UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS CIRÚRGICAS

ESTADO NUTRICIONAL E INFLAMATÓRIO EM PACIENTES COM TUMORES DO TRATO GASTROINTESTINAL SUBMETIDOS À RESSECÇÃO CIRÚRGICA

ANA VALÉRIA GONÇALVES FRUCHTENICHT

ORIENTADOR: PROF. CARLOS ROBERTO GALIA, MD

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS CIRÚRGICAS

ESTADO NUTRICIONAL E INFLAMATÓRIO EM PACIENTES COM TUMORES DO TRATO GASTROINTESTINAL SUBMETIDOS À RESSECÇÃO CIRÚRGICA

ANA VALÉRIA GONÇALVES FRUCHTENICHT

ORIENTADOR: PROF. CARLOS ROBERTO GALIA, MD

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

2017

CIP - Catalogação na Publicação

Fruchtenicht, Ana Valéria Gonçalves
Estado nutricional e inflamatório em pacientes com tumores do trato gastrointestinal submetidos à ressecção cirúrgica / Ana Valéria Gonçalves Fruchtenicht. -- 2017.
90 f.

Orientador: Carlos Roberto Galia.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Porto Alegre, BR-RS, 2017.

1. câncer. 2. câncer gastrointestinal. 3. estado nutricional. 4. estado inflamatório. 5. mortalidade. I. Galia, Carlos Roberto, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Dedico este trabalho a todos os pacientes com câncer, fonte de inspiração, motivação e lições de vida.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus por todas as bênçãos que recebi em toda a minha vida, e por ter me dado sempre forças para alcançar todos os meus objetivos.

Aos meus pais e maiores exemplos que possuo, Gustavo e Sandra, por todo o amor e dedicação, sendo os principais responsáveis por todas as minhas conquistas.

Aos meus irmãos, Ana Carolina e Gabriel, por serem os melhores presentes que a vida poderia me dar.

Aos meus avós, Jaci e Salete, por ser meu porto seguro e sempre me apoiarem ao longo dessa caminhada. À minha avó Imelda, que mesmo de longe, continua olhando por mim, abençoando a minha vida e iluminando meus passos (saudades eternas).

Ao meu amor, Juliano, por todo o amor, paciência, dedicação e apoio ao longo desses anos. Também à sua família, por terem me acolhido como uma filha.

À minha querida amiga Lidiane, amiga de tantos anos, com quem tive a honra de partilhar quase todos os momentos da minha vida, bem como minhas conquistas.

Às minhas amigas de graduação Aline e Audrey, que se tornaram irmãs e companheiras, e que mesmo após o fim dessa jornada, continuaram presentes em minha vida.

Às nutricionistas do grupo de pesquisa SSORG, Aline, Geórgia, Taiane e Pâmela, por todo o apoio, ensinamentos, companheirismo e principalmente, amizade.

Ao meu mestre, Profº. Drº. Luis Fernando Moreira, que me deu a oportunidade de aprender sobre pesquisa, e a quem tenho como exemplo de vida e de passos a serem trilhados.

Ao meu orientador Profº. Drº. Carlos Roberto Galia, por todo o suporte e acolhimento.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), pela educação de excelência prestada e ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pela oportunidade de realizar um trabalho ao lado de grandes e excelentes profissionais.

A todos vocês, meus mais sinceros agradecimentos. É gratificante ter pessoas como vocês em minha vida.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA 10

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA 12

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 26

HIPÓTESES 32

OBJETIVOS 33

ARTIGO 34

MANUSCRIPT 60

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 84

ABREVIAÇÕES

ASG	Avaliação Subjetiva Global
ASG-PPP	Avaliação Subjetiva Global Produzida pelo Paciente
BIA	Bioimpedância
GPS	Escore Prognóstico de Glasgow
IARC	International Agency of Research in Cancer
IL	Interleucina
IMC	Índice de Massa Corporal
INCA	Instituto Nacional do Câncer
INI	Índice Inflamatório Nutricional
mGPS	Escore Prognóstico de Glasgow Modificado
MNA	Mini Nutritional Assessment
mPINI	Índice Prognóstico Inflamatório e Nutricional Modificado
mPNI	Índice de Prognóstico Nutricional de Onodera
MUST	Malnutrition Universal Screening Tool
NLR	Proporção de Neutrófilos e Linfócitos
NRI	Nutritional Risk Index
NRS	Nutritional Risk Screening
PA	Peso Atual
PCR	Proteína C-reativa
PINI	Índice Prognóstico Inflamatório e Nutricional
PNI	Índice de Prognóstico Nutricional
PU	Peso Usual
TGI	Trato Gastrointestinal
TGII	Trato Gastrointestinal Inferior
TGIS	Trato Gastrointestinal Superior
TNF	Fator de Necrose Tumoral
WHO	World Health Organization
%PP	Percentual de Perda de Peso

LISTA DE TABELAS

ARTIGO

Tabela 1 – Caracterização da amostra.

Tabela 2 – Comparação entre métodos de avaliação nutricional e marcadores inflamatórios conforme localização do tumor.

Tabela 3 – Associação da ASG-PPP com os marcadores inflamatórios.

Tabela 4 – Associação com o óbito.

Tabela 5 – Análise multivariada através do modelo de Regressão de Poisson para avaliar fatores independentemente associados ao óbito.

LISTA DE FIGURAS E ANEXOS

ARTIGO

Figura 1 – Associação entre marcadores inflamatórios e o percentual de perda de peso.
Figura 2 – Comparação dos valores de NLR referentes ao óbito.

Anexo 1 – Avaliação Subjetiva Global Produzida Pelo Paciente (ASG-PPP).
Anexo 2 – Classificação do estado nutricional segundo o IMC para adultos.
Anexo 3 – Classificação do estado nutricional segundo o IMC para idosos.

INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

Em todo o mundo, o câncer tem sido considerado como um dos principais problemas de saúde pública. Segundo relatórios recentes da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC/WHO), o impacto do câncer mais que dobrou nos últimos 30 anos, e espera-se que nas próximas décadas, esse impacto corresponda á pelo menos 80% dos mais de 20 milhões de casos novos estimados para 2025, o que reforça a grandiosidade da doença e a necessidade de elaboração de estratégias para o tratamento e prevenção do câncer [1-3].

A desnutrição segue processos malignos na maior parte dos casos, estando associada à diminuição da resposta ao tratamento específico e à qualidade de vida, com maiores riscos de infecção pós-operatória e aumento na morbimortalidade. O grau e a prevalência da desnutrição dependem do tipo e estágio tumoral, dos órgãos envolvidos, dos tipos de terapia anticâncer utilizadas e da resposta do paciente às mesmas. Cabe ressaltar que a desnutrição é bastante evidenciada quando a neoplasia atinge o trato gastrointestinal (TGI) [5]. Além disso, pacientes com câncer gastrointestinal tem maior risco de complicações pós-operatórias, maior tempo de internação, complicações relacionadas à nutrição durante e após admissão, bem como aumento da mortalidade, que pode atingir de 30-50% dos casos [6-8].

A ressecção cirúrgica oferece a única chance real de cura, sendo considerada essencial para o tratamento de pacientes com câncer. No entanto, este procedimento por si só consiste em agressão orgânica e metabólica importante, muitas vezes acompanhado de alta incidência de morbidade e mortalidade, principalmente nos casos mais avançados e com desnutrição acentuada [9,10].

Com o objetivo de detectar precocemente a desnutrição, diversos procedimentos de avaliação do estado nutricional têm sido propostos ao longo dos anos. No entanto, são várias as dificuldades evidenciadas em relação aos métodos e ferramentas atualmente validadas, incluindo limitações práticas e muitas vezes, custos. Além disso, em pacientes com câncer, a avaliação do estado nutricional é altamente variável na prática clínica em virtude das grandes alterações metabólicas que acometem esses pacientes, o que limita ou inviabiliza muitos dos métodos atualmente propostos [11,12].

Nos últimos anos, uma crescente evidência de que a resposta inflamatória sistêmica associada ao câncer possui uma grande influência sobre os resultados relacionados à doença para diferentes tipos de tumores vem surgindo e, desde então, diversos estudos nessa área têm sido propostos [13]. Através da dosagem sérica de proteína C-reativa (PCR), de glóbulos brancos, de neutrófilos, linfócitos e albumina, é possível quantificar e determinar o valor prognóstico dessa resposta inflamatória e o desenvolvimento de complicações. Estudos na área têm demonstrado associação entre resposta inflamatória sistêmica elevada e um pior prognóstico em pacientes oncológicos [13-15].

Partindo-se da premissa que pacientes com câncer estão em constante estado de inflamação crônica, e que a inflamação é um dos fatores que contribuem para a depleção nutricional e o desenvolvimento da caquexia, marcadores inflamatórios poderiam ser ferramentas úteis na avaliação do estado nutricional desses pacientes, pois são métodos simples, de baixo custo e amplamente disponíveis na prática clínica [16].

Detectar precocemente a desnutrição e a caquexia do câncer é de extrema relevância clínico-nutricional, uma vez que a caquexia em seu estado avançado é praticamente intratável com as terapias atualmente disponibilizadas. Sendo assim, reconhecer a influência da inflamação sistêmica na depleção nutricional poderia permitir que estratégias terapêuticas apropriadas fossem desenvolvidas com o intuito de evitar a perda progressiva de peso [16,17], reverter o quadro clínico por meio de intervenção nutricional adequada e direcionada [11,18] minimizando ou até mesmo eliminando a morbimortalidade decorrente [19].

Dessa forma, o principal objetivo desse estudo foi avaliar a associação entre o estado nutricional e inflamação sistêmica em pacientes com câncer do TGI submetidos à ressecção cirúrgica.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

CÂNCER

Nas últimas décadas, o câncer se consolidou como problema de saúde pública em todo o mundo, visto que o crescimento acentuado da sua incidência representa uma crise para os sistemas de saúde de diversos países [3].

Apesar de o câncer ser visto como uma doença moderna, sua malignidade já era conhecida e descrita em papiros datados de 3000 a.C. Por diferentes civilizações da antiguidade, a doença era descrita como grave e incurável, e ao longo dos anos, a literatura existente da história da medicina deixa clara a grande dificuldade associada ao tratamento, bem como o conhecimento limitado da doença. Embora pouco se soubesse da doença em si, no século XIX, trabalhos realizados por Virchow (1821-1902) permitiram o desenvolvimento da teoria celular e vinculação da doença às células e ao processo de divisão. Hoje, sabe-se que câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças, que possuem como característica em comum as alterações no DNA celular, levando à proliferação e crescimento celular desordenado, incontrolável e agressivo. Estas células possuem a capacidade de invadir os tecidos e órgãos e, eventualmente, espalharem-se para diferentes regiões do corpo. Essa disseminação das células para outras regiões do organismo é chamada de metástase [20].

Sendo assim, o câncer pode ser considerado uma doença na qual, devido às alterações no DNA e consequentemente nos genes que controlam o crescimento e a proliferação celular, diversas mutações são acumuladas em uma mesma célula, o que leva ao descontrole do ciclo celular, caracterizado por falhas em processos de indução da divisão ou da morte celular programada (apoptose) [21].

Ainda que nos séculos XVIII e XIX tenha ocorrido grande avanço da anatomia patológica e do conhecimento celular, as possibilidades de tratamentos eficazes ainda eram inexistentes. Apenas por volta do século XX foi possível notar os grandes avanços médicos no tratamento do câncer, através do aperfeiçoamento da cirurgia e de seus métodos, já realizada em pacientes com câncer desde 50 a.C, bem como através do surgimento da quimioterapia e radioterapia [20,22,23].

Com o advento das possibilidades no tratamento e com a amplificação dos conhecimentos e interesse pela doença, o câncer tornou-se objeto de diferentes estudos, cujo foco era, na maioria, a incidência da doença [20].

Até 1965, o câncer era considerado uma doença de países desenvolvidos e ocidentais, quadro que mudou drasticamente nas últimas décadas, visto que hoje a maior carga global da doença é encontrada em países de baixos e médios recursos. Segundo estimativas da IARC/WHO, mais da metade dos casos incidentes e aproximadamente dois terços das mortes por câncer são provenientes dos países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento. Atualmente, a doença possui elevada incidência, prevalência e mortalidade a nível mundial, como consequência do contínuo crescimento e envelhecimento da população que afetam significativamente o impacto do câncer no mundo [3].

Conforme estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) para 2011, a doença já é responsável por maior número de mortes do que as doenças cardiovasculares em todo o mundo. O projeto da OMS e IARC de estimativas mundiais de câncer, denominado GLOBOCAN, apontou incidência de mais de 14 milhões de casos novos e mais de 8 milhões de mortes pela doença em todo o mundo no ano de 2012. Segundo o GLOBOCAN, 57% (8 milhões) de novos casos, 65% (5,3 milhões) das mortes e 48% (15,6 milhões) dos casos de câncer prevalentes nos últimos 5 anos ocorreram nas regiões menos desenvolvidas. Além disso, a taxa geral de incidência da doença é quase 25% maior em homens do que em mulheres, com taxas de 205 e 165 por 100 mil habitantes, respectivamente [3,4].

Segundo dados anteriormente divulgados pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA), a estimativa para os anos de 2014 e 2015 no Brasil apontava a ocorrência de aproximadamente 576 mil casos novos de câncer. Para os anos de 2016, válidos também para 2017, a estimativa aponta a ocorrência de cerca de 600 mil casos novos, ou seja, 24 mil novos casos a mais em relação à estimativa anterior. Entre os tipos mais frequentes, destacam-se o câncer de próstata (61 mil) em homens e mama (58 mil) em mulheres. Excluindo-se os casos de câncer de pele não melanoma, os tipos mais frequentes em homens serão próstata (29%), pulmão (8%), intestino (8%), estômago (6%) e cavidade oral (5%). Nas mulheres, os principais serão os cânceres de mama (28%), intestino (9%), colo do útero (8%), pulmão (5%) e estômago (4%) [2].

De acordo com a última estimativa publicada pelo INCA, serão esperados 12.920 casos novos de câncer de estômago em homens e 7.600 em mulheres no Brasil. No mundo, a última estimativa mundial (GLOBOCAN) apontou a incidência de aproximadamente 1 milhão de casos de câncer de estômago para o ano de 2012, sendo considerado a quinta causa de câncer mais comum nas mulheres (320 mil casos novos) e a quarta nos homens (631 mil casos novos). Destes, 70% ocorreram em países em desenvolvimento [2,4].

Quanto às neoplasias esofágicas, quase 8 mil casos novos de câncer de esôfago em homens e 2.860 em mulheres são esperados para 2016 e 2017. No mundo, foram estimados 323 mil e 132 mil casos novos em homens e mulheres, respectivamente, sendo a sobrevida em 5 anos inferior a 10%. Dessa forma, o câncer de esôfago possui as taxas de incidência muito próximas ás taxas de mortalidade, em razão da sua alta letalidade [2,4].

Dos tumores de estômago e esôfago, cerca de 1.300 e 1.500 casos novos de neoplasia gástrica e esofágica ocorrerão no Rio Grande do Sul. Em Porto Alegre, capital do Rio Grande do Sul, a incidência estimada da neoplasia gástrica será de 16.48 em homens e 10.95 em mulheres, ao passo que a taxa bruta de incidência das neoplasias esofágicas será de 14.26 e 5.48 em homens e mulheres, respectivamente [2].

Dos tumores de trato gastrointestinal inferior (TGII), estima-se 16.660 casos novos de câncer de cólon e reto em homens e de 17.620 em mulheres no Brasil. Para o estado do Rio Grande do Sul, são esperados 1.510 casos em homens e 1.680 em mulheres no estado. O câncer de cólon e reto é considerado o terceiro mais frequente em homens (22.35/100 mil habitantes) e o segundo mais frequente em mulheres (23.27/100 mil habitantes) na região sul do país [2].

Quanto á neoplasia de pâncreas, esta é considerada a quarta maior causa de mortes por câncer em todo o mundo, com aproximadamente 227 mil óbitos por ano [24]. No Brasil, ao que se sabe, não há dados para estimativas sobre câncer de pâncreas [2].

DESNUTRIÇÃO E CÂNCER

Na admissão hospitalar, a maior parte dos pacientes com câncer em estágio avançado apresenta desnutrição proteico-calórica associada. Apesar da alta prevalência da desnutrição, bem como do conhecimento sobre as complicações decorrentes, mais da metade desses pacientes hospitalizados não têm a sua desnutrição reconhecida e consequentemente, não tratada pelas equipes [25].

A prevalência de desnutrição e o grau de comprometimento dependem de diferentes fatores, como por exemplo, o tipo e estágio tumoral, os órgãos envolvidos, as terapias anticâncer utilizadas e resposta clínica, bem como a localização do tumor. Sabe-se que quando a neoplasia atinge o trato gastrointestinal (TGI) e, principalmente o trato superior (TGIS), a desnutrição é altamente evidenciada [5]. Devido a presença da neoplasia, o risco de desnutrição é aumentado em 8 vezes, e quando a localização da doença é no TGIS, este risco é duplicado, isto é, 16 vezes maior [26]. Além disso, quando pacientes com câncer do TGI são submetidos a ressecções cirúrgicas radicais acompanhadas dos demais tratamentos anticâncer, como a radioterapia e quimioterapia, a perda de peso é bastante acentuada. Importante destacar que um pior prognóstico é observado em pacientes desnutridos com neoplasias malignas do TGI quando comparados àqueles bem nutridos ou que conseguiram descontinuar a perda progressiva de peso ao longo do tratamento [27].

Uma proporção considerável de indivíduos com câncer avançado tende a desenvolver a síndrome da anorexia-caquexia do câncer. A caquexia é definida como uma síndrome multifatorial e complexa, caracterizada pela redução da ingestão alimentar, absorção diminuída de nutrientes, aumento do gasto energético e comprometimento metabólico importante, que se manifesta clinicamente pela perda de peso grave, crônica e progressiva. As alterações metabólicas incluem modificações no metabolismo de proteínas, lipídeos e carboidratos, hipermetabolismo e catabolismo persistente, bem como liberação de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, TNF-α), previamente implicados na patogênese da desnutrição e da caquexia. Embora ainda não seja totalmente compreendida, a caquexia do câncer esta relacionada com redução da qualidade de vida e pior

prognóstico, configurando-se como a principal causa de morbimortalidade nos pacientes com câncer [8,28].

