | ( ) |
|  |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         | 1 bife médio (100g)   | ( ) | M | ( ) |
|  |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         | 2 bifés médios (200g)   | ( ) | G | ( ) |
| 1° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |   |     |   |     |
| 2° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |   |     |   |     |
| Carne com legumes  | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      | 1 ½ colheres de arrozcheias (105g)                              | ( ) | P | ( ) |
|  |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         | colheres de arrozcheias (210g)                                  | ( ) | M | ( ) |
|  |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         | 4 colheres de arrozcheias (280g)                                | ( ) | G | ( ) |
| 1° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |   |     |   |     |
| 2° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |   |     |   |     |
| Carne seca, carne de sol   | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      | 1 pedaço pequeno (20g)  | ( ) | P | ( ) |
|  |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         | 2 pedaços pequenos (40g)  | ( ) | M | ( ) |
|  |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         | 4 pedaços pequenos (80g)  | ( ) | G | ( ) |
| 1° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |   |     |   |     |
| 2° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |   |     |   |     |
| Bacon  | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      | 1 fatia média (15g)   | ( ) | P | ( ) |
|  |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         | 2 fatias médias (30g)   | ( ) | M | ( ) |
|  |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         | 4 fatias médias (60g)   | ( ) | G | ( ) |
| 1° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |   |     |   |     |
| 2° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |   |     |   |     |
| Carne de porco (lombo, bisteca)                                      | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      | ½ fatia média ou ½ bisteca (50g)                                | ( ) | P | ( ) |
|  |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         | 1 fatia média ou 1 bisteca (100g)                               | ( ) | M | ( ) |
|  |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         | 2 fatias médias ou 2 bistecas (200g)                            | ( ) | G | ( ) |
| 1° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |   |     |   |     |
| 2° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |   |     |   |     |
| Linguiça   | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      | ½ gomo (30g)  | ( ) | P | ( ) |
|  |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         | 1 gomo (60g)  | ( ) | M | ( ) |
|  |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         | 2 gomos (120g)  | ( ) | G | ( ) |
| 1° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |   |     |   |     |
| 2° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |   |     |   |     |
| Salsicha   | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      | ½ unidade (25g)   | ( ) | P | ( ) |
|  |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         | 1 unidade (50g)   | ( ) | M | ( ) |
|  |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         | 2 unidades (100g)   | ( ) | G | ( ) |
| 1° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |   |     |   |     |
| 2° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |   |     |   |     |
| Frango assado, cozido, ensopado                                      | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      | ½ sobrecoxa ou 1 coxa pequena (33g)                             | ( ) | P | ( ) |
|  |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         | sobrecoxa ou 2 coxas pequenas (65g)                             | ( ) | M | ( ) |
|  |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         | 2 sobrecoxas ou 4 coxas pequenas (130g)                         | ( ) | G | ( ) |
| 1° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |   |     |   |     |
| 2° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |   |     |   |     |
| Frango frito   | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      | ½ filé grande (95g)   | ( ) | P | ( ) |
|  |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         | 1 filé grande (190g)  | ( ) | M | ( ) |
|  |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         | 2 filés grandes (380g)  | ( ) | G | ( ) |
| 1° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |   |     |   |     |
| 2° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |   |     |   |     |
| Miúdos (boi ou frango)   | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      | ½ bife de fígado (50g) ou ½ colher de servir corações (18g)     | ( ) | P | ( ) |
|  |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         | 1 bife de fígado (100g) ou 1 colher de servir corações (35g)    | ( ) | M | ( ) |
|  |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         | 2 bifés de fígado (200g) ou 2 colheres de servir corações (70g) | ( ) | G | ( ) |
| 1° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |   |     |   |     |
| 2° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |   |     |   |     |

|  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |
|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|---|-------------------|-------------|-------------------|
| Miúdos (boi ou frango)   | N | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | ½ bife de figado (50g) ou<br>½ colher de servir corações (18g)<br>1 bife de figado (100g) ou 1<br>colher de servir corações(35g)<br>2 bifos de figado (200g) ou 2<br>colheres de servir corações(70g) | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |
| 2º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |
| Peixe assado, cozido,<br>ensopado                                    | N | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | < ½ filé pequeno (<50g)<br>½ filé pequeno (50g)<br>1 filé pequeno (100g)  | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |
| 2º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |
| Peixe Frito  | N | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | ½ filé pequeno (50g)<br>1 filé pequeno (100g)<br>2 filés pequenos (200g)  | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |
| 2º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |
| Embutidos (presunto,<br>mortadela e salame)                          | N | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 1 fatia média (15g)<br>2 fatias médias (30g)<br>3 fatias médias (45g)   | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |
| 2º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |
| Nuggets e almôndega  | N | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 1 unidade (26g)<br>2 unidades (52g)<br>3 unidades (78g)   | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |
| 2º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |

