

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS
Mauro Célio Ribeiro Silva

**Suplemento Alimentar para pacientes em tratamento de Carcinoma de Células
Escamosas de Cabeça e Pescoço**

Montes Claros – Minas Gerais

2023

Mauro Célio Ribeiro Silva

**Suplemento Alimentar para pacientes em tratamento de Carcinoma de Células
Escamosas de Cabeça e Pescoço**

Exame de Qualificação (para Mestrado Acadêmico ou Doutorado), Dissertação (para Mestrado Acadêmico) ou Tese (para Doutorado) apresentado(a) ao Programa de Pós-graduação em Ciências em Saúde (PPGCS) da Universidade Estadual de Montes Claros (Unimontes), como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre ou Doutor(a) em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Ciências da Saúde

Orientador(a): Dr(a). André Luiz Sena Guimarães

Coorientador (a): Dr(a). Audrey Handyara Bicalho

Montes Claros – Minas Gerais

2023

RESUMO

O câncer constitui um grupo heterogêneo de doenças, caracterizado pelo crescimento celular anormal, é responsável pelas principais causas de mortes e diminuição da taxa de sobrevivência de pacientes em todo mundo. O carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (HNSCC) da mucosa está entre os tipos de cânceres com maior incidência e interfere diretamente na qualidade de vida do paciente. Diante disso, terapias complementares capazes de auxiliar no tratamento do câncer como o uso de compostos bioativos, a exemplo do ácido gálico tem ganhado destaque na literatura devido apresentar propriedades anti-inflamatórias, antibacterianas, antivirais e apoptose celular. O tratamento convencional inclui o uso de radioterapia, quimioterapia e cirurgia que proporcionam maior sobrevivência aos pacientes. No entanto, problemas funcionais relacionados à nutrição como boca seca, disfagia, alterações no paladar são um desafio para os pacientes com câncer de cabeça e pescoço (CCP) por impactar diretamente na ingestão adequada de nutrientes. Assim, o objetivo desse estudo será desenvolver um suplemento nutricional com o ácido gálico para pacientes com CCP e apresentar os achados dos principais efeitos do composto bioativo através de marcadores inflamatórios, nutricionais e biomoleculares associados ao câncer e suas comorbidades.

Palavras-chave: Neoplasias de Células Escamosas. Suplementos Nutricionais. Ácido Gálico. Compostos Fitoquímicos

1 INTRODUÇÃO

Câncer constitui um grupo heterogêneo de doenças, caracterizado pelo crescimento celular anormal, progressivo e mutações genéticas. Embora não haja uma total compreensão das causas da doença, inúmeros agentes são reconhecidos como cancerígenos, incluindo os químicos (tabaco); biológicos (vírus) e genéticos (hereditários) (1). O câncer é responsável pelas principais causas de mortes e diminuição da taxa de sobrevivência de pacientes em todo mundo. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2019, o câncer ocupa a primeira ou segunda causa de mortes em 112 dos 183 países pesquisados (2).

Dentre os tipos de cânceres com maior incidência destaca-se o carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (HNSCC) da mucosa. O HNSCC interfere diretamente na qualidade de vida do paciente e atinge com maior frequência a cavidade oral e demais locais como a orofaringe, hipofaringe e laringe (3, 4). A alta taxa de mortalidade para pacientes com tumor de cabeça e pescoço se deve à capacidade de disseminar e metastatizar por meio de linfonodos locais através da via linfática (5).

A terapia convencional para o tratamento de câncer de cabeça e pescoço (CCP), incluindo os tumores da cavidade oral é feito por meio de intervenção cirúrgica, seguido por radioterapia e quimioterapia de acordo com o diagnóstico da patologia. No entanto, apesar dos avanços terapêuticos e inovações de técnicas cirúrgicas reconstrutivas para o tratamento do câncer, a expectativa de vida dos pacientes com diagnóstico avançado ainda permanece baixa e aumento significativo nas taxas de recidivas locais (6, 7).

Diante da complexidade, associado ao número progressivo de novos diagnósticos do CCP, é indispensável estratégias eficazes para a sobrevivência dos pacientes. Portanto, foi necessário discutir diretrizes de práticas clínicas para manejo adequado dos carcinomas de células escamosas da cavidade oral (SCCOC) e orofaringe (SCCOP), os mais comuns entre o CCP. A causa principal do tumor SCCOC está associada ao uso do tabaco e bebidas alcoólicas, enquanto no SCCOP é devido às infecções do papilomavírus humano (HPV) (8, 9).