Tanto a cirurgia quanto os demais tratamentos anticâncer não são bem tolerados como naqueles pacientes com melhor estado nutricional [29]. Além da diminuição da resposta ao tratamento específico, as alterações na função e reparação dos tecidos e na imunidade humoral e celular são consequências da desnutrição, aumentando consideravelmente os riscos de infecção pós-operatória, tempo de internação, morbidade e mortalidade [5,29].

O tratamento considerado mais eficaz do câncer do aparelho digestivo é o cirúrgico, que por si só consiste em agressão orgânica e metabólica importante, podendo causar redução do consumo de alimentos e ainda aumentar as demandas nutricionais [10,30]. Nesses pacientes, geralmente transcorrem alterações fisiopatológicas, as quais prejudicam a ingestão, digestão, absorção e aproveitamento dos nutrientes ingeridos, acarretando o comprometimento do estado nutricional [10]. Até o presente momento, a ressecção cirúrgica oferece a única chance real de cura para esses pacientes. No entanto, elevada incidência de morbidade e mortalidade acompanham os procedimentos, e apenas 25% desses pacientes apresentam uma sobrevida estimada de 5 anos após a cirurgia [9].

AVALIAÇÃO NUTRICIONAL

Nos anos 50, deu-se início ao desenvolvimento de parâmetros de avaliação do estado nutricional com o intuito de descrever o estado nutricional da população e sua relação com a saúde [31], e desde então diversos métodos e ferramentas têm sido propostas [32].

A avaliação do estado nutricional é realizada através de parâmetros clínicos, físicos, antropométricos, dietéticos, sociais, subjetivos, laboratoriais entre outros, como bioimpedância e calorimetria indireta. O principal objetivo da avaliação nutricional é o de melhor conhecer a real condição clínica do paciente [5], sendo interessante que tanto o risco quanto o estado nutricional sejam avaliados pelos

diferentes parâmetros disponíveis para melhor estimar prevalência, prognóstico e resposta às intervenções nutricionais [18].

Por estar associada a um pior prognóstico é de relevância clínico-nutricional que a desnutrição seja detectada ou prevenida o mais precocemente possível. O principal objetivo seria de reverter a condição clínica por meio de intervenção nutricional adequada e direcionada [11,18,32], minimizando ou até mesmo eliminando a morbimortalidade decorrente [19]. Para que seja possível identificar alterações em estágios iniciais, bem como permitir modificações de acordo com os desequilíbrios nutricionais, é de suma importância que os métodos de avaliação nutricional sejam suficientemente sensíveis e específicos [18].

Porém, diversos problemas e dificuldades são evidenciados quanto aos métodos de avaliação propostos, pois muitas das ferramentas atualmente validadas são de difícil utilização pelos profissionais da saúde, seja pela limitação de tempo, organização prática ou ainda, custos [11,12]. Embora exista uma grande variedade de métodos de avaliação tanto para pacientes de maneira geral quanto para pacientes oncológicos, estes quando utilizados isoladamente tornam-se inadequados para a avaliação do estado nutricional, claramente evidenciando a ausência de padrão-ouro nessas avaliações. Na ausência de teste, instrumento ou ferramenta padrão-ouro amplamente aceita, a opção para classificação e método de avaliação nutricional deve considerar o tipo de instituição e população de pacientes a ser aplicado, bem como os recursos disponíveis [33].

Na prática clínica, a avaliação do estado nutricional de pacientes oncológicos apresenta-se altamente variável devido ás diversas dificuldades associadas, entre as quais se podem citar: o acúmulo de líquidos nos compartimentos corporais; alterações da massa tumoral; os efeitos colaterais da terapia antiblástica tais como hiperemese, anorexia, fadiga, depressão e toxicidade hepática, renal ou outros órgãos; ou ainda, os efeitos da terapia para tratamento de suporte, levando a náuseas e a alterações na função e na motilidade intestinal [34].

Segundo Poziomyck *et al*., estudos comparativos entre diferentes métodos de avaliação nutricional pré-operatória de pacientes com tumores de TGI são necessários, com o intuito de elucidar qual a abordagem que melhor evidencia a condição clínica e o risco nutricional do paciente oncológico [35].

Até o presente momento, não há consenso sobre qual método a ser utilizado na avaliação do estado nutricional do paciente com câncer [36]. Os instrumentos atualmente disponíveis não consideram os riscos e as complicações do tratamento oncológico, como por exemplo, os efeitos colaterais da quimioterapia e radioterapia, bem como as implicações da resposta inflamatória no pós-operatório [37]. Em se tratando de tumores de TGI, também não há consenso na literatura sobre qual o melhor método ou ferramenta a ser utilizado na avaliação do estado nutricional do paciente oncológico, gravemente afetado pela deficiência nutricional e imunológica [38].

Sendo assim, diferentes métodos de avaliação têm sido combinados a fim de aumentar a especificidade e sensibilidade da avaliação nutricional [37,39].

MÉTODOS DE AVALIAÇÃO NUTRICIONAL

Na avaliação nutricional do paciente, diversas ferramentas têm sido utilizadas ao longo dos anos na prática clínica, cada qual com suas vantagens e desvantagens no seu uso [38,40].

Aplicados isoladamente, parâmetros antropométricos como IMC, dobras cutâneas, circunferências musculares e perda ponderal de peso não são capazes de refletir o real estado nutricional do paciente. Sabe-se que muitas vezes a precisão e a reprodutibilidade das mensurações podem ser afetadas por diferentes fatores [41], tais como as variações individuais da composição corporal e alterações orgânicas que podem modificar a medida real, os erros relacionados ao profissional, ao método e ao instrumento, ou ainda, pela comparação dos dados com valores de referência baseados em estudos e amostras internacionais, sem terem sido validadas para amostras nacionais [11]. Para obterem-se melhores resultados, a avaliação nutricional por parâmetros antropométricos deve ser realizada em combinação com outros métodos de avaliação propostos e validados [32].

A bioimpedância (BIA) é um método de avaliação nutricional simples, prático, não invasivo e com elevado grau de reprodutibilidade que analisa a composição

corpórea pela mensuração da resistência elétrica, baseado na composição de massa corporal magra e gordura corpórea. Como vantagem, o método pode ser utilizado em medições sequenciais, o que permite mostrar mudanças na composição corporal ao longo do tempo. No entanto, seu uso torna-se limitado e muitas vezes indisponível em diversos centros hospitalares devido ao seu alto custo e difícil acessibilidade [42].

Considerados extremamente úteis ao longo de todo o processo da doença e muitas vezes complementarem a avaliação do estado nutricional, os marcadores bioquímicos ganharam considerável valor científico e clínico nos últimos anos. Sua aplicabilidade pode ser vista antes mesmo do diagnóstico, para avaliação de triagem e risco; durante o diagnóstico, para determinar estadiamento, grau de acometimento e a melhor terapia nutricional a ser aplicada ao paciente; e ainda durante o tratamento, possibilitando a monitorização da terapia nutricional e das doenças recorrentes, proporcionando maior controle das respostas do organismo ao tratamento [43,44]. Porém, alguns marcadores bioquímicos, como a albumina, são considerados limitados para interpretação do estado nutricional em virtude de seus resultados serem influenciados por fatores relacionados à doença, podendo não atuar, isoladamente, como indicadores confiáveis de desnutrição [29,32,45].

Diversas ferramentas foram desenvolvidas e validadas para avaliar o risco nutricional. Entre as mais utilizadas, pode-se citar o *Nutritional Risk Index* (NRI), *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST), *Nutritional Risk Screening* (NRS 2002), *Mini Nutritional Assessment* (MNA) e Avaliação Subjetiva Global (ASG) [46,47].

Entretanto, todas as ferramentas foram desenvolvidas para pacientes em geral e não especificamente para pacientes oncológicos ou cirúrgicos. Dependendo da ferramenta utilizada, pode-se observar considerável variação na prevalência de desnutrição na amostra [38].

Proposta por Detsky (1980), a avaliação subjetiva global (ASG) permite triar risco nutricional e identificar pacientes que possam necessitar de suporte nutricional. É considerado método simples, de baixo custo, prático e de fácil aplicação. Um dos diferenciais do método em relação aos demais é que a ASG inclui não apenas as alterações na composição corporal, mas também alterações funcionais, o que permite identificar precocemente pacientes em risco nutricional [35,40]. No entanto,

a desvantagem ao método deve-se ao fato de ser subjetivo e apresentar apenas três categorias (A, B e C), desprovidas de critérios mais refinados e suficientes para detectar pequenas variações do estado nutricional do paciente ao longo do acompanhamento [48].

Em 1996, Ottery propôs uma modificação ao método para atender especificamente as características do paciente oncológico. Desenvolvida a partir da ASG e produzida pelo próprio paciente, a ASG-PPP inclui questões relacionadas aos sintomas que podem influenciar o estado nutricional do paciente oncológico, questões decorrentes da condição clínica da doença ou do próprio tratamento anticâncer. Como grande diferencial ao método original, a ASG-PPP não somente classifica os pacientes em três categorias (A, B ou C), mas permite gerar um escore numérico, onde é possível identificar pacientes que estão em risco nutricional, proporcionando um acompanhamento individual através de uma reavaliação periódica e ainda, detectar pequenas variações no estado nutricional [35,38,41].

Embora a ASG-PPP seja considerada uma excelente ferramenta para avaliação nutricional em pacientes oncológicos por diversos autores, um dos maiores problemas em relação ao método é a necessidade de proporcionar uma boa formação de todos os observadores que irão avaliá-lo [38,40].

MARCADORES E INSTRUMENTOS PROGNÓSTICOS BASEADOS EM INFLAMAÇÃO

Nos últimos anos, uma crescente evidência de que a resposta inflamatória sistêmica associada ao câncer possui grande influência sobre os resultados relacionados à doença vem surgindo e, desde então, estudos nessa área têm sido propostos [13].

Dependendo dos fatores relacionados ao câncer (tamanho, tipo e localização do tumor), reações inflamatórias sistêmicas, mediadas por secreções do próprio tumor (produção de citocinas pró-inflamatórias e o fator indutor de proteólise) são desenvolvidas pelos pacientes oncológicos [14].

Através da dosagem sérica de PCR, de glóbulos brancos, de neutrófilos, linfócitos e albumina, é possível quantificar e determinar o valor prognóstico dessa resposta inflamatória e o desenvolvimento de complicações. Estudos na área têm demonstrado associação entre resposta inflamatória sistêmica elevada e um pior prognóstico em pacientes com câncer [13-15].

A PCR é considerada um importante marcador de resposta inflamatória sistêmica expressada por algumas células tumorais. Valores elevados de PCR têm sido demonstrados como marcador fidedigno do potencial de malignidade e de prognóstico reservado em diversos tumores sólidos [14]. Em termos de referência (mg / dL), são adotados para a normalidade valores < 0,5, ao passo que valores entre 0,5-1,0 são considerados indicativos de risco de inflamação e valores >1,0 indicam síndrome da resposta inflamatória sistêmica [49].

A hipoalbuminemia, considerada evento consequente da inflamação sistêmica, está associada a pior prognostico em pacientes com câncer [50]. Segundo Barbosa-Silva, a albumina pode ser considerada um indicador confiável de morbimortalidade, refletindo a gravidade da doença. De acordo com valores de referência (g/dL), são classificados como normais os valores >3,5, como depleção leve entre 3,0-3,5, depleção moderada entre 2,4-2,9 e depleção grave quando valores <2,4 [18,49].

Diferentes métodos prognósticos para diversos tipos de câncer são provenientes da junção de vários marcadores bioquímicos pré-existentes, uma vez que são considerados simples, de fácil mensuração e muitas vezes disponibilizados na prática clínica. Marcadores inflamatórios como o Escore Prognóstico de Glasgow (GPS), Proporção de Neutrófilos e Linfócitos (NLR) e Índice de Prognóstico Nutricional (PNI) têm sido consistentemente estudados para aplicação potencial no prognóstico de câncer.

Forrest *et al.* propuseram a criação de um novo escore prognóstico para pacientes com tumores de pulmão de não pequenas células (NSCLC) inoperável. Conhecido como Escore Prognóstico de Glasgow (GPS), o escore classifica a reposta inflamatória em 0 (baixo risco), 1 (risco intermediário) e 2 (elevado risco) com base nos valores prognósticos da combinação de PCR e albumina [51].

No escore, uma pontuação de 2 é atribuída para pacientes com concomitante aumento da PCR (> 10 mg / L) e hipoalbuminemia (<35 g / L), uma pontuação de 1 é

atribuída para pacientes com apenas um desses parâmetros alterados, e uma pontuação de 0 para aqueles que não possuem nenhuma alteração nesses parâmetros. Recentemente, McMillan *et al*. propuseram uma alteração no instrumento, com base em evidências de que a hipoalbuminemia sozinha, sem alterações nos parâmetros de PCR, não é significativamente associada à sobrevida de pacientes com câncer. Conhecido como Escore Prognóstico de Glasgow Modificado (mGPS), o instrumento possui como modificação principal em relação ao GPS original o fato de que a hipoalbuminemia isolada, sem associação com a PCR elevada, não recebe nenhuma pontuação, diferentemente do GPS original, onde hipoalbuminemia ou PCR elevada recebiam uma pontuação igual a 1 [16,52].

Além das vantagens como a simples aferição, a disponibilidade rotineira e a padronização definida, uma pontuação acumulada com base na combinação de valores séricos de PCR e albumina possue ainda valor prognóstico semelhante ao oferecido pelas medidas mais convencionais [51].

Segundo estudo prévio, este escore usado para classificar o grau de inflamação dos pacientes, é ferramenta potencialmente útil no diagnóstico nutricional, pois pacientes com câncer são considerados pacientes em constante estado de inflamação crônica, e inflamação é considerada um dos fatores preponderantes para o desenvolvimento da caquexia. O mGPS pode ainda triar pacientes que possam desenvolver complicação ao longo do tratamento, estar associado ao tempo de sobrevida e auxiliar em futuras decisões acerca dos benefícios do tratamento ao qual o paciente será submetido [16].

Outro método atualmente disponível para determinar resposta inflamatória é o marcador baseado na Proporção de Neutrófilos e Linfócitos (NLR), o qual é definido como a contagem absoluta de neutrófilos dividida pela contagem absoluta de linfócitos. Inicialmente desenvolvido para ser correlacionado com a gravidade clínica de pacientes em unidades de terapia intensiva, o instrumento tem sido proposto como marcador da resposta inflamatória e como preditor de prognóstico em procedimentos cirúrgicos [53].

O aumento no número de neutrófilos pode promover o crescimento tumoral e metástases, visto que desempenham papel fundamental na proliferação tumoral. Por outro lado, o número reduzido de linfócitos está associado ao pior prognóstico, visto que a resposta imune do hospedeiro fica prejudicada, pois os linfócitos são

responsáveis pela indução da morte de células cancerosas, desempenhando importante papel na supressão tumoral. Sendo assim, a proporção de equilíbrio entre estes elementos identifica a condição balanceada entre estado pró-inflamatório tumoral e o estado imune antitumoral. Assim como o mGPS, NLR é considerada ferramenta de baixo custo, amplamente disponível e reprodutível, sendo considerada também potencialmente útil para a identificação de pacientes com pior prognóstico. Um valor para a proporção ≥5 é considerado um valor anormal [53].

Entre os marcadores de resposta inflamatória, pode-se citar outro importante instrumento prognóstico: o Índice de Prognóstico Nutricional (PNI). Inicialmente proposto por Buzby *et al.* e posteriormente modificado por Onodera *et al.* (mPNI), o mPNI tem como principal objetivo avaliar o estado nutricional e imunológico de pacientes com tumores de TGI submetidos à ressecção cirúrgica, bem como prever o risco de complicações pós-operatórias [54,55].

O modelo preditivo modificado inclui apenas uma equação relacionada com dois marcadores: a albumina e a contagem total de linfócitos. A equação é calculada como: 10 x concentração de soro de albumina (g/dL) + 0,005 × contagem total de linfócitos (mm3). Facilmente calculado a partir da concentração de albumina sérica (g/dL) e contagem de linfócitos por mm^3, parâmetros comumente avaliados no contexto clínico, mPNI têm sido amplamente utilizado, pois é também considerada ferramenta eficaz, simples, conveniente para avaliação pré-operatória, sendo preditor de complicações pós-operatórias a longo prazo em diferentes neoplasias gastrointestinais [54,55].

Em geral, há a indicação segura para ressecção e anastomose do trato gastrointestinal quando o índice é superior a 45. Porém, os procedimentos cirúrgicos devem ser evitados entre 45 e 40 e são contraindicados em valores <40. Em estudos prévios, se os valores de mPNI mantém-se abaixo de 40 e a contagem total de linfócitos permanece abaixo de 1.000/mm^3, os pacientes com neoplasias possuem sobrevida inferior a 2 meses [56]. Portanto, embora inicialmente proposto principalmente como um reflexo do estado nutricional de pacientes com neoplasias do TGI, é provável que mPNI reflita o grau de inflamação sistêmica que acomete o paciente oncológico [54,55,56]. Em estudo realizado por Read *et al.* (2005), os autores deixam claro a necessidade de correlacionar mPNI com instrumentos de

avaliação nutricional amplamente utilizados em pacientes com câncer, como a ASG-PPP, objetivando melhores resultados [57].

Outros marcadores inflamatórios foram descritos em pacientes com câncer, com o intuito de melhor entender tal relação com o estado nutricional e com o prognóstico nesses pacientes. Entre eles, pode-se citar o Índice Inflamatório Nutricional (INI), que foi desenvolvido com o intuito de investigar a relação do estado inflamatório com o estado nutricional, de acordo com a ASG. O índice é calculado com base na razão albumina/PCR. Na análise, INI variou significativamente de acordo com o estado nutricional, independente da presença de inflamação sistêmica (p=0,02). Pacientes bem nutridos (ASG A) possuíam valores para INI iguais a 1,25, decrescendo linearmente nos piores escores nutricionais (INI=0,10 em ASG C) [17].