| SOPAS E MASSAS   | QUANTO VOCÊ CONSUME |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    | PORÇÕES  |                   |             |                   |
|--|---------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|--|-------------------|-------------|-------------------|
|  |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    | 1º   |                   | 2º          |                   |
| Sopa creme   | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 1 concha cheia (130g)<br>3 conchas cheias (390g)<br>5 conchas cheias (520g)  | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |  |                   |             |                   |
| 2º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |  |                   |             |                   |
| Sopas de legumes, canja  | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | ½ concha cheia (65g)<br>1 concha cheia (130g)<br>2 conchas cheias (260g)   | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |  |                   |             |                   |
| 2º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |  |                   |             |                   |
| Macarrão com molho sem<br>carne                                      | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | ½ prato raso (100g)<br>1 prato raso (200g)<br>2 pratos rasos (400g)  | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |  |                   |             |                   |
| 2º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |  |                   |             |                   |
| Macarrão com molho com<br>carne, nhoque                              | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | ½ escumadeira (47g)<br>1 escumadeira (93g)<br>2 escumadeiras (186g)  | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |  |                   |             |                   |
| 2º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |  |                   |             |                   |
| Lasanha, canelone, panqueca  | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | ½ pedaço pequeno; 1 panqueca ou<br>1 ½ canelones (65g)<br>1 pedaço pequeno; 1 ½ panqueca<br>ou 3 canelones(130g)<br>2 pedaços pequenos; 3 panquecas<br>ou 6 canelones (260g) | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |  |                   |             |                   |
| 2º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |  |                   |             |                   |
| Salgados fritos (pastel,<br>coxinha, rissoles, bolinho)              | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 1 unidade (50g)<br>2 unidades (100g)<br>3 unidades (150g)  | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |

|  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |  |                   |             |                   |
|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|--|-------------------|-------------|-------------------|
| 1º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |  |                   |             |                   |
| 2º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |  |                   |             |                   |
| Salgados assados (esfiha, bauruzinho, torta)                         | N | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 1 unidade esfiha (80g)<br>2 unidades esfiha (160g)<br>4 unidades esfiha (320g) | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |  |                   |             |                   |
| 2º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |  |                   |             |                   |
| Pizza  | N | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 1 fatia média (106g)<br>2 fatias médias (212g)<br>4 fatias médias (424g)       | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |  |                   |             |                   |
| 2º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |  |                   |             |                   |

| VERDURAS E LEGUMES   | QUANTO VOCÊ CONSOME |   |   |   |   |   |   |   |   |   | PORÇÕES |  |                   |             |                   |
|--|---------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---------|--|-------------------|-------------|-------------------|
|  | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      | 1º   | 2º                |             |                   |
| Alface   | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      | 1 ½ folhas médias (15g)<br>3 folhas médias (30g)<br>5 folhas médias (50g)                        | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |                   |             |                   |
| 2º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |                   |             |                   |
| Espinafre, escarola  | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      | 1 colher de sopa (25g)<br>1 ½ colheres de sopa (37g)<br>3 colheres de sopa (74g)                 | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |                   |             |                   |
| 2º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |                   |             |                   |
| Agrião, rúcula   | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      | ½ prato de sobremesa(10g)<br>1 prato de sobremesa(20g)<br>1 ½ prato de sobremesa(30g)            | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |                   |             |                   |
| 2º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |                   |             |                   |
| Couve  | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      | 1 colher de sopa cheia(20g)<br>2 colheres de sopa cheias(40g)<br>4 colheres de sopa cheias(80g)  | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |                   |             |                   |
| 2º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |                   |             |                   |
| Repolho  | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      | 1 ½ colheres de sopa(18g)<br>3 colheres de sopa (35g)<br>6 colheres de sopa (70g)                | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |                   |             |                   |
| 2º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |                   |             |                   |
| Couve-flor, brócolis   | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      | 1 ½ colheres de sopa(15g)<br>3 colheres de sopa (30g)<br>6 colheres de sopa (60g)                | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |                   |             |                   |
| 2º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |                   |             |                   |
| Tomate   | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      | 1 ½ fatias médias (23g)<br>3 fatias médias (45g)<br>6 fatias médias (90g)                        | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |                   |             |                   |
| 2º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |                   |             |                   |
| Cenoura  | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      | 1 colher de sopa cheia(12g)<br>2 colheres de sopa cheias(24g)<br>4 colheres de sopa cheias(36g)  | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |                   |             |                   |
| 2º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |                   |             |                   |
| Berinjela  | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      | 1 colher de sopa cheia(25g)<br>2 colheres de sopa cheias(50g)<br>4 colheres de sopa cheias(100g) | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |                   |             |                   |
| 2º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |                   |             |                   |