O diagnóstico precoce e o tratamento correto auxiliam na melhoria da sobrevivência de pacientes oncológicos, porém, não são suficientes. Intervenções e terapias complementares fazem parte da rotina de estudos, a fim de contemplar, de forma mais abrangente, medidas de tratamento e prevenção do câncer. Pesquisas experimentais focadas em alimentos de origem vegetal despertam cada vez mais interesse devido apresentarem diversas fontes de compostos bioativos com efeitos antioxidantes, anti-inflamatórias e anticancerígenas (10).

Estudos em diferentes países do mundo fornecem inúmeros dados sugerindo que o consumo adequado de alimentos de origem vegetal (frutas, verduras e legumes) está associado ao menor risco de desenvolver o HNSCC (11). Alimentos *in natura* e minimamente processados tais como, frutas, verduras cruas, vegetais, raízes, sementes e tubérculos, desempenham funções protetoras contra o CCP devido aos seus compostos bioativos e moduladores (12). Por outro lado, a baixa ingestão de alimentos de origem vegetal está associada ao risco aumentado de desenvolver câncer oral (13).

Os compostos bioativos são definidos como suplementos ou substâncias constituintes da alimentação tradicional e que trazem benefícios à saúde humana, e não fazem parte dos nutrientes básicos da dieta como as vitaminas, minerais, proteínas e gorduras (14). Os principais compostos bioativos são os fitoquímicos, encontrados em uma grande variedade de alimentos de origem vegetal, plantas medicinais e algas, são capazes de modular diversos mecanismos biológicos, possuem efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios e diminuição do risco de doenças (15).

Assim como há um avanço contínuo na busca por terapias mais eficazes no tratamento do câncer, é crescente as pesquisas que utilizam princípios ativos extraídos de plantas medicinais e vegetais da dieta (16). Estudos com ênfase em compostos extraídos de vegetais, como o ácido gálico (GA) desperta particular interesse da comunidade acadêmica devido apresentar atividade antitumoral e efeitos colaterais leves (17). O AG possui propriedades farmacológicas e biomoleculares com ação apoptóticas em diversos tipos de cânceres, a exemplo do câncer da cavidade oral, cervical, pulmonar e próstata (18, 19).

Compreender os mecanismos farmacocinéticos e biológicos envolvidos na atividade antitumoral, pode levar a investir mais em terapias complementares capazes de auxiliar no tratamento do câncer. Diante disso, o potencial papel do ácido gálico na modulação positiva da atividade de células cancerígenas tem ganhado destaque na literatura. Diversas pesquisas sugerem que o ácido gálico apresenta propriedades anti-inflamatórias, antibacterianas, antivirais por meio de apoptose celular (20, 21).

Nesse sentido, esse estudo apresenta o seguinte problema: o uso de um suplemento alimentar com adição de ácido gálico é capaz de modular células escamosas em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, de modo a influenciar aspectos morfológicos, moleculares e nutricionais, e desse modo, contribuir para aumento da taxa de sobrevida desses pacientes? Para responder a esse questionamento aventamos a hipótese de que o ácido Gálico modula positivamente aspectos morfológicos, moleculares e bioquímicos de células escamosas tumorais em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Assim, o nosso objetivo é

desenvolver um suplemento alimentar com considerável aceitação e com alto valor nutricional, a base de farinha de origem vegetal acrescida de ácido gálico, cujos macronutrientes sejam similares a um suplemento nutricional comercial para pacientes oncológicos, para auxiliar na nutrição e minimizar o estresse oxidativo relacionado à pacientes em tratamento de câncer de cabeça e pescoço atendidos em um hospital do norte de Minas Gerais.

2 JUSTIFICATIVA

Embora os avanços e aperfeiçoamentos constantes quanto a eficácia nos tratamentos convencionais de câncer oral, os efeitos colaterais incluindo mucosite, xerostomia, perda de apetite e paladar, náuseas comprometem diretamente a qualidade de vida dos pacientes (22). Os problemas funcionais relacionados à nutrição como boca seca, disfagia, alterações no paladar são um desafio para os pacientes com CCP por impactar diretamente na ingestão adequada de nutrientes e evitar desnutrição e risco de caquexia (23).