A razão inversa desse índice (PCR/albumina), considerada alternativa para a simplificação da fórmula original do Índice Prognóstico Inflamatório e Nutricional (PINI) também foi avaliada com o objetivo de determinar a associação entre o estado nutricional e a resposta inflamatória sistêmica em pacientes com câncer gastrointestinal. Com base na razão de PCR/albumina (mPINI), os pacientes foram classificados como sem risco (<0,4), baixo (0,4 a 1,2), moderado (1,2 a 2,0) ou alto risco (<2) de complicações infecciosas e inflamatórias [49].

Marcadores inflamatórios e demais instrumentos baseados em inflamação têm sido utilizados para estimar o prognóstico á longo prazo (sobrevida global e sobrevida livre de doença) de pacientes com câncer, e em diversos estudos, são considerados preditores efetivos do prognóstico em pacientes com câncer do TGI, incluindo esôfago, estômago, pâncreas e tumores colorretais. No entanto, a literatura é escassa quanto á utilização desses parâmetros inflamatórios como preditores de desfecho á curto-prazo e morbimortalidade, sendo os resultados contraditórios entre os estudos [38,58].

Ao longo das últimas décadas, diversos métodos de avaliação nutricional vêm sendo propostos, e até o presente momento, nenhum destes pode ser considerado padrão-ouro de avaliação do estado nutricional. Todos apresentam uma série de limitações, e em se tratando de pacientes oncológicos, essas avaliações são altamente variáveis.

Há fortes evidências de que a inflamação sistêmica presente no paciente oncológico resulta na depleção nutricional e na caquexia do câncer. Sendo assim,

marcadores inflamatórios poderiam ser ferramentas úteis na avaliação do estado nutricional, visto que pacientes com câncer são pacientes em estado de inflamação crônica, e a inflamação contribui para as alterações do estado nutricional desses pacientes [16].

No entanto, poucos são os estudos que investigaram a relação entre estado nutricional e marcadores inflamatórios em pacientes com câncer de TGI [16,17,49,59-61].

Além disso, a maior parte dos estudos que avaliaram marcadores inflamatórios consideraram desfechos e valor prognóstico á longo-prazo (tempo de sobrevida e o tempo livre de doença). Poucos foram os estudos que avaliaram o valor destes marcadores como preditores de desfechos á curto-prazo.

Dessa forma, o principal objetivo desse estudo foi avaliar a associação entre o estado nutricional e inflamatório em pacientes com câncer do TGI submetidos à ressecção cirúrgica.

Secundariamente, o objetivo desse trabalho é comparar os métodos de avaliação nutricional e marcadores inflamatórios de acordo com a localização do tumor (TGIS *vs.* TGII) e identificar possíveis variáveis preditoras de mortalidade nesses pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stewart, B. and Wild, C.P. (eds.), International Agency for Research on Cancer, WHO. (2014) World Cancer Report 2014 [Online]. Available from: http://www.thehealthwell.info/node/725845 [Accessed: 11th October 2016].

2. Brasil. Ministério da Saúde. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – Rio de Janeiro: INCA, 2015.

3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015; 136:E359-E386.

4. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancerbase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013.

5. Silva MPN. Síndrome da anorexia-caquexia em portadores de câncer. Rev Bras Cancerologia. 2006; 52(1): 59-7.

6. Sungurtekin H, et al. The Influence of Nutritional Status on Complications after Major Intraabdominal Surgery. Journal of the American College of Nutrition. 2004; 23(3): p. 227-232.

7. Ottery FD. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. Nutrition. 1996; 12: p. S15-S19.

8. Palesty JA, Dudrick SJ. What We Have Learned about Cachexia in Gastrointestinal Cancer. Dig Dis. 2003; 21: p. 198-213.

9. Wang DS, Luo HY, Qiu MZ, Wang ZQ, Zhang DS, Wang FH, et al. Comparison of the prognostic values of various inflammation based factors in patients with pancreatic cancer. Med Oncol. 2012; 29(5): 3092-00.

10. Waitzberg DL, De Nardi L, Ravacci G, Torrinhas R. Síndrome de Anorexia e Caquexia em Câncer: Abordagem Terapêutica. In: Waitzberg DL. Dieta, Nutrição e Câncer. São Paulo; Atheneu, 2006. p 342.

11. Andrade PV, Lameu EB. Espessura do músculo adutor do polegar: um novo indicador prognóstico em pacientes clínicos. Rev Bras Nutr Clin. 2007; 22 (1):28-35.

12. Nourissat A, et al. Estimation of the risk for nutritional state degradation in patients with cancer: development of a screening tool based on results from a cross-sectional survey. Annals of Oncology. 2007; 18:1882-1886.

13. McMillan DC. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. Curr Opin. Clin Nutr Metab Care. 2009; 12(3):223–226.

14. Crumley AB, McMillan DC, McKernan M, Going JJ, Shearer CJ, Stuart RC. An elevated C-reactive protein concentration, prior to surgery, predicts poor cancer-specific survival in patients under- going resection for gastro-oesophageal cancer. Br J Cancer. 2006; 94:1568–71.

15. Okamura Y, Ashida R, Ito T, et al. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio and prognostic nutritional index predict overall survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. World J Surg. 2015; 39:1501–9.

16. Silva JBD, Maurício SF, Bering T, Correia MITD. The relationship between nutritional status and the Glasgow Prognostic score in patients with cancer of the esophagus and stomach. Nutr Cancer. 2013, 65(1):25–33.

17. Alberici PC, Paiva OS, Gonzalez MC. Association between an inflammatory-nutritional index and nutritional status in cancer patients. Nutr Hosp. 2013; 28(1):188–93.

18. Barbosa-Silva MCG. Subjective and objective nutritional assessment methods: what do they really assess? Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2008; 11: 248-254.

19. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adults and pediatrics patients. J Parenter Enter Nutr. 2002; 26 (1SA):138SA.

20. Teixeira LA; Fonseca CO. De doença desconhecida a problema de saúde pública: o INCA e o controle do câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2007.

21. Morin PJ, Trent JM, Collins FS, Volstein B. Genética do Câncer. In: Kasper, D.L.; Braunwald, E.; Fauci, A.S.; Hauser, S.L.; Longo, D.L.; Jameson, J.L. Harrison Medicina Interna. 17. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill interamericana do Brasil. 2008; 468-474 p.

22. Hajdu SI. Greco-Roman thought about cancer. Cancer. 2004; 100:2048-2051.

23. Vincent T, DeVita, Jr, Edward Chu. History of Cancer Chemotherapy. Cancer Res. 2008; 68: (21).

24. Wang DS, Luo HY, Qiu MZ, Wang ZQ, Zhang DS, Wang FH, et al. Comparison of the prognostic values of various inflammation based factors in patients with pancreatic cancer. MedOncol. 2012; 29(5): 3092-00.

25. Kruizenga HM, Tulder MWV, Seidell JC, Thijs A, Ader HJ, van Bokhurst-de van der Schueren MAE. Effectiveness and cost-effectiveness of early screening and treatment of malnourished patients. Am. J. Clin. Nutr. 2005; 82, 1082-1089.

26. Correia MI, Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. Clin. Nutr. 2003; 22(3): 235-39.

27. Chau I, Norman AR, Cunningham D, Waters JS, Oates J, Ross PJ. Multivariate prognostic factor analysis in locally advanced and metastatic esophago-gastric cancer – pooled analysis from three multicenter, randomized, controlled trials using individual patient data. J ClinOncol. 2004; 22: 2395–2403.

28. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. Lancet Oncol. 2011; 12: 489–9.

29. Wong PW, Enriquez A, Barrera R. Nutritional support in critically ill patients with cancer. Crit Care Clin. 2001; 17(3):743-767.

30. Custem EV, Arends J. The causes and consequences of cancer – associated malnutrition. European Journal of Oncology Nursing, v. 9, p. S51-S63, 2005

31. Hall J. Nutritional Assessment of Surgery Patients. J Am Coll Surg. 2006; 202(5): p.837-843.

32. Fruchtenicht AV, Kirjner Poziomyck A, Brum Kabke G, Henrique Loss S, Antoniazzi JL, Steemburgo T, et al. Nutritional risk assessment in critically ill cancer patients: Systematic review. Rev Bras Ter Intensiva. 2015; 27:274-83.21.

33. Kyle U, et al. Bioelectrical impedance analysis part I: review of principles and methods. Clinical Nutrition. 2004; 23: p. 1226-1243.

34. Hirschfeld S: Working group session report: Cancer. J Nutr. 1999; 129:306S–307S.

35. Poziomyck AK, Weston AC, Lameu EB, Cassol OS, Coelho LJ, Moreira LF. Preoperative nutritional assessment and prognosis in patients with foregut tumors. Nutr Cancer. 2012; 64(8):1174-1181.

36. Thoresen L, Frykholm G, Lydersen S, Ulveland H, Baracos V, Prado CM et al. Nutritional status, cachexia and survival in patients with advanced colorectal carcinoma. Different assessment criteria for nutritional status provide unequal results. Clin. Nutr. 2013; 32(1): 65-72.

37. Ryu AW, Kim IH. Comparison of different nutritional assessment in detecting malnutrition among gastric cancer patients. World J Gastroenterol. 2010; 16(26): 3310-17.

38. Poziomyck AK, et al. Reliability of nutritional assessment in patients with gastrointestinal tumors. Rev. Col. Bras. Cir. 2016; vol.43, n.3, pp.189-197.

39. Pablo AMR, Izaga MA, Alday LA. Assessment of nutritional status on hospital admission: nutritional score. Eur J Clin Nutr. 2003; 57:824-31.

40. Barbosa-Silva MC, Barros AJ. Indications and limitations of the use of subjective global assessment in clinical practice: an update. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2006; 9(3):263-9.

41. Lameu EB, Gerude MF, Corrêa RC, Lima KA. Adductor policis muscle: a new anthropometric parameter. Rev Hosp Clin. 2004; 59(2):57-62.

42. Lukaski HC: Requirements for clinical use of bioelectrical impedance analysis (BIA). Ann N Y Acad Sci. 1999; 873: 72-76.

43. Atkinson AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, DeMets DL, Downing GJ, Hoth DF et al. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework; Clin. Pharmaco. Ther. 2001; 69(3): 89–95.

44. Kumar M, Sarin SK. Biomarkers of diseases in medicine. Current Trends in Science. 2010; 15: 403-406.

45. Montejo Gonzalez JC, Culebras-Fernandez JM, Garcia de Lorenzo y Mateos A. Recommendations for the nutritional assessment of critically ill patients. Rev Med Chile. 2006; 134(8): 1049-56.

46. Elia M, Stratton R. On the ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. Clin Nutr. 2004; 23: 131-2.

47. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition) guidelines for nutrition screening 2002. Clin Nutr. 2003; 22(4):415-21.

48. Lameu EB, Gerude MF, Campos AC, Luiz RR. The thickness of the adductor pollicis muscle reflects the muscle compartment and may be used as a new anthropometric parameter for nutritional assessment. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2004; 7(3): 293-301.

49. Lima KVG, Maio R: Nutritional status, systemic inflammation and prognosis of patients with gastrointestinal cancer. Nutr Hosp. 2012; 27: 707-14.

50. Hirashima K, Watanabe M, Shigaki H, Imamura Y, Ida S, Iwatsuki M et al. Prognostic significance of the modified Glasgow prognostic score in elderly patients with gastric cancer. J Gastroenterol. 2014; 1040-6.

51. Forrest LM. Evaluation of cumulative prognostic scores based on the systemic inflammatory response in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. Br J Cancer. 2003; 89: 1028–30.

52. McMillan DC, Crozier JEM, Canna K, Angerson WJ, McArdle CS. Evaluation of an inflammation-based prognostic score (GPS) in patients undergoing resection for colon and rectal cancer. International Journal of Colorectal Disease. 2007; v. 22, p. 881-886.

53. Maeda K, Shibutani M, Otani H, Nagahara H, Ikeya T, Iseki Y, Tanaka H, Muguruma K, Hirakawa K. Inflammation-based factors and prognosis in patients with colorectal cancer, World J. Gastrointest. Oncol. 2015; 7 (8) 111–117.

54. Eo WK, Chang HJ, Suh J, et al. The prognostic nutritional index predicts survival and identifies aggressiveness of gastric cancer. Nutr Cancer. 2015; 67:1260–7.

55. Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, et al. The prognostic significance of the postoperative prognostic nutritional index in patients with colorectal cancer. BMC Cancer 2015; 15:521.

56. Onodera T, Goseki N, Kosaki G. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients. Nihon Geka Gakkai Zasshi. 1984;85(9):1001–1005.

57. Pinato DJ, North BV, Sharma R. A novel, externally validated inflammation-based prognostic algorithm in hepatocellular carcinoma: the prognostic nutritional index (PNI). Br J Cancer. 2012; 106:1439–45.

58. Hsu WC, Tsai AC, Chan SC, Wang PM, Chung NN. Mini-nutritional assessment predicts functional status and quality of life of patients with hepatocellular carcinoma in Taiwan. Nutr Cancer. 2012; 64(4):543-9.

59. Tan CS, Read JA, Phan VH, Beale PJ, Peat JK, Clarke SJ. The relationship between nutritional status, inflammatory markers and survival in patients with advanced cancer: a prospective cohort study. Support Care Cancer. 2015; 23(2):385-391.

60. Maurício SF, da Silva JB, Bering T, Correia MITD. Relationship between nutritional status and the Glasgow Prognostic Score in patients with colorectal cancer. Nutrition. 2013; 29(4):625–629.

61. Costa MD, Vieira de Melo CY, Amorim AC, Cipriano Torres Dde O, Dos Santos AC. Association Between Nutritional Status, Inflammatory Condition, and Prognostic Indexes with Postoperative Complications and Clinical Outcome of Patients with Gastrointestinal Neoplasia. Nutr Cancer. 2016; 68(7):1108-14.

HIPÓTESES

HIPÓTESE NULA: Não há relação entre o estado nutricional e marcadores inflamatórios em pacientes com câncer de trato gastrointestinal submetidos à ressecção cirúrgica.

HIPÓTESE ALTERNATIVA: Há relação entre o estado nutricional e marcadores inflamatórios em pacientes com câncer de trato gastrointestinal submetidos à ressecção cirúrgica.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMÁRIO: Avaliar a associação entre o estado nutricional e inflamatório em pacientes com câncer do trato gastrointestinal submetidos à ressecção cirúrgica.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS: Comparar os métodos de avaliação nutricional e marcadores inflamatórios quanto á localização do tumor (trato gastrointestinal superior *vs.* trato gastrointestinal inferior) e identificar variáveis preditoras de mortalidade em pacientes com câncer do trato gastrointestinal submetidos à ressecção cirúrgica.

ARTIGO

ESTADO NUTRICIONAL E INFLAMATÓRIO EM PACIENTES COM TUMORES DO TRATO GASTROINTESTINAL SUBMETIDOS À RESSECÇÃO CIRÚRGICA

ANA VALERIA GONÇALVES FRUCHTENICHT, BNut

ALINE KIRJNER POZIOMYCK, MSc

AUDREY MACHADO DOS REIS, BNut

CARLOS ROBERTO GALIA, MD

GEORGIA BRUM KABKE, MSc

LUIS FERNANDO MOREIRA, MD

Manuscrito: 5 tabelas, 2 figuras, 3.301 palavras e 30 referências

Não há conflitos de interesse

*Contato e correpondências:

Luis F. Moreira, MD

Grupo de pesquisa em Cirurgia Oncológica - SSORG

Programa de Pós-Graduação em Cirurgia

Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul e Departamento de Cirurgia,

Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA/UFRGS

Rua Ramiro Barcelos 2400, 7º andar sala 733

Tel. +55 51 3359-8232

91.035.095 Porto Alegre, RS, Brasil

Email: lufmoreira@hcpa.edu.br

Porto Alegre, Janeiro 2017

RESUMO

Desnutrição e resposta inflamatória sistêmica associada ao câncer possuem grande influência sobre os resultados relacionados à doença. O objetivo desse estudo foi avaliar a associação entre o estado nutricional e inflamatório em pacientes com câncer do trato gastrointestinal (TGI) submetidos à ressecção cirúrgica, bem como comparar os métodos de avaliação nutricional e marcadores inflamatórios quanto á localização do tumor e identificar variáveis preditoras de mortalidade nesses pacientes.

Estudo prospectivo, incluindo 41 pacientes com câncer do TGI submetidos à cirurgia entre outubro de 2012 e dezembro de 2014. O estado nutricional foi avaliado por métodos subjetivos e objetivos. Resposta inflamatória e prognóstico foram avaliados através do Escore Prognóstico de Glasgow (mGPS), Proporção de Neutrófilos e Linfócitos (NLR), Índice de Prognóstico Nutricional de Onodera (mPNI), Índice Inflamatório Nutricional (INI) e a razão PCR/albumina (mPINI).

A maior parte dos pacientes era de desnutridos (49%) ou em risco nutricional (27%), sendo a desnutrição altamente evidenciada em pacientes com tumores de TGI superior (p=0,004). Associação positiva foi encontrada entre percentual de perda de peso (%PP) e os marcadores NLR (p=0,047), mPINI (p=0,014) e INI (p=0,015), bem como os níveis séricos de albumina (p=0,015), INI (p=0,026) e mPINI (p=0,026) se associaram significativamente às categorias da ASG-PPP, demonstrando que quanto maior a resposta inflamatória, piores eram os escores da ASG-PPP (B e C) e maior era o %PP. Na análise multivariada, albumina foi independentemente relacionada ao óbito (p=0,004).

Marcadores inflamatórios foram significativamente associados com desnutrição nesses pacientes, sendo necessários mais estudos avaliando esses marcadores como preditores de desfechos á curto prazo.

Palavras-chave: câncer, câncer gastrointestinal, estado nutricional, inflamação, marcadores inflamatórios, mortalidade.

INTRODUÇÃO

O câncer se consolidou como problema de saúde pública em todo o mundo, sendo inquestionável que o crescimento acentuado da sua incidência representa uma crise para os sistemas de saúde de diversos países [1].

A desnutrição, altamente evidenciada quando a neoplasia atinge o trato gastrointestinal (TGI), esta associada à diminuição da resposta ao tratamento específico e à qualidade de vida, com maiores riscos de infecção pós-operatória e aumento na morbimortalidade [2]. Diversos métodos e ferramentas de avaliação nutricional têm sido propostos ao longo dos anos com o intuito de detectar precocemente a desnutrição. No entanto, não há padrão-ouro de avaliação nutricional estabelecido, pois em pacientes com câncer a avaliação do estado nutricional é altamente variável na prática clínica em virtude das grandes alterações metabólicas que acometem esses pacientes [3,4].