|  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |
|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|---|-------------------|-------------|-------------------|
| Beterraba  | N | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 1 colher de sopa cheia (16g)<br>2 colheres de sopa cheias(32g)<br>4 colheres de sopa cheias(48g)      | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |
| 2° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |
| Chuchu   | N | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 1 ½ colheres de sopacheias 30g)<br>3 colheres de sopa cheias(60g)<br>5 colheres de sopa cheias (100g) | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |
| 2° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |
| Abóbora  | N | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | ½ colheres de sopa(39g)<br>½ colheres de sopa(65g)<br>4 colheres de sopa(104g)                        | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |
| 2° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |
| Pepino   | N | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 3 fatias médias (10g)<br>6 fatias médias (20g)<br>9 fatias médias (30g)                               | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |
| 2° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |
| Abobrinha  | N | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | ½ colher de sopa rasa(10g)<br>1 colher de sopa rasa(20g)<br>2 colheres de sopa rasas(40g)             | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |
| 2° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |
| Cebola   | N | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 1 fatia média (6g)<br>2 fatias médias (12g)<br>4 fatias médias (24g)                                  | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |
| 2° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |

| MOLHOS E TEMPEROS  | QUANTO VOCÊ CONSOME |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    | PORÇÕES  |                   |             |                   |
|--|---------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|--|-------------------|-------------|-------------------|
|  | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |  | 1°                | 2°          |                   |
| Óleo ou azeite para tempero de salada                                | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | ½ colher de sobremesa(2,5ml)<br>1 fio ou 1 colher desobremesa (5ml)<br>2 fios ou 2 colheres desobremesa (10ml) | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |  |                   |             |                   |
| 2° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |  |                   |             |                   |
| Maionese, molho para salada, patê                                    | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | ½ colher de sobremesa(2,5g)<br>1 colher de sobremesa(5g)<br>2 colheres de sobremesa(10g)                       | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |  |                   |             |                   |
| 2° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |  |                   |             |                   |
| Shoyu  | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 2 colheres de chá (2ml)<br>4 colheres de chá (4ml)<br>8 colheres de chá (8ml)                                  | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |  |                   |             |                   |
| 2° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |  |                   |             |                   |
| Molho vinagrete  | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 1 ½ colheres de sopacheias (45g)<br>3 colheres de sopa cheias(90g)<br>6 colheres de sopa cheias(180g)          | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |  |                   |             |                   |
| 2° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |  |                   |             |                   |
| Catchup, mostarda  | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | ¼ colher de sobremesa(6,3g)<br>½ colher de sobremesa(12,5g)<br>1 colher de sobremesa (25g)                     | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |  |                   |             |                   |
| 2° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |  |                   |             |                   |