Nesse contexto, o presente estudo levanta a seguinte questão norteadora: a) o uso de um suplemento alimentar com adição de ácido gálico é capaz de modular células escamosas em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, de modo a influenciar aspectos morfológicos, moleculares e nutricionais, e deste modo, contribuir para aumento da taxa de sobrevida desses pacientes? Nossa hipótese é que o ácido Gálico modula positivamente aspectos morfológicos, moleculares e bioquímicos de células escamosas tumorais em pacientes com câncer de cabeça e pescoço.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Desenvolver um suplemento alimentar com considerável aceitação e com alto valor nutricional, a base de farinha de origem vegetal e de ácido gálico, cujos macronutrientes sejam similares a um suplemento nutricional comercial para pacientes oncológicos, para

auxiliar na nutrição e minimizar o estresse oxidativo relacionado à pacientes em tratamento de câncer de cabeça e pescoço atendidos em um hospital do norte de Minas Gerais.

3.2 Objetivos específicos

- Produzir um suplemento alimentar a base de farinha de um vegetal desidratado e ácido gálico e avaliar de seu impacto na recuperação do estado nutricional e sobrevida de pacientes com câncer de cabeça e pescoço.
- Avaliar o estado nutricional e o consumo alimentar de pacientes em tratamento de câncer em um hospital do norte de Minas Gerais.
- Avaliar o efeito modulador da administração do suplemento alimentar a base de farinha de bagaço de um vegetal desidratado e ácido gálico em marcadores nutricionais, metabólicos, inflamatórios e biomoleculares dos pacientes em tratamento oncológico.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Desenvolvimento do suplemento alimentar

A etapa de produção do suplemento será realizada atendendo à legislação sanitária federal brasileira em relação às boas práticas de fabricação (RDC N° 275) e em relação à nova regulamentação de suplementos alimentares (RDC N° 243) (24, 25).

Definido como um produto em pó para consumo oral, com nutrientes antioxidantes presentes na farinha de vegetais e compostos bioativos (ácido gálico), as quantidades de cada ingrediente do novo suplemento serão determinadas de modo a alcançar similaridade em macronutrientes ao suplemento alimentar comercial para paciente oncológicos disponível no mercado, especificamente 25% de proteínas, 54% de carboidratos e 21% de lipídeos.

A avaliação de sua estabilidade físico-química, microbiológica e sensorial será realizada no primeiro dia da elaboração do produto e nos intervalos de 15, 30, 60 e 90 dias de estocagem, respectivamente.

Estabilidade Físico-Química: será avaliada através da determinação de pH e acidez em amostras coletadas ao acaso e homogeneizadas previamente.

Estabilidade Microbiológica: as análises de coliformes totais, bolores e leveduras para avaliar sua estabilidade serão realizados paralelamente à avaliação físico-química e sensorial, em amostras coletadas ao acaso.

Estabilidade Sensorial: a ocorrência de alterações no sabor, aroma, aparência e textura do suplemento durante o período de armazenamento serão determinados pela avaliação sensorial. As amostras serão escolhidas ao acaso, homogeneizadas e degustadas pelos responsáveis pela pesquisa nos intervalos de tempo de armazenamento determinados para as análises de estabilidade.

A aceitação desse suplemento será verificada em testes específicos com públicos de estudantes adultos que participarão do projeto. Através da análise sensorial (testes de aceitação, ideal de doçura e intenção de compra) serão escolhidas as formulações mais adequadas.

Análises biomoleculares e ensaio biológico: a fim de avaliar o impacto deste suplemento na desnutrição, será realizado um pequeno ensaio utilizando animais de laboratório (camundongos). Para tanto, estes serão divididos em quatro grupos: nutridos, desnutridos, nutridos que receberão o suplemento e desnutridos que receberão o suplemento. Após o período de teste (aproximadamente 60 dias), os animais serão sacrificados e serão realizadas análises do peso, análises bioquímicas e também análises biomoleculares (real-time PCR) a fim de avaliar a expressão de genes ligados a desnutrição e ao estresse oxidativo e o mecanismo de ação deste suplemento. Esta etapa será realizada em parceria com o Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Montes Claros (Unimontes).