Há uma crescente evidência de que a resposta inflamatória sistêmica associada ao câncer possui uma grande influência sobre os resultados relacionados á doença [5]. Diferentes métodos prognósticos para diversos tipos de câncer são provenientes da junção de vários marcadores bioquímicos pré-existentes, uma vez que são considerados simples, de fácil mensuração e muitas vezes disponibilizados na prática clínica. Marcadores inflamatórios como Escore Prognóstico de Glasgow (mGPS), Proporção de Neutrófilos e Linfócitos (NLR), Índice de Prognóstico Nutricional de Onodera (mPNI), Índice Inflamatório Nutricional (INI) e a versão adaptada do Índice Prognóstico Inflamatório e Nutricional (mPINI) têm sido consistentemente estudados para aplicação potencial no prognóstico de câncer.

Partindo-se da premissa que pacientes com câncer estão em constante estado de inflamação crônica, e que a inflamação é um dos fatores que contribuem para a depleção nutricional e o desenvolvimento da caquexia, marcadores inflamatórios e instrumentos baseados em inflamação poderiam ser ferramentas úteis na avaliação do estado nutricional desses pacientes [6]. Reconhecer a influência da inflamação sistêmica na depleção nutricional poderia permitir que estratégias terapêuticas apropriadas fossem desenvolvidas com o intuito de evitar a perda progressiva de peso [6,7], reverter o quadro clínico por meio de intervenção nutricional adequada e direcionada [3,8] minimizando ou até mesmo eliminando a morbimortalidade decorrente [9].

Dessa forma, o principal objetivo desse estudo foi avaliar a associação entre o estado nutricional e inflamatório em pacientes com câncer do TGI submetidos à ressecção cirúrgica, bem como comparar os métodos de avaliação nutricional e marcadores inflamatórios quanto á localização do tumor (TGIS *vs.* TGII) e identificar variáveis preditoras de mortalidade nesses pacientes.

PACIENTES E MÉTODOS

Pacientes

Este é um estudo prospectivo, que incluiu 41 pacientes (21 mulheres e 20 homens), com média de idade (DP) 59 (12) anos, atendidos no Serviço de Cirurgia do Ambulatório de Neoplasias Gastrointestinais do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA/UFRGS), no período de outubro de 2012 a dezembro de 2014. O tempo médio de acompanhamento foi de 1,5 anos (30 dias a 4 anos).

Este trabalho pertence à linha de pesquisa de tumores gastrointestinais do Grupo de Pesquisa de Cirurgia Oncológica (SSORG –Southern Surgical Oncology Research Group) e foi aprovado pelo comitê de Ética em Pesquisa (GPPG/HCPA) sob o número do protocolo 13-0520.

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de câncer gastrointestinal em diferentes estágios clínicos da doença [10], com indicação de tratamento cirúrgico, maiores de 18 anos, capazes de comunicação e entendimento, que consentiram por escrito em participar do estudo. Pacientes com histórico prévio de tratamento antineoplásico ou ainda pacientes em vigência de tratamento quimioterápico e radioterápico, com outras doenças imunológicas ou catabólicas, tais como doença renal crônica e doenças autoimunes, foram excluídos.

Métodos

Avaliação Nutricional

Na consulta ambulatorial pré-operatória, todos os pacientes tiveram o estado nutricional avaliado pela avaliação subjetiva global pelo paciente (ASG-PPP), antropometria clássica incluindo peso atual (PA) e altura, percentual de perda de peso (% PP) e índice de massa corporal (IMC).

Em relação à avaliação subjetiva global, os resultados foram descritos como sendo A (bem nutrido), B (moderadamente desnutrido) e C (gravemente desnutrido) [11]. Para a classificação do IMC, foram utilizadas as tabelas propostas pela OMS e Lipschitz *et al*., para pacientes adultos e idosos, respectivamente [12,13]. O peso usual (PU), tal como referido pelos pacientes, foi considerado para determinar o %PP.

Avaliação do Estado Inflamatório e Prognóstico

Para avaliação do estado inflamatório e prognóstico, foram considerados marcadores inflamatórios tais como o Escore Prognóstico de Glasgow (mGPS), Proporção de Neutrófilos e Linfócitos (NLR), Índice de Prognóstico Nutricional de Onodera (mPNI), Índice Inflamatório Nutricional (INI) e a versão adaptada do Índice Prognóstico Inflamatório e Nutricional (mPINI). Os exames laboratoriais como PCR, albumina, neutrófilos e linfócitos, necessários para classificação dos marcadores, foram solicitados no momento da entrevista pré-operatória e os resultados foram resgatados dos prontuários eletrônicos.

Em relação à albumina e PCR, valores <35 g/L para albumina e >10 mg/L para PCR foram considerados valores alterados na amostra. Para classificação de mGPS, albumina e PCR foram avaliados e a pontuação foi definida com base na combinação dos resultados. Pacientes com PCR elevada (> 10 mg/L) e hipoalbuminemia (<35 g/L) receberam pontuação igual a 2, associada a pior prognóstico. Pacientes com apenas PCR sérica alterada (>10 mg/L) receberam pontuação igual a 1 e aqueles sem alterações nestes valores (PCR sérica ≤10 mg/L e albumina ≥35 g/L) receberam pontuação igual 0 [5].

Para classificação de NLR (definida como a razão da contagem absoluta de neutrófilos pela contagem absoluta de linfócitos), valores ≥5 foram considerados valores anormais [14].

A equação de mPNI foi dada pela relação: 10 x concentração de soro de albumina (g/dL) + 0,005 × contagem de linfócitos (mm3). Em termos de referência, valores <40 foram relacionados ao pior prognóstico [15].

O INI, calculado com base na razão albumina/PCR, considera que pacientes bem nutridos (ASG A) possuem valores para INI = 1,25, ao passo que pacientes desnutridos (ASG C) possuem valores para INI = 0,10 [7].

A versão adaptada do Índice Prognóstico Inflamatório e Nutricional (mPINI), realizado através da razão PCR/albumina, classificou os pacientes como tendo nenhum risco (<0,4), baixo risco (0,4 a 1,2), risco moderado (1,2 a 2,0) ou alto risco (<2) de complicações infecciosas e inflamatórias [16].

Mortalidade

O óbito foi verificado por meio do prontuário eletrônico dos pacientes ou por contato telefônico com familiares dos pacientes.

Análise Estatística

Para análise estatística, devido ao pequeno tamanho da amostra, os grupos com escores 1 e 2 do mGPS, associados a pior prognóstico, foram agrupados e comparados com o grupo escore 0. O mesmo foi realizado para a ASG-PPP, na qual os pacientes classificados como graus B e C foram considerados desnutridos, ao passo que os pacientes classificados como grau A foram considerados bem nutridos.

As variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio padrão ou mediana e amplitude interquartílica. Para comparação de médias, utilizou-se o teste *t* de student para amostras independentes e, em caso de assimetria, o teste de Mann-Whitney. As variáveis qualitativas foram descritas através de frequências absolutas e relativas. Na comparação de proporções entre os grupos, o teste qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher foram aplicados.

Para avaliar a associação entre as variáveis quantitativas e ordinais, os testes de correlação linear de Pearson ou Spearman foram utilizados, respectivamente.

Para controlar fatores de confusão em relação ao óbito e à desnutrição pela ASG-PPP, utilizou-se o modelo de Regressão de Poisson. Como medida de efeito, foi calculado o Risco Relativo (RR) com os respectivos intervalos de confiança em 95%. O critério para a inclusão de uma variável no modelo multivariado foi

condicionado a um valor p<0,20 na análise bivariada. No modelo multivariado para desnutrição, cada marcador foi considerado isoladamente para controle do efeito de multicolinearidade e o risco das demais variáveis foi calculado em relação ao melhor preditor.

O nível de significância adotado foi de 5% ($p \leq 0,05$) e os dados foram analisados com o programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 18.0.

RESULTADOS

Do total de 41 pacientes incluídos, 29 (70,7%) possuíam tumores de TGIS e 12 (29,3%) de TGII. Entre os tumores mais comuns, 14 (34,1%) localizavam-se no estômago, 12 (29,3%) no cólon e 11 (26,8%) no esôfago.

A maior parte dos pacientes apresentou a doença em estágios clínicos avançados, sendo 34 (82,9%) incluídos no estágio III/IV, conforme apresentado na **Tabela 1**.

Em relação ao óbito, 25 (61%) pacientes morreram ao longo do acompanhamento. O tempo médio (variação) de óbito foi de 10 meses (1 dia a 2 anos) e o tempo médio (md) de internação foi de 17 (10 – 24) dias, sem relação com mortalidade nestes pacientes (p=0,702).

De acordo com a avaliação do estado nutricional pela ASG-PPP, quase a metade dos pacientes era de desnutridos (49%) ou em risco de desnutrição (27%) (classificação dos subgrupos em C e B, respectivamente), ao passo que a avaliação do estado nutricional pelo IMC detectou apenas 24% dos pacientes como desnutridos.

Quando as variáveis foram analisadas conforme localização do tumor, valores estatisticamente significativos foram encontrados para PA (p=0,009) e IMC (p= 0,002), indicando que os pacientes com tumores de TGIS apresentavam médias menores de PA (59,3 ± 13,5) e IMC (21,9 ± 4,6) quando comparados aos pacientes com tumores de TGII (72,7 ± 16,0; 27,5 ± 5,2, respectivamente). Em relação à classificação do IMC, desnutrição foi mais prevalente em pacientes com tumores de TGIS, ao passo que pacientes com tumores de TGII tinham, na maioria, excesso de peso (p=0,004), como apresentado na **Tabela 2**. Na avaliação nutricional pela ASG-

PPP, 17 (58,6%) pacientes classificados como gravemente desnutridos (categoria C) tinham tumores do TGIS contra apenas três (25%) do TGII. No entanto, essa associação não foi estatisticamente significativa (NS).

Tabela 1 – Caracterização da amostra.

Variáveis	**n=41**
Idade (anos); média (DP)	59,0 (12,0)
Sexo – n(%)	
Masculino	21 (51,2)
Feminino	20 (48,8)
Etnia – n(%)	
Branca	36 (87,8)
Não branca	5 (12,2)
Tipo de câncer – n(%)	
TGIS	29 (70,7)
TGII	12 (29,3)
Presença de Comorbidades – n(%)	14 (34,1)
HAS	8 (19,5)
DM	4 (9,8)
Dislipidemia	1 (2,4)
≥ 2	1 (2,4)
Estadiamento – n(%) (n=41)	
I/II	7 (17,1)
III/IV	34 (82,9)
Tempo de internação (dias); md (P25 – P75);	17 (10 – 24)
Óbito – n(%)	25 (61,0)

TGIS = Trato gastrointestinal superior; TGII = Trato gastrointestinal inferior; HAS = Hipertensão Arterial; DM = Diabetes Mellitus; DP = Desvio padrão; md = Mediana.

Elevada prevalência de inflamação sistêmica representada pelos valores alterados de PCR (> 10; 69,7%), e um elevado risco de complicações representadas por mPINI (<2; 72,7%) foram encontrados. Em relação aos demais marcadores

inflamatórios, tanto mGPS (1 e 2) quanto mPNI (<40) tiveram resultados alterados na população estudada (69,7% e 55,9%, respectivamente).

Associações estatisticamente significativas entre %PP em 3 meses com NLR (r_s=0,334; p=0,047), e %PP aos 6 meses com mPINI (r_s=0,422; p=0,014) e INI (r_s=-0,420; p=0,015) foram encontradas, demonstrando que quanto mais alterados eram os valores dos marcadores inflamatórios nos pacientes cirúrgicos oncológicos, maior era o percentual de perda ponderal ao longo dos meses **(Figura 1)**.

Com relação à ASG-PPP, nenhuma associação estatisticamente significativa foi encontrada entre a avaliação subjetiva e os marcadores mGPS (p=0,090), NLR (p=0,432) e mPNI (p=0,417). Em contrapartida, os marcadores INI (p=0,026), mPINI (p=0,026) e albumina (p=0,015) se associaram significativamente às categorias da ASG-PPP **(Tabela 3)**.

Em relação ao desfecho de mortalidade, associação estatisticamente significativa foi observada para estadiamento tumoral (p=0,008), IMC (p=0,021), ASG-PPP (p=0,030) e %PP em 1 mês (p=0,002), 3 meses (p=0,003) e 6 meses (p=0,014). Entretanto não foi encontrada associação entre os marcadores inflamatórios e desfecho de mortalidade na análise bivariada **(Tabela 4)**.

Tabela 2 – Comparação entre métodos de avaliação nutricional e marcadores inflamatórios conforme localização do tumor.

Variáveis	Amostra Total (n=41)	TGIS (n=29)	TGII (n=12)	p
Peso atual (kg); média (DP)	63,2(15,3)	59,3 ± 13,5	72,7 ± 16,0	0,009*
IMC (kg/m^2); média (DP)	23,6 ± 5,4	21,9 ± 4,6	27,5 ± 5,2	0,002*
Classificação do IMC – n(%)				0,004**
Desnutrição	10 (24,4)	9 (31,0)	1 (8,3)	
Eutrofia	16 (39,0)	14 (48,3)	2 (16,7)	
Excesso de peso	15 (36,6)	6 (20,7)	9 (75,0)	
%PP; média (DP)				
1 mês	2,40 (5,34)	2,08 (5,41)	3,16 (5,30)	0,563*
3 meses	7,95 ± 8,98	8,93 ± 9,38	5,56 ± 7,79	0,279*
6 meses	10,6 ± 8,57	11,6 ± 8,71	8,27 ± 8,10	0,267*
ASG-PPP – n(%)				0,116**
A	10 (24,4)	5 (17,2)	5 (41,7)	
B	11 (26,8)	7 (24,1)	4 (33,3)	
C	20 (48,8)	17 (58,6)	3 (25,0)	
GPS – n(%) (n=33)				0,741**
0	10 (30,3)	6 (27,3)	4 (36,4)	
1	18 (54,5)	12 (54,5)	6 (54,5)	
2	5 (15,2)	4 (18,2)	1 (9,1)	
mPNI – n(%) (n=34)				0,718***
<40	19 (55,9)	14 (58,3)	5 (50,0)	
≥40	15 (44,1)	10 (41,7)	5 (50,0)	
NLR – n(%) (n=36)				0,706***
<5	22 (61,1)	15 (57,7)	7 (70,0)	
≥5	14 (38,9)	11 (42,3)	3 (30,0)	

* Teste t-student; ** Teste Qui-quadrado de Pearson; *** Teste exato de Fisher;

IMC = índice de massa corporal; %PP = Percentual de perda de peso; ASG-PPP = Avaliação subjetiva global pelo paciente; GPS = Escore prognóstico de glasgow; mPNI = Índice de prognóstico nutricional modificado; NLR = Proporção de neutrófilos e linfócitos; DP = Desvio padrão.

Tabela 3 – Associação da ASG-PPP com os marcadores inflamatórios.

Variáveis	ASG-PPP		p
	A	B/C	
GPS – n(%) (n=33)	**n=9**	**n=24**	0,090*
0	5 (55,6)	5 (20,8)	
1/2	4 (44,4)	19 (79,2)	
mPNI – média (DP)	42,0 (4,5)	37,7 (5,5)	0,053**
mPNI – n(%) (n=34)	**n=8**	**n=26**	0,417*
<40	3 (37,5)	16 (61,5)	
≥40	5 (62,5)	10 (38,5)	
NLR – md (P25 – P75)	2,4 (2,1 – 4,1)	4,8 (2,7 – 6,3)	0,136***
NLR – n(%) (n=36)	**n=9**	**n=27**	0,432*
<5	7 (77,8)	15 (55,6)	
≥5	2 (22,2)	12 (44,4)	
Albumina (g/dL) – média (DP)	4,3 ± 0,51	3,79 ± 0,53	0,015**
Albumina (g/dL) – n(%) (n=38)	**n=9**	**n=29**	0,411*
< 3,5	1 (11,1)	8 (27,6)	
≥ 3,5	8 (88,9)	21 (72,4)	
PCR (mg/L) – md (P25 – P75)	10 (5,1 – 39,5)	49,1 (15,3 – 123)	0,054***
PCR (mg/L) – n(%) (n=33)	**n=9**	**n=24**	0,090*
≤ 10	5 (55,6)	5 (20,8)	
> 10	4 (44,4)	19 (79,2)	
mPINI – md (P25- P75);	1,96 (1,25 – 9,12)	18 (3,67 – 34,9)	0,026***
mPINI – n(%) (n=33)	**n=9**	**n=24**	0,042[#]
Baixo risco (0,4 – 1,19)	2 (22,2)	3 (12,5)	
Moderado risco (1,2 – 2,0)	3 (33,3)	1 (4,2)	
Elevado risco (>2)	4 (44,4)	20 (83,3)	
INI – md (P25 – P75)	0,51 (0,12 – 0,86)	0,06 (0,03 – 0,29)	0,026***

* Teste exato de Fisher; ** Teste t-student; *** Teste de Mann-Whitney; [#] Teste Qui-quadrado de Pearson.
ASG-PPP = Avaliação subjetiva global pelo paciente; GPS = Escore prognóstico de glasgow; mPNI = Índice de prognóstico nutricional modificado; NLR = Proporção de neutrófilos e linfócitos; PCR = proteína C-reativa; mPINI = Índice prognóstico inflamatório e nutricional modificado; INI = Índice inflamatório nutricional; DP = Desvio padrão; md = Mediana.

Tabela 4 – Associação das variáveis com o óbito.