|  |                            |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |  |
|--|----------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|---|-------------------|-------------|-------------------|--|
| Sal para tempero de salada   | N                          | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | ½ pitada (0,2g)<br>1 pitada (0,4g)<br>2 pitadas (0,7g)  | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |  |
| 1º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                            |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |  |
| 2º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                            |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |  |
| <b>FRUTAS</b>  | <b>QUANTO VOCÊ CONSUME</b> |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    | <b>PORÇÕES</b>  |                   |             |                   |  |
|  |                            |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   | <b>1º</b>   | <b>2º</b>         |  |
| Laranja e mexerica   | N                          | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | ½ unidade média (90g)<br>1 unidade média (180g)<br>2 unidades médias (360g)                         | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |  |
| 1º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                            |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |  |
| 2º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                            |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |  |
| Banana   | N                          | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | ½ unidade média (43g)<br>1 unidade média (86g)<br>2 unidades médias (172g)                          | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |  |
| 1º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                            |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |  |
| 2º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                            |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |  |
| Maçã e pera  | N                          | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | ½ unidade média (60g)<br>1 unidade média (120g)<br>2 unidades médias (240g)                         | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |  |
| 1º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                            |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |  |
| 2º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                            |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |  |
| Mamão  | N                          | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | ¼ unidade ou ½ fatia (78g)<br>½ unidade ou 1 fatia (155g)<br>1 unidade ou 2 fatias (310g)           | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |  |
| 1º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                            |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |  |
| 2º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                            |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |  |
| Melão e melancia   | N                          | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | ½ fatia pequena (50g)<br>1 fatia pequena (100g)<br>2 fatias pequenas (200g)                         | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |  |
| 1º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                            |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |  |
| 2º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                            |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |  |
| Abacaxi  | N                          | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | ½ fatia média (38g)<br>1 fatia média (75g)<br>2 fatias médias (150g)                                | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |  |
| 1º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                            |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |  |
| 2º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                            |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |  |
| Manga  | N                          | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | ½ unidade (70g)<br>1 unidade (140g)<br>2 unidades (280g)  | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |  |
| 1º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                            |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |  |
| 2º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                            |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |  |
| Abacate  | N                          | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 1 colher de sopa cheia (45g)<br>2 colheres de sopa cheias (90g)<br>4 colheres de sopa cheias (180g) | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |  |
| 1º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                            |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |  |
| 2º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                            |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |  |
| Goiaba (na época)  | N                          | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | ½ unidade média (85g)<br>1 unidade média (170g)<br>2 unidades médias (340g)                         | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |  |
| 1º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                            |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |  |
| 2º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                            |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |  |
| Caqui (na época)   | N                          | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | ½ unidade média (55g)<br>1 unidade média (110g)<br>2 unidades médias (220g)                         | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |  |
| 1º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                            |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |  |
| 2º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                            |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |  |
| Uva (na época)   | N                          | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | ½ cacho pequeno (85g)<br>1 cacho pequeno (170g)<br>2 cachos pequenos (340g)                         | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |  |
| 1º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                            |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |  |
| 2º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                            |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |                   |             |                   |  |

| LANCHES, SNACKS  | QUANTO VOCÊ CONSOME |   |   |   |   |   |   |   |   |   | PORÇÕES |  |                   |             |                   |
|--|---------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---------|--|-------------------|-------------|-------------------|
|  |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   | 1°      |  | 2°                |             |                   |
| Cachorro quente, sanduíche, hambúrguer                               | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      | 1 unidade (125g)<br>2 unidades (250g)<br>3 unidades (375g)   | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |                   |             |                   |
| 2° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |                   |             |                   |
| Salgadinhos (Cheetos, Doritos, Torcida)                              | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      | ½ pacote (20g)<br>1 pacote (40g)<br>1 ½ pacote (60g)   | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |                   |             |                   |
| 2° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |                   |             |                   |
| Pipoca   | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      | 1 saco pequeno (15g)<br>2 sacos pequenos (30g)<br>3 sacos pequenos (45g)                             | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |                   |             |                   |
| 2° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |                   |             |                   |
| Amendoim, castanha Pará, nozes                                       | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      | ½ colher de sopa (11g)<br>1 colher de sopa de amendoim (18g)<br>2 colheres de sopa de amendoim (37g) | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |                   |             |                   |
| 2° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |                   |             |                   |

| BEBIDAS  | QUANTO VOCÊ CONSOME |   |   |   |   |   |   |   |   |   | PORÇÕES |   |                   |             |                   |
|--|---------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---------|---|-------------------|-------------|-------------------|
|  |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   | 1°      |   | 2°                |             |                   |
| Suco industrializado<br>( ) com açúcar<br>( ) sem açúcar             | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      | ½ copo de requeijão(120ml)<br>copo de requeijão(240ml)<br>2 copos de requeijão(480ml)                   | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |   |                   |             |                   |
| 2° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |   |                   |             |                   |
| Suco Natural<br>( ) com açúcar<br>( ) sem açúcar                     | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      | ½ copo de requeijão(120ml)<br>1 copo de requeijão(240ml)<br>2 copos de requeijão(480ml)                 | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |   |                   |             |                   |
| 2° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |   |                   |             |                   |
| Refrigerante<br>( ) normal<br>( ) Light/ Diet                        | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      | ½ copo de requeijão(120ml)<br>1 copo de requeijão(240ml)<br>2 copos de requeijão(480ml)                 | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |   |                   |             |                   |
| 2° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |   |                   |             |                   |
| Bebida a base de soja  | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      | 1 dedo de copo de requeijão (35ml)<br>2 dedos de copo de requeijão (70ml)<br>½ copo de requeijão(120ml) | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |   |                   |             |                   |
| 2° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |   |                   |             |                   |
| Cerveja  | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      | 1 lata (350ml)<br>2 latas (700ml)<br>4 latas (1400ml)   | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |   |                   |             |                   |
| 2° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |   |                   |             |                   |
| Vinho  | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      | ½ taça<br>1 taça<br>2 taças   | ( )<br>( )<br>( ) | P<br>M<br>G | ( )<br>( )<br>( ) |
| 1° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |   |                   |             |                   |
| 2° Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |   |                   |             |                   |
| Caipirinha, destilados   | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      | 2 dedos de copo de requeijão (70ml)<br>½ copo de requeijão(120ml)                                       | ( )<br>( )        | P<br>M      | ( )<br>( )        |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                            |     |   |     |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|----------------------------|-----|---|-----|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 1 copo de requeijão(240ml) | ( ) | G | ( ) |
| 1º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                            |     |   |     |
| 2º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                            |     |   |     |