3.2 Critérios de inclusão

Serão incluídos na pesquisa os pacientes com idade superior a 20 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico e em tratamento de câncer de cabeça e pescoço no hospital do presente estudo. Além disso, aqueles que tiverem sua participação autorizada, de forma voluntária, mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE e que estiverem presentes nos dias determinados para coleta de dado, avaliação nutricional.

3.3 Critérios de exclusão

Serão excluídos da pesquisa os pacientes que abandonarem o tratamento contra o câncer ou não seguir as orientações sobre o uso do suplemento alimentar; pacientes com alergias ou intolerância a algum dos ingredientes da fórmula; diabéticos; em uso de sondas de alimentação, pacientes oncológicos com neoplasias em outros segmentos anatômicos que não de cabeça e pescoço ou que, por algum motivo, não tenham sido identificados pelos pesquisadores e aqueles que se recusarem a participar ou não tendo o TCLE assinado.

3.4 Avaliação do Estado Nutricional dos pacientes

Pretende-se avaliar pacientes com câncer de cabeça e pescoço de uma instituição hospitalar filantrópica da cidade de Montes Claros-MG. A coleta de dados será realizada no início do estudo (triagem) e após 45 e 90 dias de suplementação.

Para a avaliação do consumo alimentar será utilizada metodologia retrospectiva, com aplicação pelo entrevistador do recordatório de 24 horas. O paciente irá descrever todos os alimentos e bebidas ingeridos no período prévio de 24 horas. Após, todos os alimentos e bebidas consumidos serão classificados de acordo com o sistema recomendado pelo guia alimentar para a população brasileira, que considera quatro categorias de alimentos, definidas de acordo com o tipo de processamento empregado na sua produção (26). Essa classificação inclui quatro grupos: (1) alimentos in natura ou minimamente processados, que são alimentos naturais (partes comestíveis de plantas ou animais após separação da natureza), ou alimentos naturais alterados por métodos como congelamento, pasteurização, fermentação, moagem e outros métodos que não incluam a adição de substâncias como sal, açúcar e/ou óleos ou gorduras (por exemplo, frutas ou legumes frescos, secos ou congelados; grãos, farinhas e massas; leite pasteurizado ou puro, iogurte natural, leite fresco ou congelado carne); (2) ingredientes culinários processados, que são substâncias obtidas diretamente de alimentos do grupo 1 ou da natureza por meio de processos que incluem prensagem, refino, moagem, moagem e secagem, e são consumidos em combinação com alimentos do grupo 1 em pratos preparados na hora (por exemplo, açúcar de mesa, óleos, manteiga e sal); (3) alimentos processados, que são produtos elaborados a partir da combinação de substâncias do grupo 2 (ex: sal, açúcar, óleos e gorduras) com alimentos do grupo 1 (ex: hortaliças em salmoura, queijos, pães simples, frutas em calda e conservas de peixe); e (4) alimentos ultraprocessados, que são formulações de alimentos e bebidas feitas de sal, açúcar, gorduras e outras substâncias derivadas de alimentos, mas não comumente utilizadas como ingredientes culinários (como proteínas isoladas, óleos hidrogenados e amidos modificados) e aditivos

destinados a tornar o produto final palatável ou mais apelativo (tais como aromatizantes, corantes, edulcorantes e emulsionantes) (por exemplo, refrigerantes, snacks doces ou salgados embalados, confeitaria; pães e brioques embalados; produtos cárneos reconstituídos e pré-preparados pratos congelados ou estáveis na prateleira).

O total do percentual relativo de calorias dos itens alimentares pertencentes a cada grupo será distribuído para cada um deles, obtendo assim a participação energética diária relativa dos grupos de alimentos segundo o grau de processamento, para análise da associação entre o consumo de cada um dos grupos de alimentos e as características sociodemográficas, variáveis antropométricas, bioquímicas e biomoleculares.

3.5 Avaliação da aceitação da alimentação, preferências e aversões alimentares durante o tratamento oncológico

A análise documental e a entrevista referente aos fatores que interferem na aceitação da alimentação será composto pelo prontuário médico e indagação dos sintomas que interferem no consumo alimentar, dificuldade de mastigação e deglutição, uso de via auxiliar de alimentação, alteração de consistência dos alimentos e presença de sintomas gastrointestinais com comprometimento nutricional, como diarreia, constipação, náusea, vômito, hipóxia, mucosite, xerostomia e disgeusia.