Variáveis	Óbito		p
	Sim (n=25)	Não (n=16)	
Tipo de câncer – n(%)			0,485***

TGS	19 (76,0)	10 (62,5)	
TGI	6 (24,0)	6 (37,5)	
Tempo de internação (dias) – md (P25 – P75)	17 (9,5 – 28)	15,5 (10,5 – 20,5)	0,702[#]
Classificação do IMC – n(%)	**n=25**	**n=16**	0,021**
Desnutrição	6 (24,0)	4 (25,0)	
Eutrofia	14 (56,0)	2 (12,5)	
Sobrepeso	3 (12,0)	7 (43,8)	
Obesidade	2 (8,0)	3 (18,8)	
%PP – média (DP)	**n=25**	**n=16**	
1 mês	4,16 (5,73)	-0,37 (3,17)	0,002*
3 meses	11,2 ± 8,65	2,93 ± 7,17	0,003*
6 meses	13,2 ± 7,95	6,58 ± 8,16	0,014*
ASG PPP – n(%)	**n=25**	**n=16**	0,030***
A	3 (12,0)	7 (43,8)	
B/C	22 (88,0)	9 (56,3)	
GPS – n(%) (n=33)	**n=18**	**n=15**	1,000***
0	5 (27,8)	5 (33,3)	
1/2	13 (72,2)	10 (66,7)	
mPNI – n(%) (n=34)	**n=20**	**n=14**	0,820**
<40	12 (60,0)	7 (50,0)	
≥40	8 (40,0)	7 (50,0)	
NLR – n(%) (n=36)	**n=21**	**n=15**	0,106**
<5	10 (47,6)	12 (80,0)	
≥5	11 (52,4)	3 (20,0)	
Albumina (g/dL) – média (DP)	3,80 ± 0,52 **(n=23)**	4,07 ± 0,60 **(n=15)**	0,151*
PCR (mg/L) – md (P25 – P75)	42,5 (7,8 – 115) **(n=18)**	23,1 (9,1 – 101) **(n=15)**	0,708[#]
mPINI – md (P25- P75)	13,2 (1,8 – 33,8) **(n=18)**	6,08 (1,96 – 23,4) **(n=15)**	0,532[#]
INI – md (P25 – P75)	0,08 (0,03 – 0,57) **(n=18)**	0,16 (0,04 – 0,51) **(n=15)**	0,605[#]
Tempo de internação (dias) – md (P25 – P75)	15,5 (10,5 – 20,5)	17 (9,5 – 28)	0,702[#]

* Teste t-student; ** Teste Qui-quadrado de Pearson; *** Teste exato de Fisher; [#] Teste de Mann Whitney.

IMC = Índice de massa corporal; %PP = Percentual de perda de peso; ASG-PPP = Avaliação subjetiva global pelo paciente; GPS = Escore prognóstico de glasgow; mPNI = Índice de prognóstico nutricional modificado; NLR = Proporção de neutrófilos e linfócitos; PCR = proteína C-reativa; mPINI = Índice prognóstico inflamatório e nutricional modificado; INI = Índice inflamatório nutricional; DP = Desvio padrão; md = Mediana.

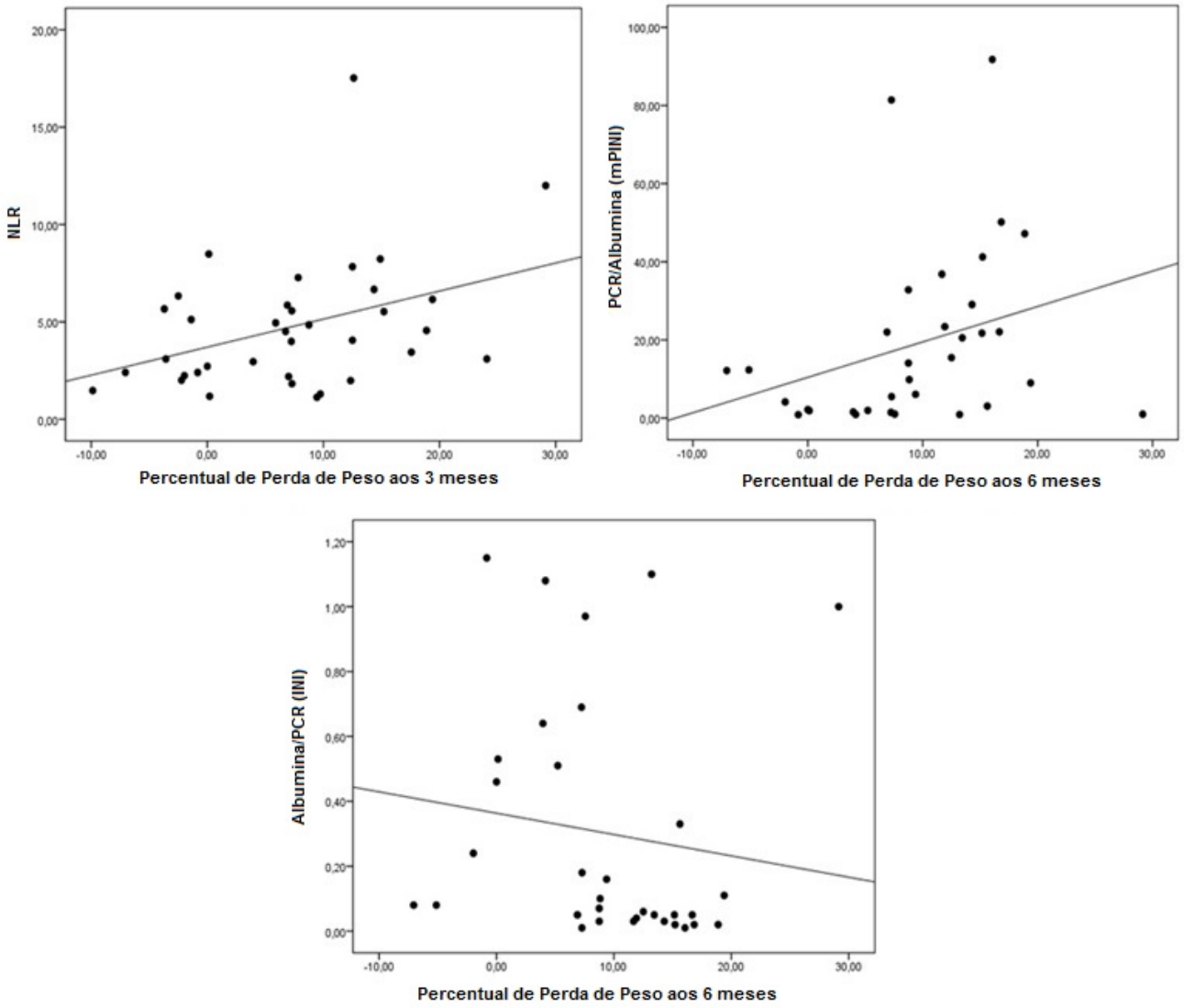
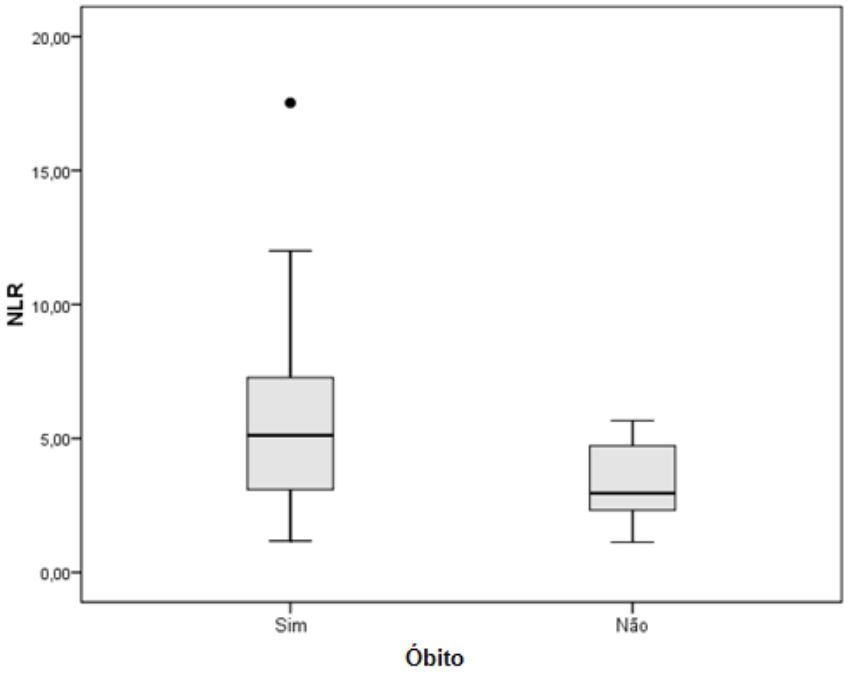


Figura 1. Associação entre marcadores inflamatórios e o percentual de perda de peso.

O NLR foi o marcador que mais se correlacionou ao óbito. Quando comparados pacientes que morreram (md=5,12) em relação aos que não morreram (md=2,95), foram encontrados valores de NLR significativamente mais elevados nos casos de óbitos (p=0,033), conforme demonstrado na **Figura 2**. No entanto, na análise multivariada, NLR não permaneceu estatisticamente significativo (NS) como preditor de mortalidade (p=0,139).



NLR = Proporção de neutrófilos e linfócitos.

Figura 2. Comparação dos valores de NLR referentes ao óbito.

Na análise multivariada para avaliar fatores independentemente associados com o óbito, estadiamento tumoral (p=0,001) e albumina (p=0,004) foram os únicos preditores independentes de mortalidade **(Tabela 5)**.

Tabela 5 – Análise multivariada através do modelo de Regressão de Poisson para avaliar fatores independentemente associados ao óbito.

Variáveis	Modelo Multivariado (n=26)	
	RR (IC 95%)	P
Estadiamento		
IV	5,02 (1,86 – 13,6)	0,001
Outros	1,0	
Classificação do IMC		
Desnutrição	1,04 (0,54 – 1,99)	0,907
Eutrofia	0,93 (0,43 – 1,99)	0,843
Excesso de peso	1,0	
ASG-PPP		
A	1,0	
B/C	1,01 (0,57 – 1,80)	0,969
Albumina	0,48 (0,29 – 0,79)	0,004
NLR	1,05 (0,98 – 1,13)	0,139

IMC = Índice de massa corporal; ASG-PPP = Avaliação subjetiva global pelo paciente; NLR= Proporção de neutrófilos e linfócitos; RR = Risco relativo; IC = Intervalo de confiança.

DISCUSSÃO

A desnutrição foi altamente prevalente nos pacientes incluídos nesse estudo. Segundo a avaliação subjetiva global (ASG-PPP), 75% dos pacientes eram desnutridos ou estavam em risco de desnutrição (categorias B e C), ao passo que IMC detectou menos de um quarto dos pacientes desnutridos. Resultado similar foi encontrado em estudo prévio (n=30) que avaliou pré-operatoriamente pacientes com tumores de TGI, onde a ASG-PPP detectou 83% de desnutrição e IMC foi capaz de detectar a desnutrição em apenas 40% dos pacientes, claramente demonstrando que IMC, isoladamente, não é confiável para avaliar desnutrição nos pacientes oncológicos [16]. Em análise multivariada para avaliar fatores independentes associados com a desnutrição pela ASG-PPP, os resultados para IMC não foram estatisticamente significativos (RR 0,98; IC 95% 0,93 – 1,04; p=0,491).

Sabe-se que, neoplasias que acometem o TGI e, principalmente o trato superior, podem acarretar desnutrição bastante acentuada [2]. No presente estudo, a desnutrição foi significativamente mais comum em pacientes com tumores de TGIS, ao passo que pacientes com tumores de TGII possuíam, em maioria, excesso de peso. Em estudo conduzido por Shim *et al*., a desnutrição foi mais prevalente em pacientes com câncer gástrico (30%) do que em pacientes com câncer colorretal (20%) [17], isso porque esses pacientes possuem menor risco de desnutrição em virtude de o sítio tumoral não afetar a ingestão alimentar e absorção de nutrientes, ao contrário do câncer de esôfago, por exemplo, que pode causar obstrução mecânica e por consequência, maior risco de desnutrição [18].

Uma vez que pacientes com câncer estão em constante estado de inflamação, e considerando o papel dessa inflamação sistêmica na progressiva

perda de peso e de massa muscular, a caquexia do câncer pode ser identificada pela presença e alteração de certos marcadores inflamatórios [6,7]. No nosso estudo, diversos marcadores inflamatórios estavam alterados, principalmente em pacientes com elevada perda de peso e desnutridos, demonstrando que, à medida que os valores dos marcadores eram inadequados, pior era a inflamação e maior era o %PP, similarmente ao demonstrado em estudo recente (n=29) que avaliou a associação entre perda de peso e diferentes marcadores inflamatórios em pacientes com tumores de TGI [19].

Poucos estudos avaliaram a associação entre marcadores inflamatórios e métodos de avaliação nutricional [6,7,14,16,19,20]. Entre os estudos atualmente disponíveis, alguns estudaram essa associação em diferentes tipos de câncer, não considerando apenas tumores de TGI, o que dificulta a comparação e extrapolação dos resultados [7,14].

Em estudo prévio incluindo pacientes com diferentes tipos de câncer em estágio avançado (n=114), os autores encontraram que 60% dos pacientes desnutridos pela ASG-PPP apresentaram elevado mGPS quando comparados aos bem nutridos (p=0,046). Embora em nosso estudo 79% dos pacientes desnutridos possuíam mGPS elevado em comparação com pacientes bem nutridos, essa diferença não foi significativa. O mesmo ocorre para NLR, onde os autores encontraram associação significativa entre as categorias da ASG-PPP com o marcador inflamatório, a qual não foi evidenciada neste trabalho, o que pode ser justificado pelo fato de que em nosso estudo, apenas pacientes com tumores de TGI foram incluídos [14].

Quando realizada a associação da ASG-PPP com marcadores inflamatórios, apenas INI, mPINI e albumina se associaram significativamente às categorias da avaliação subjetiva.

No presente estudo, pacientes desnutridos possuíam valores significativamente mais baixos para INI quando comparados aos bem nutridos, resultado similar ao demonstrado em estudo prévio que incluiu 74 pacientes com câncer, sendo mais prevalentes os tumores de TGI (72%), onde INI variou significativamente de acordo com o estado nutricional (p=0,02), pois os pacientes bem nutridos (ASG A) possuíam valores para INI elevados, os quais decresciam linearmente à medida que piorava o estado nutricional (ASG B e C) [7].

Os escores da ASG-PPP também se associaram significativamente a mPINI e albumina, demonstrando que pacientes desnutridos possuíam elevado risco de complicações e valores mais baixos de albumina quando comparados àqueles bem nutridos, similarmente ao demonstrado em estudo que incluiu pacientes com tumores de TGI (n=30), onde pacientes considerados desnutridos pela subjetiva global possuíam valores significativamente elevados de mPINI (p= 0,014), bem como valores mais baixos de albumina (p= 0,017) em comparação àqueles bem nutridos [16].

Como esperado, elevada mortalidade em pacientes com tumores gastrointestinais em estágios mais avançados da doença foi evidenciada, semelhantemente a estudo prévio em câncer de esôfago (n=141), onde estadiamento tumoral (TNM) foi independentemente associado ao pior prognóstico em análise multivariada (p=0,001) [21].

Marcadores inflamatórios têm sido utilizados para estimar o prognóstico á longo prazo (sobrevida global e sobrevida livre de doença) de pacientes com câncer,

e em diversos estudos são demonstrados como preditores efetivos de prognóstico em pacientes com tumores do TGI, incluindo esôfago, estômago, pâncreas e cólon [15,22-24]. No entanto, a literatura é escassa quanto à utilização desses marcadores como preditores de desfechos á curto prazo e morbimortalidade, sendo os resultados contraditórios entre os estudos. Sendo assim, a comparação dos resultados com outras correntes de estudos é limitada.

Embora alguns estudos tenham demonstrado que mGPS possui valor prognóstico á longo prazo em alguns tumores sólidos, incluindo tumores do TGI, em estudo conduzido por Walsh *et al.* em pacientes com câncer esofágico (n=223) os autores não encontraram associação entre mGPS e taxa de morbidade e mortalidade pós-operatória [25].

Pacientes com valores de NLR mais elevados tenderam ao óbito no presente estudo (p=0,033). Porém, NLR não se manteve como preditor de mortalidade quando inserido no modelo multivariado, mostrando-se ainda contraditório na literatura. Em estudo conduzido por Karen Y Jaramillo-Reta *et al.*, foi avaliado o papel de NLR como preditor de morbimortalidade e sobrevida em pacientes com câncer submetidos a ressecção do TGIS, concluindo-se que NLR é capaz de prever a mortalidade cirúrgica em pacientes com tumores de TGI, embora tenha perdido a significância na análise multivariada [26]. Por outro lado, Hirahara *et al.* e Rashid *et al*. concluíram que NLR pré-operatória não parece ser ferramenta com capacidade preditiva adequada em pacientes com câncer submetidos à ressecção cirúrgica [21, 27].

O número de trabalhos avaliando a eficácia do mPNI como preditor de resultado pós-operatório para cirurgia de cânceres de TGI é ainda menor do que para NLR. Recente revisão sistemática e meta-análise avaliaram a significância do

valor prognóstico de mPNI em pacientes com câncer. No entanto, todos os desfechos avaliados pelos estudos estavam relacionados com sobrevida global, sobrevida livre de recidiva e sobrevida específica para o câncer, e não com desfecho de mortalidade. No presente estudo, avaliou-se mPNI como preditor de mortalidade em pacientes com tumores de TGI, mas o marcador não foi preditivo para óbito na população [28].

Além disso, sugere-se a necessidade de correlacionar mPNI com instrumentos de avaliação nutricional amplamente utilizados em pacientes oncológicos, como a ASG-PPP [29], objetivando melhorar os resultados. Este foi o primeiro estudo que realizou essa associação e, embora os valores de mPNI estivessem anormais na amostra, principalmente nos pacientes desnutridos, essa associação não foi estatisticamente significativa.

Com relação à mPINI, que seja de nosso conhecimento, nenhum estudo correlacionou o marcador modificado com o desfecho de mortalidade em pacientes com tumores de TGI. No presente estudo, o marcador não foi capaz de predizer mortalidade na população.

Recente revisão sistemática demonstrou que PCR elevada está associada mortalidade em pacientes com tumores sólidos, principalmente em tumores do TGI [30]. Embora em nosso estudo os valores de PCR estivessem alterados na maioria dos casos, associação entre PCR, desnutrição e mortalidade não ficou evidenciada. Isso pode dever-se ao fato da PCR ser um marcador altamente variável ou a amostra ser ainda pequena para detectar a relação entre o marcador e desfechos.