| DOCES E SOBREMESAS   | QUANTO VOCÊ CONSUME |   |   |   |   |   |   |   |   |   | PORÇÕES |  |     |   |     |   |     |   |     |  |     |   |     |
|--|---------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---------|--|-----|---|-----|---|-----|---|-----|--|-----|---|-----|
|  |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   | 1º      | 2º   |     |   |     |   |     |   |     |  |     |   |     |
| Balas e pirulitos  | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      | 1 bala ou ½ pirulito (5g)                                    | ( ) | P | ( ) | 2 balas ou 1 pirulito (10g)                                   | ( ) | M | ( ) | 4 balas ou 2 pirulitos(20g)                                    | ( ) | G | ( ) |
| 1º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |     |   |     |   |     |   |     |  |     |   |     |
| 2º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |     |   |     |   |     |   |     |  |     |   |     |
| Chantilly, leite de coco, leite condensado                           | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      | 1 colher de sopa (15g)                                       | ( ) | P | ( ) | 3 colheres de sopa (45g)                                      | ( ) | M | ( ) | 5 colheres de sopa (75g)                                       | ( ) | G | ( ) |
| 1º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |     |   |     |   |     |   |     |  |     |   |     |
| 2º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |     |   |     |   |     |   |     |  |     |   |     |
| Chocolate, bombom  | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      | 1 bombom ou ½ unidade pequena (16g)                          | ( ) | P | ( ) | 1 ½ bombons ou 1 unidade pequena (32g)                        | ( ) | M | ( ) | 3 bombons ou 2 unidades pequenas (64g)                         | ( ) | G | ( ) |
| 1º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |     |   |     |   |     |   |     |  |     |   |     |
| 2º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |     |   |     |   |     |   |     |  |     |   |     |
| Doce de frutas   | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      | ½ colher de sopa cheia(22g)                                  | ( ) | P | ( ) | 1 colher de sopa cheia(44g)                                   | ( ) | M | ( ) | 2 colheres de sopa cheias(88g)                                 | ( ) | G | ( ) |
| 1º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |     |   |     |   |     |   |     |  |     |   |     |
| 2º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |     |   |     |   |     |   |     |  |     |   |     |
| Gelatina   | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      | 2 colheres de sopa cheias(50g)                               | ( ) | P | ( ) | 3 colheres de sopa cheias(75g)                                | ( ) | M | ( ) | 6 colheres de sopa cheias(150g)                                | ( ) | G | ( ) |
| 1º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |     |   |     |   |     |   |     |  |     |   |     |
| 2º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |     |   |     |   |     |   |     |  |     |   |     |
| Doces de confeitaria (tortas, pudins, mousses)                       | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      | 2 colheres de sopa cheiasde mousse ou ½ fatia de torta (50g) | ( ) | P | ( ) | 4 colheres de sopa cheiasde mousse ou 1 fatia de torta (100g) | ( ) | M | ( ) | 8 colheres de sopa cheiasde mousse ou 2 fatias de torta (200g) | ( ) | G | ( ) |
| 1º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |     |   |     |   |     |   |     |  |     |   |     |
| 2º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |     |   |     |   |     |   |     |  |     |   |     |
| Sorvete  | N                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10      | 1 ½ colheres de sopacheias (75g)                             | ( ) | P | ( ) | 3 colheres de sopa cheias(150g)                               | ( ) | M | ( ) | 6 colheres de sopa cheias(300g)                                | ( ) | G | ( ) |
| 1º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |     |   |     |   |     |   |     |  |     |   |     |
| 2º Frequência: ( ) diariamente ( ) semanalmente ( ) mensal ( ) anual |                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |  |     |   |     |   |     |   |     |  |     |   |     |