Para avaliação das preferências e aversões alimentares os participantes responderão a entrevista composta pelas seguintes questões: "Você sentiu alguma alteração no paladar desde o início da radioterapia/quimioterapia?"; "Você sentiu gosto estranho na boca, aversão ou preferência por determinado alimento que não existia antes do início da radioterapia/quimioterapia?" Para a análise dos dados textuais coletados na entrevista será utilizado o *software* IRAMUTEQ (*R Interface for Multidimensional Analysis of Texts and Questionnaires*) versão 0.7 alpha 2, com análise de similaridade e nuvem de palavras (27).

3.6 Avaliação antropométrica

Os pacientes serão pesados utilizando-se balança mecânica, com capacidade de 150 kg e sensibilidade de 100g, seguindo as técnicas descritas por Jelliffe (28). A altura real será determinada utilizando-se um antropômetro vertical milimetrado, com

escala de 1,0 cm e subdivisão em milímetros (29), estando os indivíduos em pé, em posição firme, com os braços relaxados e cabeça no plano horizontal (28).

O Índice de Massa Corporal (IMC) será calculado como o peso corporal dividido pela altura ao quadrado (Kg/m^2) e classificados de acordo com os valores de corte propostos pela Organização Mundial de Saúde (30).

A circunferência do braço (CB) será mensurada no ponto médio entre o processo acrômio da escápula e o processo olécrano e o resultado obtido será classificado de acordo com os valores de referência preconizados por Frisancho, 1981 (31).

A prega cutânea tricipital (PCT) será mensurada no mesmo ponto médio utilizado para a circunferência do braço, separando levemente a prega do braço não-dominante, desprendendo-a do tecido muscular e aplicando o calibrador formando um ângulo reto. O braço deverá estar relaxado e solto ao longo do corpo. Sua medida isolada será comparada ao padrão de referência de Frisancho, 1981 (23).

A partir dos valores da CB e da PCT será avaliada a reserva de tecido muscular por meio da Circunferência Muscular do Braço (CMB) (sem correção da área óssea) e da Área Muscular do Braço (AMBc), corrigindo a área óssea. Os resultados serão avaliados com base padrão de referência de Frisancho, 1990 (32).

Força de preensão manual (FPM)

A força de preensão manual (FPM) será medida a partir da mão dominante usando o dinamômetro digital (Modelo EH101, Camry®, China). Para a avaliação, os pacientes deverão estar confortavelmente sentados, posicionado com o ombro levemente aduzido, cotovelo flexionado a 90° e antebraço e punho em posição neutra. Os pacientes serão instruídos a realizar três compressões máximas, com breves pausas entre as medidas. Será calculado o valor médio (33).

A posição para a avaliação da força de preensão manual que a ASHT recomenda é que o avaliado deva estar confortavelmente sentado, posicionado com o ombro levemente aduzido, o cotovelo fletido a 90° , o antebraço em posição neutra e, por fim, a posição do punho pode variar de 0° a 30° de extensão (34). Os resultados foram comparados aos valores de referência preditos em indivíduos saudáveis, pareados por idade e sexo (33).

Informações sociodemográficas e de estilo de vida dos participantes serão obtidas de seus prontuários. Informações relacionadas a desfechos clínicos, como metástase, complicações clínicas.

3.7 Avaliação bioquímica/ análise sorológica

A avaliação bioquímica complementar as informações obtidas através de procedimentos de avaliação clínica, dietética e antropométricos, permitindo detectar deficiências nutricionais subclínicas. Serão realizados os seguintes exames: hemograma completo, proteína total, albumina, pré-albumina, colesterol total (TC) e frações, glicemia em jejum, hemoglobina glicada, triglicérides (TG) e proteína C-reativa (PCR).

3.8 Protocolo de intervenção nutricional.

Os pacientes receberão o suplemento alimentar desenvolvidos por nutricionistas para consumo diário. Esses mesmos profissionais ficarão responsáveis pelas orientações sobre o processo de preparação do suplemento, bem como a frequências, os horários e a quantidade diária a ser consumida. Os pacientes iniciarão com a suplementação após a avaliação do estado nutricional até (mínimo) 30 a 40 dias de intervenção.

3.9 Aspectos éticos

O protocolo de pesquisa será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Unimontes através da Plataforma Brasil. O consentimento livre e esclarecido será obtido de todos os participantes e de seus responsáveis, quando houver impedimento da compreensão deles para a pesquisa.