A albumina tem sido amplamente utilizada como medida do estado nutricional e inflamatório de pacientes oncológicos. Valores alterados de albumina no pré-operatório têm demonstrado ser o melhor preditor de mortalidade pós-cirúrgica em

diversos tipos de câncer, incluindo tumores de TGI. No entanto, esse marcador não é um indicador seguro de avaliação nutricional em virtude de seus resultados serem influenciados por fatores não-nutricionais [7,8].

No nosso estudo, com exceção da albumina, nenhum outro marcador inflamatório foi preditor de mortalidade na análise multivariada. Provavelmente, esses outros marcadores são limitados para avaliar desfecho á curto prazo, sendo mais interessante à utilização em desfechos á longo prazo, como por exemplo, sobrevida e sobrevida livre de doença.

Devido à escassez de estudos que associam marcadores inflamatórios com a ASG-PPP e de estudos que avaliaram o uso desses marcadores para desfechos de morbimortalidade á curto-prazo, mais pesquisas são necessárias para melhor comparar e discutir tais resultados adequadamente.

CONCLUSÃO

Elevada prevalência de desnutrição e inflamação sistêmica foram encontradas em pacientes com câncer do TGI submetidos à ressecção cirúrgica. Os resultados demonstraram uma associação significativa entre o estado nutricional e marcadores inflamatórios nesses pacientes, claramente evidenciado a necessidade de incorporação desses marcadores nas rotinas de avaliação do estado nutricional, no intuito de melhorar os desfechos cirúrgicos e determinar o papel destes marcadores como preditores de desfechos á curto prazo. Embora a ASG-PPP tenha se mostrado excelente ferramenta para avaliar estado nutricional, não permitiu predizer mortalidade na análise multivariada. No presente estudo, apenas a albumina e estadiamento tumoral foram independentemente relacionados ao óbito.

.

COVER ARTICLE

NUTRITIONAL AND INFLAMMATORY STATUS IN PATIENTS WITH GASTROINTESTINAL TRACT TUMORS SUBMITTED TO SURGICAL RESECTION

ANA VALERIA GONÇALVES FRUCHTENICHT, BNut

ALINE KIRJNER POZIOMYCK, MSc

AUDREY MACHADO DOS REIS, BNut

CARLOS ROBERTO GALIA, MD

GEORGIA BRUM KABKE, MSc

LUIS FERNANDO MOREIRA, MD

Manuscript: 5 tables, 2 figures, 3301 words and 30 references

The authors declare no conflict of interest

*Corresponding author:

Luis F. Moreira, MD

Surgical Oncology Research Group - SSORG

Postgraduate Program in Surgery

School of Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul and Department of Surgery,

Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA/UFRGS

Rua Ramiro Barcelos 2400, 7º andar sala 733

Tel. +55 51 3359-8232

91.035.095 Porto Alegre, RS, Brasil

Email: lufmoreira@hcpa.edu.br

Porto Alegre, January 2017.

ABSTRACT

Malnutrition and systemic inflammatory response associated with cancer have a great influence on disease-related results. This study aimed to evaluate the association between nutritional and inflammatory status in patients with gastrointestinal (GIT) cancer undergoing surgical resection. It also aimed to compare methods of nutritional assessment and inflammatory markers in relation to tumor location and identify predictive variables of mortality in these patients.

A prospective study was conducted including 41 patients with GIT cancer, submitted to surgery between October 2012 and December 2014. Nutritional status was evaluated by subjective and objective methods. Inflammatory response and prognosis were assessed through the modified Glasgow Prognostic Score (mGPS), Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR), Onodera's Prognostic Nutritional Index (mPNI), Inflammatory-Nutritional Index (INI) and CRP/albumin ratio (mPINI).

The majority of patients were malnourished (49%) or at nutritional risk (27%), with malnutrition being highly evident in patients with upper GIT tumors ($p = 0.004$). Positive association was found between percentage weight loss (%WL) and the NLR ($p = 0.047$), mPINI ($p = 0.014$) and INI ($p = 0.015$) markers, while serum albumin levels ($p = 0.015$), INI ($p = 0.026$) and mPINI ($p = 0.026$) were significantly associated with the PG-SGA categories, demonstrating that the higher the inflammatory response, the worse the PG-SGA (B and C) scores and greater the %WL. In multivariate analysis, albumin was independently related to death ($p=0.004$).

Inflammatory markers were significantly associated with malnutrition in these patients, requiring further research to evaluate these markers as predictors of short-term outcomes.

Keywords: cancer, gastrointestinal cancer, nutritional status, inflammation, inflammatory markers, mortality.

INTRODUCTION

Cancer has become a worldwide public health problem and the sharp rise in its incidence unquestionably represents a crisis for the health systems of many countries [1].

Malnutrition, which is highly evident when neoplasia reaches the gastrointestinal tract (GIT), is associated with a reduced response to specific treatment and quality of life, with greater risks of postoperative infection and increased morbidity and mortality [2]. Several nutritional assessment methods and tools have been proposed over the years, aimed at the early detection of malnutrition. However, there is no established gold standard for nutritional assessment as evaluation of nutritional status in cancer patients is highly variable in clinical practice due to the large metabolic alterations affecting these patients [3,4].

Increasing evidence suggests that systemic inflammatory response associated with cancer has a large influence on the disease-related outcomes [5]. Various prognostic methods for different cancer types are derived from the combination of several pre-existing biochemical markers, which are simple to use, easily measured and often available in clinical practice. Inflammatory markers have consistently been studied for potential application in the prognosis of cancer, such as the modified Glasgow Prognostic Score (mGPS), Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR), Onodera's Prognostic Nutritional Index (mPNI), Inflammatory-Nutritional Index (INI) and the adapted version of the Prognostic Inflammatory and Nutritional Index (mPINI).

Inflammatory markers and inflammation-based instruments could be useful tools for the evaluation of nutritional status in cancer patients, based on the premise

that these patients are in a constant state of chronic inflammation and that this is one of the factors contributing to nutritional depletion and the development of cachexia [6]. Recognizing the influence of systemic inflammation on nutritional depletion could enable appropriate therapeutic strategies to be developed, aimed at avoiding progressive weight loss [6,7], reversing the clinical picture by means of adequate and directed nutritional intervention [3,8] that minimizes or even eliminates the resulting morbidity and mortality [9].

The main objective of this study therefore was to evaluate the association between nutritional and inflammatory status in patients with GIT cancer submitted to surgical resection, as well as to compare methods of nutritional evaluation and inflammatory markers in relation to tumor location (UGIT *vs* LGIT), and to identify predictive variables of mortality in these patients.

PATIENTS AND METHODS

Patients

A prospective study was conducted including 41 patients (21 women, 20 men) with mean (±SD) age of 59 (±12) years, attending the Surgery Service of the Gastrointestinal Cancers Outpatients Clinic of the Hospital de Clínicas of Porto Alegre (HCPA)/UFRGS) in the period from October 2012 to December 2014. The mean follow-up time was 1.5 years (30 days to 4 years).

This study is a part of the research line of the Southern Surgical Oncology Group (SSORG) and was approved by the Institution Review Board under IRB # 13-0520 of the HCPA-UFRGS University Attached Hospital.

Patients included were aged 18+ years, with a diagnosis of gastrointestinal cancer at different clinical stages of the disease [10], and indicated for surgical treatment. All were capable of communication and understanding, and consented in writing to participate in the study. Patients with previous history of antineoplastic treatment or still undergoing chemotherapy and radiotherapy were excluded, as well as those with other immunological or catabolic diseases, such as chronic kidney disease and autoimmune diseases.

Methods

Nutritional Assessment

All patients were evaluated for nutritional status during the preoperative outpatient clinic using a patient-generated subjective global assessment (PG-SGA) tool. Classic anthropometric variables were also recorded, including current weight (CW) and height, percentage weight loss (%WL) and body mass index (BMI).

The results of the subjective global assessment were described as A (well nourished), B (moderately malnourished) and C (severely malnourished) [11]. BMI was classified using tables proposed by the WHO and Lipschitz *et al*. for adult and elderly patients, respectively [12,13]. The self-reported usual weight of the patient was considered when determining %WL.

Evaluation of the Inflammatory State and Prognosis

The patient inflammatory state and prognosis were evaluated considering inflammatory markers, such as the modified Glasgow Prognostic Score (mGPS), Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR), Onodera's Prognostic Nutritional Index (mPNI), Inflammatory-Nutritional Index (INI) and the modified version of the Prognostic Inflammatory and Nutritional Index (mPINI). The laboratory exams needed to classify the markers, such as CRP, albumin, neutrophils and lymphocytes, were requested at the time of the patient preoperative interview and the results were retrieved from the electronic medical records.

Levels of albumin <35 g/L and CRP >10 mg/L in the sample were considered to be altered. Albumin and CRP were measured for classification of the mGPS, with the defined score based on the combination of the results. Patients with an elevated CRP (> 10 mg/L) and hypoalbuminemia (< 35 g/L) received a score equal to 2, associated with a worse prognosis. Patients with only an altered serum CRP >10 mg/L received a score equal to 1, and those with no abnormalities in these values (serum PCR ≤10 mg/L and albumin ≥35 g/L) received a score equal to 0 [5].

NLR (defined as the ratio of absolute neutrophil count divided by absolute lymphocyte count) values ≥5 were considered to be abnormal [14].

The mPNI was calculated using the formula: 10 × serum albumin concentration (g/dL) + 0.005 × lymphocyte count (mm3). Reference values <40 were associated with a worse prognosis [15].

The INI, calculated on the basis of albumin/CRP, considers an INI = 1.25 for well-nourished patients (SGA A), whereas malnourished patients (SGA C) have an INI = 0.10 value [7].

The modified version of the Prognostic Inflammatory and Nutritional Index (mPINI), determined through the albumin/CRP ratio, classified patients as having no risk (<0.4), low risk (0.4 to 1.2), moderate risk (1.2 to 2.0) or high risk (<2) of infectious and inflammatory complications [16].

Mortality

Patient death was verified via the patient's electronic medical record or through telephone contact with their relatives.

Statistical Analysis

For statistical analysis and due to the small sample size, the patients with mGPS of 1 and 2, associated with a worse prognosis, were grouped together and compared with those in the group with a 0 score. The same procedure was adopted for the PG-SGA, in which patients classified as grades B and C were considered malnourished, while patients designated as grade A were considered well nourished.

Quantitative variables are described as mean ± standard deviation or median and interquartile range. Comparison of the means was performed using Student's t-test for independent samples and the Mann-Whitney test in the case of asymmetry. Qualitative variables are described using absolute and relative frequencies. Pearson's chi-square or Fisher's exact tests were applied when comparing proportions between the groups.

The association between quantitative and ordinal variables was performed through Pearson's or Spearman's linear correlation tests, respectively.

A Poisson Regression model was used to control for confounding factors in relation to death and malnutrition by the PG-SGA. Relative Risk (RR) with a 95% respective confidence interval was calculated as the measure of effect. The criteria for inclusion of a variable in the multivariate model was set as a p value <0.20 in bivariate analysis. Each marker in the multivariate model for malnutrition was considered in isolation to control the effect of multicollinearity and the risk of the other variables was calculated in relation to the best predictor.

The significance level adopted was 5% ($p \leq 0.05$) and data was analyzed using the software SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), version 18.0.

RESULTS

Of the 41 patients included, 29 (70.7%) had UGIT and 12 (29.3%) LGIT tumors. The most common tumors presented were 14 (34.1%) located in the stomach, 12 (29.3%) in the colon and 11 (26.8%) in the esophagus.

The majority of included patients presented with disease at an advanced clinical stage, with 34 (82,9%) at stage III/IV, as shown in **Table 1**.

A total of 25 (61%) patients died during the follow-up period. The median (range) time of death was 10 months (1 day to 2 years) and median time of hospitalization was 17 (10 - 24) days, with no association with mortality in these patients (p=0.702).

Evaluation of nutritional status, according to the PG-SGA, showed almost half the patients to be malnourished (49%) or at risk of malnutrition (27%) (stages C and B, respectively), while nutritional status assessed by the BMI detected only 24% of patients as being malnourished.

Analysis of the variables according to tumor location found CW (p=0.009) and BMI (p= 0.002) to be statistically significant, indicating that patients with tumors of the UGIT presented lower mean (±SD) values for CW (59.3 ± 13.5 kg) and BMI (21.9 ± 4.6) in comparison to patients with tumors of the LGIT (72.7 ± 16.0 kg; 27.5 ± 5.2, respectively). According to BMI grouping, malnutrition was more prevalent in patients with UGIT tumors, whereas patients with LGIT tumors were, for the most part, overweight (p=0.004), as shown in **Table 2**. Nutritional evaluation by the PG-SGA found 17 (58.6%) patients classified as being severely malnourished (stage C) to have UGIT tumors, compared to only three (25%) with LGIT tumors. However, this association was not statistically significant.

Table 1 – Sample characteristics.

Variables	**n=41**
Age (years); mean (SD)	59.0 (12.0)
Gender – n(%)	
Male	21 (51.2)
Female	20 (48.8)
Ethnicity – n(%)	
White	36 (87.8)
Non-white	5 (12.2)
Cancer location – n(%)	
UGIT	29 (70.7)
LGIT	12 (29.3)
Presence of comorbidities – n(%)	14 (34.1)
SAH	8 (19.5)
DM	4 (9.8)
Dyslipidemia	1 (2.4)
≥ 2	1 (2.4)
Staging – n(%) (n=41)	
I/II	7 (17.1)
III/IV	34 (82.9)
Length of hospitalization (days); md (P25 – P75);	17 (10 – 24)
Death – n(%)	25 (61.0)

UGIT = Upper gastrointestinal tract; LGIT = Lower gastrointestinal tract; SAH = Systemic arterial hypertension; DM = Diabetes Mellitus. SD = Standard deviation; md = Median.

A high prevalence of systemic inflammation represented by altered CRP values (> 10; 69.7%) and an increased risk of complications indicated by the mPINI (<2; 72.7%) were found. Considering the other inflammatory markers, both the mGPS (1 and 2) and mPNI (<40) had altered results in the study population (69.7% and 55.9%, respectively).

Statistically significant associations were found between %WL at 3 months with NLR (rs=0.334; p=0.047) and %WL at 6 months with mPINI (rs=0.422; p=0.014) and INI (rs=-0.420; p=0.015), demonstrating that the more altered the inflammatory marker values in cancer surgical patients, the greater the percentage weight loss over the months **(Figure 1)**.

No statistically significant association was found between the subjective assessment of the PG-SGA and the mGPS (p=0.090), NLR (p=0.432) and mPNI (p=0.417) markers. In contrast, the INI (p=0.026), mPINI (p=0.026) and albumin (p=0.015) markers were all significantly associated with the PG-SGA categories **(Table 3)**.

A statistically significant association was observed between the outcome of death and tumor staging (p=0.008), BMI (p=0.021), PG-SGA (p=0.030), and %WL at 1 month (p=0.002), 3 months (p=0.003) and 6 months (p=0.014). However, no association was found between the inflammatory markers and mortality in the bivariate analysis **(Table 4)**.

Table 2 – Comparison between nutritional assessment methods and inflammatory markers according to tumor location.

Variables	Total Sample	UGIT	LGIT	p

	(n=41)	(n=29)	(n=12)	
Current weight (kg); mean (SD)	63.2(15.3)	59.3 ± 13.5	72.7 ± 16.0	0.009*
BMI (kg/m^2); mean (SD)	23.6 ± 5.4	21.9 ± 4.6	27.5 ± 5.2	0.002*
BMI classification – n(%)				0.004**
Malnutrition	10 (24.4)	9 (31.0)	1 (8.3)	
Eutrophy	16 (39.0)	14 (48.3)	2 (16.7)	
Overweight	15 (36.6)	6 (20.7)	9 (75.0)	
%WL; mean (SD)				
1 month	2.40 (5.34)	2.08 (5.41)	3.16 (5.30)	0.563*
3 months	7.95 ± 8.98	8.93 ± 9.38	5.56 ± 7.79	0.279*
6 months	10.6 ± 8.57	11.6 ± 8.71	8.27 ± 8.10	0.267*
PG-SGA – n(%)				0.116**
A	10 (24.4)	5 (17.2)	5 (41.7)	
B	11 (26.8)	7 (24.1)	4 (33.3)	
C	20 (48.8)	17 (58.6)	3 (25.0)	
mGPS – n(%) (n=33)				0.741**
0	10 (30.3)	6 (27.3)	4 (36.4)	
1	18 (54.5)	12 (54.5)	6 (54.5)	
2	5 (15.2)	4 (18.2)	1 (9.1)	
mPNI – n(%) (n=34)				0.718***
<40	19 (55.9)	14 (58.3)	5 (50.0)	
≥40	15 (44.1)	10 (41.7)	5 (50.0)	
NLR – n(%) (n=36)				0.706***
<5	22 (61.1)	15 (57.7)	7 (70.0)	
≥5	14 (38.9)	11 (42.3)	3 (30.0)	

* Student's t-test; ** Pearson's chi-square test; *** Fisher's exact test;

BMI = body mass index; %WL = Percentage weight loss; PG-SGA = Patient-Generated Subjective Global Assessment; mGPS = modified Glasgow Prognostic Score; mPNI = modified Prognostic Nutritional Index; NLR = Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio; SD = Standard deviation.

Table 3 – PG-SGA associated with inflammatory markers.

Variables	**PG-SGA**		**p**
	A	**B/C**	
mGPS – n(%) (n=33)	**n=9**	**n=24**	0.090*
0	5 (55.6)	5 (20.8)	
1/2	4 (44.4)	19 (79.2)	
mPNI – mean (SD)	42.0 (4.5)	37.7 (5.5)	0.053**

mPNI – n(%) (n=34)	**n=8**	**n=26**	0.417*
<40	3 (37.5)	16 (61.5)	
≥40	5 (62.5)	10 (38.5)	
NLR – md (P25 – P75)	2.4 (2.1 – 4.1)	4.8 (2.7 – 6.3)	0.136***
NLR – n(%) (n=36)	**n=9**	**n=27**	0.432*
<5	7 (77.8)	15 (55.6)	
≥5	2 (22.2)	12 (44.4)	
Albumin (g/dL) – mean (SD)	4.3 ± 0.51	3.79 ± 0.53	0.015**
Albumin (g/dL) – n(%) (n=38)	**n=9**	**n=29**	0.411*
< 3.5	1 (11.1)	8 (27.6)	
≥ 3.5	8 (88.9)	21 (72.4)	
CRP (mg/L) – md (P25 – P75)	10 (5.1 – 39.5)	49.1 (15.3 – 123)	0.054***
CRP (mg/L) – n(%) (n=33)	**n=9**	**n=24**	0.090*
≤ 10	5 (55.6)	5 (20.8)	
> 10	4 (44.4)	19 (79.2)	
mPINI – md (P25- P75);	1.96 (1.25 – 9.12)	18 (3.67 – 34.9)	0.026***
mPINI – n(%) (n=33)	**n=9**	**n=24**	0.042#
Low risk (0.4 – 1.19)	2 (22.2)	3 (12.5)	
Moderate risk (1.2 – 2.0)	3 (33.3)	1 (4.2)	
High risk (>2)	4 (44.4)	20 (83.3)	
INI – md (P25 – P75)	0.51 (0.12 – 0.86)	0.06 (0.03 – 0.29)	0.026***

* Fisher's exact test; ** Student's t-test; *** Mann-Whitney test; # Pearson's chi-square test.
PG-SGA = Patient-Generated Subjective Global Assessment; mGPS = modified Glasgow Prognostic Score; mPNI = modified Prognostic Nutritional Index; NLR = Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio; CRP = C-reactive protein; mPINI = modified Prognostic Inflammatory and Nutritional Index; INI = Inflammatory-Nutritional Index; SD = Standard deviation; md = Median.

Table 4 – Association of variables with death.

Variables	**Death**		**p**
	Yes (n=25)	**No (n=16)**	
Cancer location – n(%)			0.485***
UGIT	19 (76.0)	10 (62.5)	
LGIT	6 (24.0)	6 (37.5)	
Length of hospitalization (days) – md (P25 – P75)	17 (9.5 – 28)	15.5 (10.5 – 20.5)	0.702#
BMI classification – n(%)	**n=25**	**n=16**	0.021**
Malnutrition	6 (24.0)	4 (25.0)	
Eutrophy	14 (56.0)	2 (12.5)	
Overweight	3 (12.0)	7 (43.8)	
Obesity	2 (8.0)	3 (18.8)	

%WL – mean (SD)	**n=25**	**n=16**	
1 month	4.16 (5.73)	-0.37 (3.17)	0.002*
3 months	11.2 ± 8.65	2.93 ± 7.17	0.003*
6 months	13.2 ± 7.95	6.58 ± 8.16	0.014*
PG-SGA – n(%)	**n=25**	**n=16**	0.030***
A	3 (12.0)	7 (43.8)	
B/C	22 (88.0)	9 (56.3)	
mGPS – n(%) (n=33)	**n=18**	**n=15**	1.000***
0	5 (27.8)	5 (33.3)	
1/2	13 (72.2)	10 (66.7)	
mPNI – n(%) (n=34)	**n=20**	**n=14**	0.820**
<40	12 (60.0)	7 (50.0)	
≥40	8 (40.0)	7 (50.0)	
NLR – n(%) (n=36)	**n=21**	**n=15**	0.106**
<5	10 (47.6)	12 (80.0)	
≥5	11 (52.4)	3 (20.0)	
Albumin (g/dL) – mean (SD)	3.80 ± 0.52 **(n=23)**	4.07 ± 0.60 **(n=15)**	0.151*
CRP (mg/L) – md (P25 – P75)	42.5 (7.8 – 115) **(n=18)**	23.1 (9.1 – 101) **(n=15)**	0.708#
mPINI – md (P25- P75)	13.2 (1.8 – 33.8) **(n=18)**	6.08 (1.96 – 23.4) **(n=15)**	0.532#
INI – md (P25 – P75)	0.08 (0.03 – 0.57) **(n=18)**	0.16 (0.04 – 0.51) **(n=15)**	0.605#
Length of hospitalization (days) – md (P25 – P75)	15.5 (10.5 – 20.5)	17 (9.5 – 28)	0.702#

* Student's t-test; ** Pearson's chi-square test; *** Fisher's exact test; # Mann-Whitney test.
BMI = Body mass index; %WL = Percentage weight loss; PG-SGA = Patient-Generated Subjective Global Assessment; mGPS = modified Glasgow Prognostic Score; mPNI = modified Prognostic Nutritional Index; NLR = Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio; CRP = C-reactive protein; mPINI = modified Prognostic Inflammatory and Nutritional Index; INI = Inflammatory-Nutritional Index; SD = Standard deviation; md = Median.

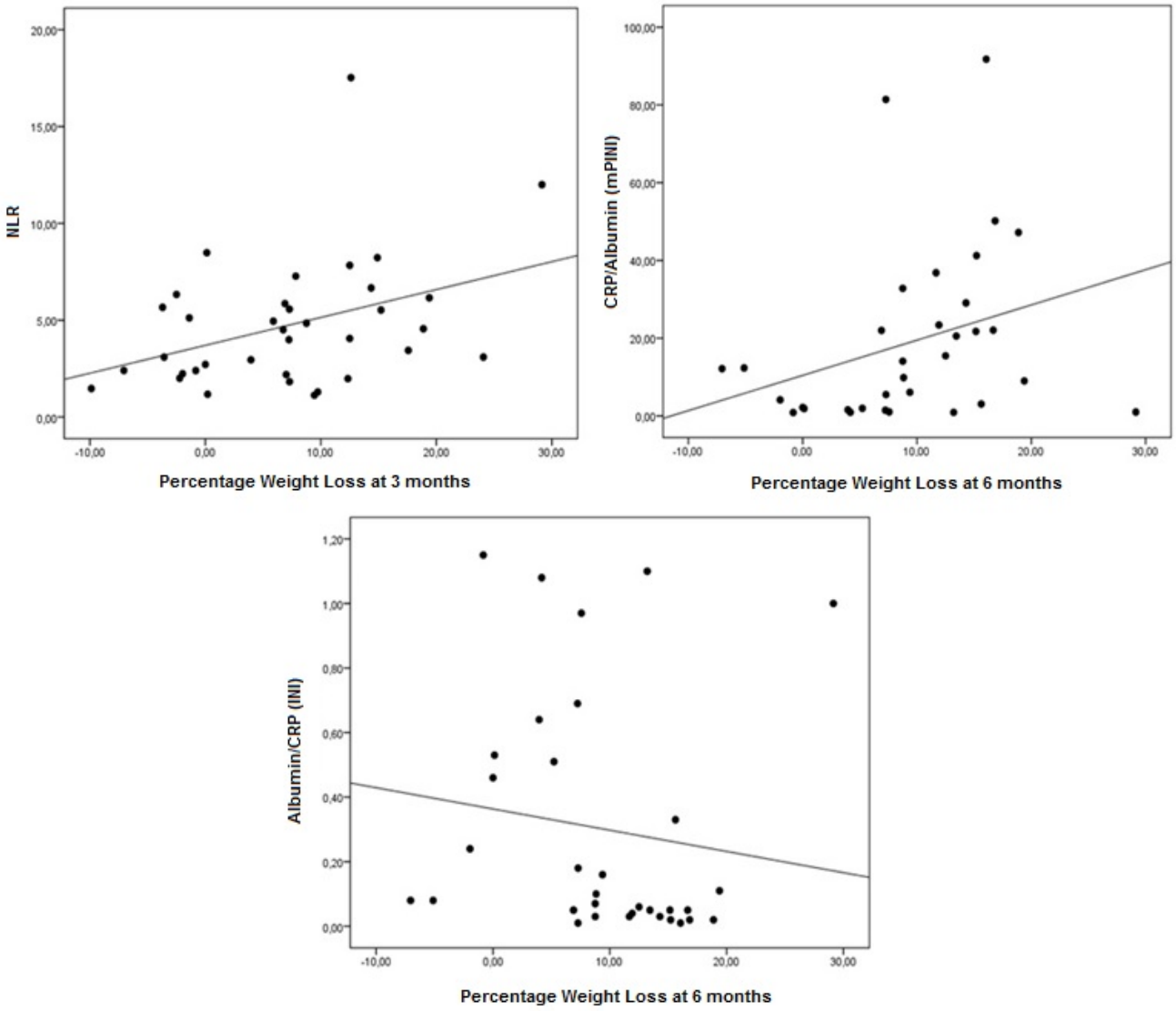
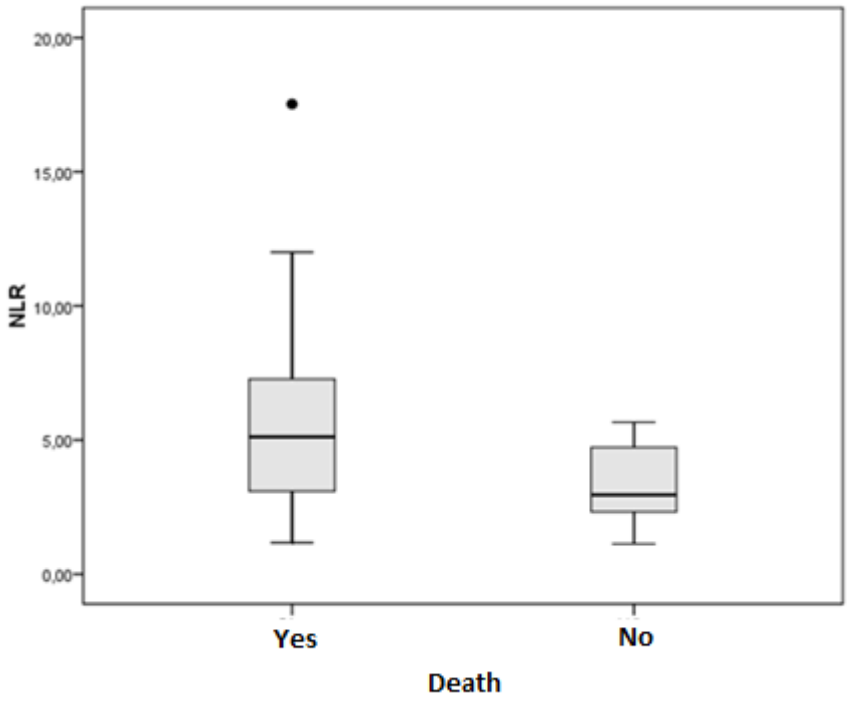


Figure 1. Association between inflammatory markers and percentage weight loss.

The NLR was the marker most correlated with death. Significantly higher NLR values were found in the cases of death (p=0.033), when comparing patients who died (md=5.12) with those who did not (md=2.95), as shown in Figure 2. After multivariate analysis, however, NLR did not remain statistically significant as a predictor of mortality (p=0,139).



NLR = Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio;

Figure 2. Comparison of the NLR values related to death.

Multivariate analysis conducted to evaluate factors independently associated with death revealed tumor staging (p = 0.001) and albumin (p = 0.004) to be the only independent predictors of mortality (**Table 5**).

Table 5 – Multivariate analysis using a Poisson regression model to evaluate factors independently associated with death.

Variables	Multivariate Model (n=26)	
	RR (95% CI)	P
Staging		
IV	5.02 (1.86 – 13.6)	0.001
Others	1.0	
BMI Classification		
Malnutrition	1.04 (0.54 – 1.99)	0.907
Eutrophy	0.93 (0.43 – 1.99)	0.843
Overweight	1.0	
PG-SGA		
A	1.0	
B/C	1.01 (0.57 – 1.80)	0.969
Albumin	0.48 (0.29 – 0.79)	0.004
NLR	1.05 (0.98 – 1.13)	0.139

BMI = Body mass index; PG-SGA = Patient-Generated Subjective Global Assessment; NLR= Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio; RR = Relative risk; CI = Confidence interval.

DISCUSSION

Malnutrition was highly prevalent in the patients included in this study. According to the subjective global assessment (PG-SGA), 75% of the study patients were malnourished or at risk of malnutrition (categories B and C), whereas less than a quarter of malnourished patients were detected using the BMI. A similar result was found in a previous study (n = 30) in which patients with GIT tumors were preoperatively evaluated. The PG-SGA on that occasion indicated malnutrition in 83% of patients, while only 40% were revealed by the BMI, clearly demonstrating that BMI on its own is unreliable in identifying malnutrition in cancer patients [16]. The BMI results proved not to be statistically significant following multivariate analysis to evaluate independent factors associated with malnutrition by the PG-SGA (RR 0.98; 95% CI 0.93 – 1.04; p=0.491).

It is known that neoplasias affecting the GIT, particularly the upper tract, can cause quite pronounced malnutrition [2]. In the present study, malnutrition was significantly more common in patients with tumors of the UGIT, whereas, in most cases, patients with LGIT tumors were overweight. Research by Shim *et al*. found malnutrition to be more prevalent in gastric cancer patients (30%) than those with colorectal cancer (20%); the latter have a lower malnutrition risk as the tumor site does not affect food intake and nutrient absorption, in contrast to esophageal cancer, for example, which can cause mechanical obstruction and, consequently, an increased risk of malnutrition [18].

Cancer cachexia can be identified by the presence and alteration of certain inflammatory markers, since cancer patients are in a constant state of systemic inflammation and considering its role in the progressive loss of weight and muscle

mass [6,7]. In the present study, several inflammatory markers were altered, particularly in the malnourished patients with greater weight loss, demonstrating the link between more inadequate levels of the markers and exacerbated inflammation and increased %WL. This finding is similar to that demonstrated in a recent study (n=29) evaluating the association between weight loss and different inflammatory markers in patients with GIT tumors [19].

Few studies have focused on the association between inflammatory markers and methods of nutritional assessment [6,7,14,16,19,20]. Some recent researches have evaluated this association in different types of cancer but not considering tumors of the GIT, which makes it difficult to extrapolate and compare the results [7,14].

The authors of a previous study involving patients with different forms of advanced-stage cancer (n=114) found that 60% of patients designated as malnourished according to the PG-SGA, presented high mGPS values when compared to those designated as well-nourished (p=0.046). Although 79% of malnourished patients in the present study had an elevated mGPS in comparison to the well-nourished, this difference was not significant. The same authors observed a significant association between the PG-SGA categories and the inflammatory marker NLR, something that was not confirmed in the present research and which may be justified by the fact that only patients with GIT tumors were included [14].

Correlation of the PG-SGA with inflammatory markers revealed the INI, mPINI and albumin to be the only markers significantly associated with the subjective assessment categories.

Malnourished patients in the present work had significantly lower values for INI when compared to the well-nourished, a result similar to that demonstrated in a

previous research including 74 cancer patients, with GIT tumors being the most prevalent (72%). The authors reported the INI to vary significantly in accordance with nutritional status (p=0.02), with well-nourished patients (SGA A) having a high INI, which declined linearly as the nutritional state deteriorated (SGA B and C) [7].

The PG-SGA scores were also significantly associated with the mPINI and albumin levels, demonstrating a high risk of complications and lower albumin values in malnourished patients in comparison to well-nourished patients. These findings are comparable to the results of a study including patients with GIT tumors (n = 30), in which participants considered malnourished by the subjective global assessment had significantly higher values of mPINI (p = 0.014), as well as lower albumin values (p = 0.017) in comparison to those considered well-nourished [16].

As expected, high mortality was seen for those patients with more advanced-stage gastrointestinal tumors, similar to a study involving esophageal cancer (n = 141), where tumor staging was independently associated with worse prognosis in multivariate analysis (p=0.001) [21].

Inflammatory markers have been used to estimate the long-term prognosis (overall survival and disease-free survival) of cancer patients and have been shown effective in many studies as predictors of prognosis in patients with GIT tumors, including of the esophagus, stomach, pancreas and colon [15,22-24]. Nonetheless, the literature on the use of these markers as predictors of short-term outcomes, morbidity and mortality is scarce, with research results being contradictory. Therefore, comparison of the results with other lines of research is limited.

Although some studies have shown that mGPS has long-term prognostic value in some solid tumors, including in the GIT, an investigation by Walsh *et al*. in

patients with esophageal cancer (n = 223) found no association between mGPS and postoperative morbidity and mortality rates [25].

Patients with higher NLR values in the present study had a tendency towards death (p=0.033). However, NLR did not remain a predictor of mortality when inserted into the multivariate analysis model, still being contradictory in the literature. Karen Y Jaramillo-Reta *et a*l. evaluated the role of NLR as a predictor of morbidity and survival in cancer patients submitted to UGIT resection, concluding that although NLR was able to predict surgical mortality in patients with GIT tumors, it lost significance in the multivariate analysis [26]. On the other hand, Hirahara *et al*. and Rashid *et al*. determined that the preoperative NLR did not appear to be a tool with adequate predictive capacity for cancer patients submitted to surgical resection [21, 27].

The numbers of studies evaluating the efficacy of mPNI as a predictor of postoperative outcome for GIT cancer surgeries is even lower than for NLR. A recent systematic review and meta-analysis assessed the significance of the prognostic value of the mPNI in cancer patients, although all the evaluated study outcomes were related to overall survival, relapse-free survival and cancer-specific survival rather than the outcome of mortality [28]. In the present study, mPNI was evaluated as a predictor of mortality in patients with GIT tumors but it was not found to be predictive of death in the population.

In addition, it’s suggested the need to correlate mPNI with the nutritional assessment tools widely used in cancer patients, such as the PG-SGA [29], in order to improve results. This is believed to be the first research to perform this association and although the mPNI values in the sample were abnormal, especially in the malnourished patients, this association was not statistically significant.

No study to our knowledge has correlated the modified PINI marker with the outcome of mortality in patients with GIT tumors. In the present study, the marker was unable to predict mortality in the population.

A systematic literature review recently demonstrated CRP to be associated with mortality in patients with solid tumors, primarily GIT tumors [30]. In the present study, CRP values were altered in the majority of cases, although an association between CRP, malnutrition and mortality was not found. This may relate to the fact that CRP is highly variable or because the sample is still too small to detect the relationship between the markers and outcomes.

Albumin has been widely used as a measure of the nutritional and inflammatory status of cancer patients. Altered preoperative albumin levels have proven to be the best predictor of post-surgery mortality for several types of cancer, including GIT tumors. However, this marker is not a reliable indicator of nutritional assessment as its results are influenced by non-nutritional factors [7,8].