O presente estudo seguirá os preceitos nacionais e internacionais que regem o desenvolvimento de pesquisa em humanos e animais. Será ainda submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo animais da Universidade Estadual de Montes Claros.

3.10 Análises estatísticas

Os dados obtidos serão analisados quanto ao perfil de distribuição pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Os dados que apresentarem distribuição normal serão analisados por média e desvio padrão (teste T-Student ou ANOVA). Os dados que não apresentarem distribuição normal serão analisados por mediana e percentis (Mann- Whitney ou Kruskal-Wallis). O nível de significância será de 5% ($p < 0,05$).

4 CRONOGRAMA DE ATIVIDADES

Ano I – 2023

Atividades/Mês	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Levantamento Bibliográfico									X	X	X	X
Aquisição de material										X	X	
Realização da pesquisa											X	X

Ano II – 2024

Atividades/Mês	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Realização da pesquisa	X	X										
Análise de dados	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Organização dos dados							X	X	X	X	X	X

Ano III – 2025

Atividades/Mês	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Análises Laboratoriais	X	X	X	X	X	X						
Análise estatística dos resultados						X	X	X	X	X	X	X

Ano IV – 2026

Atividades/Mês	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Revisão e redação científica	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Defesa da tese												X

5 ORÇAMENTO

Discriminação	Quantidade	Valor Unitário	Valor Total
Materiais para preparação do suplemento e consumo	40	70,00	2.800,00
Ácido gálico	6	366,00	2.200,00
Total: R\$			5.000,00

6 REFERÊNCIAS

1. Society ACJJCHI. Cancer facts & figures 2017. 2012;16:366-7.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49.
3. Busso-Lopes AF, Neves LX, Camara GA, Granato DC, Pretti MAM, Heberle H, et al. Connecting multiple microenvironment proteomes uncovers the biology in head and neck cancer. *Nat Commun*. 2022;13(1):6725.
4. de Abreu PM, Co ACG, Azevedo PL, do Valle IB, de Oliveira KG, Gouvea SA, et al. Frequency of HPV in oral cavity squamous cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2018;18(1):324.
5. Vidotto A, Polachini GM, de Paula-Silva M, Oliani SM, Henrique T, Lopez RVM, et al. Differentially expressed proteins in positive versus negative HNSCC lymph nodes. *BMC Med Genomics*. 2018;11(1):73.
6. Katsoulakis E, Leeman JE, Lok BH, Shi W, Zhang Z, Tsai JC, et al. Long-term outcomes in oral cavity squamous cell carcinoma with adjuvant and salvage radiotherapy after surgery. *Laryngoscope*. 2018;128(11):2539-45.
7. Tam S, Araslanova R, Low TH, Warner A, Yoo J, Fung K, et al. Estimating Survival After Salvage Surgery for Recurrent Oral Cavity Cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;143(7):685-90.
8. Koyfman SA, Ismaila N, Crook D, D'Cruz A, Rodriguez CP, Sher DJ, et al. Management of the Neck in Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity and Oropharynx: ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2019;37(20):1753-74.
9. Gislón LC, Curado MP, Lopez RVM, de Oliveira JC, Vasconcelos de Podesta JR, Ventrón von Zeidler S, et al. Risk factors associated with head and neck cancer in former smokers: A Brazilian multicentric study. *Cancer Epidemiol*. 2022;78:102143.
10. Nosrati N, Bakovic M, Paliyath G. Molecular Mechanisms and Pathways as Targets for Cancer Prevention and Progression with Dietary Compounds. *Int J Mol Sci*. 2017;18(10).
11. Miranda-Galvis M, Loveless R, Kowalski LP, Teng Y. Impacts of Environmental Factors on Head and Neck Cancer Pathogenesis and Progression. *Cells*. 2021;10(2).
12. Galvao De Podesta OP, Peres SV, Salaroli LB, Cattafesta M, De Podesta JRV, von Zeidler SLV, et al. Consumption of minimally processed foods as protective factors in the genesis of squamous cell carcinoma of the head and neck in Brazil. *PLoS One*. 2019;14(7):e0220067.
13. Rodriguez-Molinero J, Miguelanez-Medran BDC, Puente-Gutierrez C, Delgado-Somolinos E, Martín Carreras-Presas C, Fernandez-Farhall J, et al. Association between Oral Cancer and Diet: An Update. *Nutrients*. 2021;13(4).

14. Lupton JR, Atkinson SA, Chang N, Fraga CG, Levy J, Messina M, et al. Exploring the benefits and challenges of establishing a DRI-like process for bioactives. *Eur J Nutr.* 2014;53 Suppl 1(Suppl 1):1-9.
15. Martín Ortega AM, Segura Campos MR. Bioactive Compounds as Therapeutic Alternatives. *Bioactive Compounds* 2019. p. 247-64.
16. Zhang T, Ma L, Wu P, Li W, Li T, Gu R, et al. Gallic acid has anticancer activity and enhances the anticancer effects of cisplatin in non-small cell lung cancer A549 cells via the JAK/STAT3 signaling pathway. *Oncol Rep.* 2019;41(3):1779-88.
17. Chang YJ, Hsu SL, Liu YT, Lin YH, Lin MH, Huang SJ, et al. Gallic acid induces necroptosis via TNF-alpha signaling pathway in activated hepatic stellate cells. *PLoS One.* 2015;10(3):e0120713.
18. Wang R, Ma L, Weng D, Yao J, Liu X, Jin F. Gallic acid induces apoptosis and enhances the anticancer effects of cisplatin in human small cell lung cancer H446 cell line via the ROS-dependent mitochondrial apoptotic pathway. *Oncol Rep.* 2016;35(5):3075-83.
19. He Z, Chen AY, Rojanasakul Y, Rankin GO, Chen YC. Gallic acid, a phenolic compound, exerts anti-angiogenic effects via the PTEN/AKT/HIF-1alpha/VEGF signaling pathway in ovarian cancer cells. *Oncol Rep.* 2016;35(1):291-7.
20. Jiang Y, Pei J, Zheng Y, Miao YJ, Duan BZ, Huang LF. Gallic Acid: A Potential Anti-Cancer Agent. *Chin J Integr Med.* 2022;28(7):661-71.
21. Patra S, Panda PK, Naik PP, Panigrahi DP, Praharaj PP, Bhol CS, et al. Terminalia bellirica extract induces anticancer activity through modulation of apoptosis and autophagy in oral squamous cell carcinoma. *Food Chem Toxicol.* 2020;136:111073.
22. Kosgallana S, Jayasekara P, Abeysinghe P, Lalloo R. Oral health related quality of life of oral cancer patients treated with radiotherapy alone or with chemotherapy in a tertiary referral centre in Sri Lanka. *BMC Oral Health.* 2023;23(1):162.
23. Cohen EE, LaMonte SJ, Erb NL, Beckman KL, Sadeghi N, Hutcheson KA, et al. American Cancer Society Head and Neck Cancer Survivorship Care Guideline. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(3):203-39.
24. <Resolução RDC nº 275, de 21 de outubro de 2002.pdf>.
25. <RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA RDC Nº 243, DE 26 DE JULHO DE 2018.pdf>.
26. <Brasil. Guia alimentar para a população brasileira, Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. 2. ed., 1. reimpr. Brasília; Ministério da Saúde, 2014. 156 p. il..pdf>.
27. Hinkelmann JV, Possa LO, de Oliveira CA, Faria BS, Hermsdorff HHM, Rosa COB. Food preferences and aversions of patients undergoing chemotherapy, radiotherapy and/or hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Nutr ESPEN.* 2021;44:331-6.

28. Jelliffe DB. The assessment of the nutritional status of the community (with special reference to field surveys in developing regions of the world). Monogr Ser World Health Organ. 1966;53:3-271.
29. Geissler CA, Miller DS, Shah M. The daily metabolic rate of the post-obese and the lean. Am J Clin Nutr. 1987;45(5):914-20.
30. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:i-xii, 1-253.
31. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. Am J Clin Nutr. 1981;34(11):2540-5.
32. Frisancho AR. Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status. American Journal of Physical Anthropology. 1990.
33. <Novaes RD, Miranda AS de, Silva J de O, Tavares BVF, Dourado VZ. Equações de referência para a predição da força de preensão manual em brasileiros de meia idade e idosos. Fisioter Pesqui 2009;16;217–22..pdf>.
34. Norman K, Stobaus N, Gonzalez MC, Schulzke JD, Pirlich M. Hand grip strength: outcome predictor and marker of nutritional status. Clin Nutr. 2011;30(2):135-42.