With the exception of albumin, no other inflammatory marker in the present study was a predictor of mortality in multivariate analysis. These markers most likely have limited application in evaluating short-term outcomes, having more interesting use for long-term outcomes, such as, for example, survival and disease-free survival.

A lack of research exists correlating inflammatory markers with the PG-SGA and evaluating the use of these markers in short-term morbidity and mortality outcomes, necessitating further research in order to better compare and discuss such results.

CONCLUSION

A high prevalence of malnutrition and systemic inflammation was found in GIT cancer patients undergoing surgical resection. The results demonstrated a significant association between nutritional status and inflammatory markers in these patients, clearly highlighting the need to incorporate these markers into the routine assessment of nutritional status, aiming to improve surgical outcomes and determine the role of these markers as predictors of short-term outcomes. The PG-SGA proved to be a good tool for evaluating nutritional status but was unable to predict mortality in these patients in multivariate analysis. In the present study, only albumin and tumor staging were independently related to death.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015; 136:E359-E386.

2. Silva MPN. Síndrome da anorexia-caquexia em portadores de câncer. Rev Bras Cancerologia. 2006; 52(1): 59-7.

3. Andrade PV, Lameu EB. Espessura do músculo adutor do polegar: um novo indicador prognóstico em pacientes clínicos. Rev Bras Nutr Clin. 2007; 22 (1): 28-35.

4. Nourissat A, et al. Estimation of the risk for nutritional state degradation in patients with cancer: development of a screening tool based on results from a cross-sectional survey. Annals of Oncology. 2007; 18:1882-1886.

5. McMillan DC. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. Curr Opin. Clin Nutr Metab Care. 2009; 12(3):223–226.

6. Silva JBD, Maurício SF, Bering T, Correia MITD. The relationship between nutritional status and the Glasgow Prognostic score in patients with cancer of the esophagus and stomach. Nutr Cancer. 2013; 65(1):25–33.

7. Alberici PC, Paiva OS, Gonzalez MC. Association between an inflammatory-nutritional index and nutritional status in cancer patients. Nutr Hosp. 2013; 28(1):188–93.

8. Barbosa-Silva MCG. Subjective and objective nutritional assessment methods: what do they really assess? Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2008; 11: 248-254.

9. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adults and pediatrics patients. J Parenter Enter Nutr. 2002; 26 (1SA):138SA.

10. UICC. TNM Classification of Malignant Tumours. 7 ed, 2010.

11. Ottery FD. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. Nutrition. 1996; 12: p. S15-S19.

12. World Health Organization (WHO) Obesity – Preventing and managing the global epidemic. Report of WHO Consulation on Obesity, Geneva, 1997.

13. Lipschitz DA. Screening for nutrition status in the elderly. Prim Care. 1994; 21(1): 55-67.

14. Tan CS, Read JA, Phan VH, Beale PJ, Peat JK, Clarke SJ. The relationship between nutritional status, inflammatory markers and survival in patients with advanced cancer: a prospective cohort study. Support Care Cancer. 2015; 23(2):385-391.

15. Eo WK, Chang HJ, Suh J, et al. The prognostic nutritional index predicts survival and identifies aggressiveness of gastric cancer. Nutr Cancer. 2015; 67:1260–7.

16. Lima KVG, Maio R: Nutritional status, systemic inflammation and prognosis of patients with gastrointestinal cancer. Nutr Hosp. 2012; 27: 707-14.

17. Shim H, Cheong JH, Lee KY, Lee H, Lee JG, Noh SH. Perioperative Nutritional Status Changes in Gastrointestinal Cancer Patients. Yonsei Med J. 2013; 54(6): 1370-76.

18. Zhang L, Lu Y, Fang Y. Nutritional status and related factors of patients with advanced gastrointestinal cancer. Br J of Nutr. 2014; 111: 1239-44.

19. Costa MD, Vieira de Melo CY, Amorim AC, Cipriano Torres Dde O, Dos Santos AC. Association Between Nutritional Status, Inflammatory Condition, and Prognostic Indexes with Postoperative Complications and Clinical Outcome of Patients with Gastrointestinal Neoplasia. Nutr Cancer. 2016; 68(7):1108-14.

20. Maurício SF, da Silva JB, Bering T, Correia MITD. Relationship between nutritional status and the Glasgow Prognostic Score in patients with colorectal cancer. Nutrition. 2013; 29(4):625–629.

21. Hirahara N, Matsubara T, Hayashi H, Takai K, Fujii Y, Tajima Y. Impact of inflammation-based prognostic score on survival after curative thoracoscopic esophagectomy for esophageal cancer. Eur J Surg Oncol. 2015; 41(10):1308–1315.

22. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, O Reilly DS, Foulis AK, Horgan PG, McMillan DC. An inflammation-based prognostic score (mgps) predicts cancer survival independent of tumour site: a glasgow inflammation outcome study. Br J Cancer. 2011; 104:726–34.

23. Maeda K, Shibutani M, Otani H, Nagahara H, Ikeya T, Iseki Y, Tanaka H, Muguruma K, Hirakawa K. Inflammation-based factors and prognosis in patients with colorectal cancer. World J. Gastrointest. Oncol. 2015; 7 (8) 111–117.

24. La Torre M, Nigri G, Cavallini M, Mercantini P, Ziparo V, Ramacciato G. The glasgow prognostic score as a predictor of survival in patients with potentially resectable pancreatic adenocarcinoma. Ann Surg Oncol. 2012; 19(9):2917-23.

25. Walsh SM, Casey S, Kennedy R, Ravi N, Reynolds JV. Does the modified Glasgow Prognostic Score (mGPS) have a prognostic role in esophageal cancer? J Surg Oncol. 2016; 113: 732-7.

26. Jaramillo-Reta KY, Velázquez-Dohorn ME, Medina-Franco H. Neutrophil to lymphocyte ratio as predictor of surgical mortality and survival in

complex surgery of the upper gastrointestinal tract. Rev Invest Clin. 2015; 67(2):117-21.

27. Rashid F, Waraich N, Bhatti I, Saha S, Khan RN, Ahmed J, et al. A pre-operative elevated neutrophil: lymphocyte ratio does not predict survival from oesophageal cancer resection. World Journal of Surgical Oncology. 2010; 8:1.

28. Sun K, Chen S, Xu J, Li G, He Y. The prognostic significance of the prognostic nutritional index in cancer: a systematic review and meta-analysis. J Cancer Res Clin Oncol. 2014;140:1537–49.

29. Pinato DJ, North BV, Sharma R. A novel, externally validated inflammation-based prognostic algorithm in hepatocellular carcinoma: the prognostic nutritional index (PNI). Br J Cancer. 2012; 106:1439–45.

30. Shrotriya S, Walsh D, Bennani-Baiti N, Thomas S, Lorton C. C-reactive protein is an important biomarker for prognosis tumor recurrence and treatment response in adult solid tumors: a systematic review. PLoS One 2015; 10:e0143080.

ANEXO 1 - Avaliação Subjetiva Global Produzida Pelo Paciente (ASG-PPP).

Avaliação Subjetiva Global produzida pelo paciente (ASG-PPP)

História (Caixas de 1 a 4 devem ser completadas pelo paciente.)

1.Peso (veja anexo 1)

Resumo do meu peso atual e recente:

Eu atualmente peso aproximadamente ____,__kg

Eu tenho aproximadamente 1 metro e ____cm

Há um mês atrás eu pesava aproximadamente ____,__kg

Há seis meses atrás eu pesava aproximadamente ____,__kg

Durante as 2 últimas semanas meu peso:

☐ diminuiu (1) ☐ ficou igual (0) ☐ aumentou (0)

Caixa 1 ☐

2.Ingestão alimentar: Em comparação a minha alimentação normal, eu poderia considerar minha ingestão alimentar durante o último mês como:

☐ sem mudanças (0)

☐ mais que o normal (0)

☐ menos que o normal (1)

Atualmente, eu estou comendo:

☐ comida normal (alimentos sólidos) em menor quantidade (1)

☐ comida normal (alimentos sólidos) em pouca quantidade (2)

☐ apenas líquidos (3)

☐ apenas suplementos nutricionais (3)

☐ muito pouco de qualquer comida (4)

☐ apenas alimentos por sonda ou pela veia (0)

Caixa 2 ☐

3.Sintomas: Durante as 2 últimas semanas eu tenho tido os seguintes problemas que me impedem de comer o suficiente (marque todos os que estiver sentindo):

☐ sem problemas para se alimentar (0)

☐ sem apetite, apenas sem vontade de comer (3)

☐ náusea (1) ☐ vômito (3)

☐ constipação (1) ☐ diarréia (3)

☐ feridas na boca (2) ☐ boca seca (1)

☐ alimentos têm gosto estranho ou não têm gosto (1)

☐ os cheiros me enjoam (1) ☐ problemas para engolir (2)

☐ rapidamente me sinto satisfeito (1)

☐ dor; onde? (3)_____

☐ outros** (1)_____

** ex: depressão, problemas dentários ou financeiros

Caixa 3 ☐

4.Atividades e função: No último mês, eu consideraria minha atividade como:

☐ normal, sem nenhuma limitação (0)

☐ não totalmente normal, mas capaz de manter quase todas as atividades normais (1)

☐ não me sentindo bem para a maioria das coisas, mas ficando na cama ou na cadeira menos da metade do dia (2)

☐ capaz de fazer pouca atividade, e passando a maior parte do tempo na cadeira ou na cama (3)

☐ bastante tempo acamado, raramente fora da cama (3)

Caixa 4 ☐

Somatória dos escores das caixas 1 a 4 ☐ **A**

O restante do questionário será preenchido pelo seu médico, enfermeira ou nutricionista. Obrigada.

5. Doença e sua relação com requerimentos nutricionais (veja anexo 2)

Todos os diagnósticos relevantes (especifique) _____

Estadiamento da doença primária (circule se conhecido ou apropriado) I II III IV Outro _____

Idade _____

Escore numérico do anexo 2 ☐ **B**

6. Demanda metabólica (veja anexo 3) **Escore número do anexo 3** ☐ **C**

7. Exame físico (veja anexo 4) **Escore número do anexo 4** ☐ **D**

Avaliação Global (veja anexo 5)

☐ Bem nutrido ou anabólico (ASG A)

☐ Desnutrição moderada ou suspeita (ASG B)

☐ Gravemente desnutrido (ASG C)

Escore total da ASG produzida pelo paciente

Escore número total de A + B + C + D acima ☐

(Siga as orientações de triagem abaixo)

Recomendações de triagem nutricional: A somatória dos escores é utilizada para definir intervenções nutricionais específicas, incluindo a orientação do paciente e seus familiares, manuseio dos sintomas incluindo intervenções farmacológicas e intervenção nutricional adequada (alimentos, suplementos nutricionais, nutrição enteral ou parenteral). A primeira fase da intervenção nutricional inclui o manuseio adequado dos sintomas.

0-1: Não há necessidade de intervenção neste momento. Reavaliar de forma rotineira durante o tratamento.

2-3: Educação do paciente e seus familiares pelo nutricionista, enfermeira ou outro profissional, com intervenção farmacológica de acordo com o inquérito dos sintomas (caixa 3) e exames laboratoriais se adequado.

4-8: Necessita intervenção pela nutricionista, juntamente com a enfermeira ou médico como indicado pelo inquérito dos sintomas (caixa 3).

≥ **9**: Indica necessidade crítica de melhora no manuseio dos sintomas e/ou opções de intervenção nutricional.

Regras para pontuação da Avaliação Subjetiva Global produzida pelo paciente (ASG-PPP)

As caixas de 1 a 4 da ASG-PPP foram feitas para serem preenchidas pelo paciente. O escore numérico da ASG-PPP é determinado usando: 1) Os pontos entre parênteses anotados nas caixas 1 a 4 e 2) na folha abaixo para itens não pontuados entre parênteses. Os escores para as caixas 1 e 3 são aditivos dentro de cada caixa e os escores das caixas 2 e 4 são baseados no escore mais alto marcado pelo paciente.

Folha 1 – Escore da perda de peso

Para determinar o escore, use o peso de 1 mês atrás se disponível. Use o peso de 6 meses atrás apenas se não tiver dados do peso do mês passado. Use os pontos abaixo para pontuar as mudanças do peso e acrescente pontos extras se o paciente perdeu peso nas últimas 2 semanas. Coloque a pontuação total na caixa 1 da ASG-PPP.

Perda de peso em 1 mês	Pontos	Perda de peso em 6 meses
10% ou mais	4	20% ou mais
5 – 9,9%	3	10 – 19,9%
3 – 4,9%	2	6 - 9,9%
2 – 2,9%	1	2 – 5,9%
0 – 1,9%	0	0 – 1,9%

Pontuação para a folha 1 ☐
Anote na caixa A

Folha 2 – Critério de pontuação para condição

A pontuação é obtida pela adição de 1 ponto para cada condição listada abaixo que o paciente apresente.

Categoria	Pontos
Câncer	1
AIDS	1
Caquexia pulmonar ou cardíaca	1
Úlcera de decúbito, ferida aberta ou fístula	1
Presença de trauma	1
Idade maior que 65 anos	1

Pontuação para a folha 2 ☐
Anote na caixa B

Folha 3 – Pontuação do estresse metabólico

O escore para o estresse metabólico é determinado pelo número de variáveis conhecidas que aumentam as necessidades calóricas e protéicas. O escore é aditivo sendo que se o pacientes tem febre > 38,9º (3 pontos) e toma 10 mg de prednisona cronicamente (2 pontos) teria uma pontuação de 5 pontos para esta seção.

Estresse	Nenhum (0)	Baixo (1)	Moderado (2)	Alto (3)
Febre	Sem febre	>37,2º e < 38,3º	≥ 38,3º e < 38,9º	≥ 38,9º
Duração da febre	Sem febre	< 72 horas	72 horas	> 72 horas
Corticosteróides	Sem corticosteróides	dose baixa (< 10 mg prednisona/dia)	dose moderada (≥ 10 e < 30 mg prednisona)	dose alta (≥ 30 mg prednisona)

Pontuação para a folha 3 ☐
Anote na caixa C

Folha 4 – Exame físico

O exame físico inclui a avaliação subjetiva de 3 aspectos da composição corporal: gordura, músculo e estado de hidratação. Como é subjetiva, cada aspecto do exame é graduado pelo grau de déficit. O déficit muscular tem maior impacto no escore do que o déficit de gordura. Definição das categorias: 0 = sem déficit, 1+ = déficit leve, 2+ = déficit moderado, 3+=déficit grave. A avaliação dos déficit nestas categorias não devem ser somadas, mas são usadas para avaliar clinicamente o grau de déficit (ou presença de líquidos em excesso).

Reservas de gordura:				
Região peri-orbital	0	+1	+2	+3
Prega di tríceps	0	+1	+2	+3
Gordura sobre as últimas costelas	0	+1	+2	+3
Avaliação geral do déficit de gordura	**0**	**+1**	**+2**	**+3**

Estado Muscular:				
Têmporas (músc. temporal)	0	+1	+2	+3
Clavículas (peitorais e deltóides)	0	+1	+2	+3
Ombros (deltóide)	0	+1	+2	+3
Musculatura inter-óssea	0	+1	+2	+3
Escápula (dorsal maior, trapézio e deltóide)	0	+1	+2	+3
Coxa (quadríceps)	0	+1	+2	+3
Panturrilha (gastrocnêmius)	0	+1	+2	+3
Avaliação geral do estado muscular	**0**	**+1**	**+2**	**+3**

Estado de hidratação:				
Edema no tornozelo	0	+1	+2	+3
Edema sacral	0	+1	+2	+3
Ascite	0	+1	+2	+3
Avaliação geral do estado de hidratação	**0**	**+1**	**+2**	**+3**

A pontuação do exame físico é determinado pela avaliação subjetiva geral do déficit corporal total.

Sem déficit	escore = 0 pontos
Déficit leve	escore = 1 ponto
Déficit moderado	escore = 2 pontos
Déficit grave	escore = 3 pontos

Pontuação para a folha 4 ☐
Anote na caixa D

Folha 5 – Categorias da Avaliação Global da ASG-PPP

	Estágio A	Estágio B	Estágio C
Categoria	Bem nutrido	Moderadamente desnutrido ou suspeito de desnutrição	Gravemente desnutrido
Peso	Sem perda **OU** Ganho recente não hídrico	~5% PP em 1 mês (ou 10% em 6 meses) **OU** Sem estabilização ou ganho de peso (continua perdendo)	> 5% PP em 1 mês (ou 10% em 6 meses) **OU** Sem estabilização ou ganho de peso (continua perdendo)
Ingestão nutrientes	Sem déficit **OU** melhora significativa recente	Diminuição definitiva na ingestão	Déficit grave de ingestão
Sintomas com impacto nutricional	Nenhum **OU** melhora significativa recente permitindo ingestão adequada	Presença de sintomas de impacto nutricional (Caixa 3 da ASG-PPP)	Presença de sintomas de impacto nutricional (Caixa 3 da ASG-PPP)
Função	Sem déficit **OU** melhora significativa recente	Déficit funcional moderado OU piora recente	Déficit funcional grave OU piora recente significativa
Exame físico	Sem déficit **OU** déficit crônico porém com recente melhora clínica	Evidência de perda leve a moderada de gordura e/ou massa muscular e/ou tônus muscular à palpação	Sinais óbvios de desnutrição (ex: perda importante dos tecidos subcutâneos, possível edema)

Avaliação Global ASG-PPP (A, B ou C) = ☐

ANEXO 2 – Classificação do estado nutricional segundo o IMC para adultos.

IMC (kg/m²)	**Classificação**
< 16	Magreza grau III
16,0 – 16,9	Magreza grau II
17,0 – 18,4	Magreza grau I
18,5 – 24,9	Eutrofia
25,0 – 29,9	Pré-obeso
30 – 34,9	Obesidade grau I
35,0 – 39,9	Obesidade grau II
≥ 40	Obesidade grau III

OMS (1997 – REF)

ANEXO 3 – Classificação do estado nutricional segundo o IMC para idosos.

IMC (kg/m²)	**Classificação**
< 22	Magreza
22 – 27	Eutrofia
> 27	Excesso de peso

Lipschitz (1994 – REF)