

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS**

**RAFAELA FESTUGATTO TARTARI**

**ANÁLISE DA MEDIDA DA CIRCUNFERÊNCIA MUSCULAR DO BRAÇO  
COMO FATOR PROGNÓSTICO EM PACIENTES COM CARCINOMA  
PULMONAR NÃO-PEQUENAS CÉLULAS METASTÁTICO**

Porto Alegre, 2012

**RAFAELA FESTUGATTO TARTARI**

**ANÁLISE DA MEDIDA DA CIRCUNFERÊNCIA MUSCULAR DO BRAÇO  
COMO FATOR PROGNÓSTICO EM CARCINOMA PULMONAR NÃO-  
PEQUENAS CÉLULAS METASTÁTICO**

Dissertação apresentada ao Programa de  
Pós-Graduação em Ciências  
Pneumológicas da Faculdade de Medicina  
da Universidade Federal do Rio Grande do  
Sul para obtenção do título de Mestre em  
Ciências Pneumológicas

**Orientadora: Prof. Dra. Jane Maria  
Kulczynski**

Porto Alegre, 2012

# FICHA CATALOGRÁFICA

## CIP - Catalogação na Publicação

Festugatto Tartari, Rafaela

Análise da medida da circunferência muscular do braço como fator prognóstico em pacientes com carcinoma pulmonar não-pequenas células metastático / Rafaela Festugatto Tartari. -- 2012.

86 f.

Orientadora: Jane Maria Ulbrich Kulzcynski.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre, BR-RS, 2012.

1. Estado nutricional. 2. Câncer de pulmão avançado. 3. Prognóstico. I. Maria Ulbrich Kulzcynski, Jane, orient. II. Título.

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

## **DEDICATÓRIA**

*À minha família, meu pai e minha mãe, que me deram educação, amor, amizade, bondade e principalmente valores de vida para que eu alcançasse todos os meus objetivos. Ao meu irmão pelo incentivo, paciência e compreensão pelas horas ausentes. Todos me ensinaram de maneira única e especial a arte de amar, cuidar do outro, saber ouvir, e ir à luta. Muito obrigado por fazerem parte da minha vida.*

*À minha querida Vó Josefina com todo amor, pelos ensinamentos de vida.*

*À minha Dinda Corina pelo incentivo incansável.*

*A todos os meus pacientes que conviveram ou ainda convivem com câncer. Que possam ser vitoriosos e iluminados pela beleza da vida.. Que possam enfrentar a doença com força e coragem. Que superem as adversidades que o mundo da doença apresenta nessa fase. E àqueles que, pelos percalços da vida, não venceram a luta, muito obrigado pelos ensinamentos; ajudaram-me, igualmente, a acreditar que meu trabalho é essencial em suas vidas.*

## AGRADECIMENTOS

Desejo expressar meus sinceros agradecimentos a todos que contribuíram para elaboração deste trabalho, em especial:

- À toda a minha família Iole, Moacir e Lucas, a cada um que com seu jeito especial me ajudou a enfrentar esta fase de Dissertação, pela paciência e compreensão em meus momentos de ausência.
- Ao grande amigo, parceiro de trabalhos, Dr. Antônio Fabiano Ferreira Filho, pelo incentivo incansável, carinho e dedicação.
- À Dra Jane Kulzcynski por acolher-me como orientanda no Programa de Pós de Graduação em Ciências Pneumológicas, pela grande contribuição na orientação e revisão deste trabalho.
- À Coordenadora do Pós Graduação em Ciências Pneumológicas, Professora e Dra. Marli Knorst pela compreensão e oportunidade;
- Ao secretário do Programa de Pós Graduação, Marco Aurélio Silva, pela paciência e incentivo.
- À minha grande amiga, Nutricionista Karine Zortéa pela ajuda e incentivo em todas as etapas da minha dissertação.
- Aos pacientes que se dispuseram a participar deste estudo, contribuindo e abrilhantando esta pesquisa.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE ABREVIATURAS .....</b>	<b>8</b>
<b>LISTA DE TABELAS.....</b>	<b>9</b>
<b>LISTA DE FIGURAS.....</b>	<b>10</b>
<b>LISTA DE QUADROS .....</b>	<b>11</b>
<b>LISTA DE GRÁFICOS.....</b>	<b>12</b>
<b>RESUMO .....</b>	<b>13</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>15</b>
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>17</b>
<b>2. JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>35</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>37</b>
<b>3.1 Objeto geral.....</b>	<b>37</b>
<b>3.2 Objetivos específicos .....</b>	<b>38</b>
<b>4. MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>39</b>
<b>4.1 Delineamento do estudo .....</b>	<b>39</b>
<b>4.2 População e local do estudo .....</b>	<b>39</b>
<b>4.3 Critérios de exclusão e inclusão .....</b>	<b>40</b>
<b>4.4 Avaliação da CMB e desempenho clínico .....</b>	<b>41</b>
<b>4.5 Análise Estatística .....</b>	<b>42</b>
<b>4.6 Aspectos Éticos.....</b>	<b>42</b>
<b>5.RESULTADOS .....</b>	<b>44</b>
<b>5.1 Descrição da amostra.....</b>	<b>44</b>
<b>5.2 Avaliação do desempenho clínico (KPS).....</b>	<b>45</b>
<b>5.3 Avaliação da sobrevida global .....</b>	<b>47</b>
<b>5.4 Avaliação da sobrevida de acordo com o KPS .....</b>	<b>47</b>
<b>5.5 Relação entre a sobrevida e o gênero .....</b>	<b>49</b>

5.6 Avaliação da sobrevida de acordo com a utilização de quimioterapia .....	50
5.7 Avaliação da CMB.....	52
5.8 Avaliação da sobrevida de acordo com a CMB.....	54
5.9 Análise multivariada da sobrevida global e variáveis clínicas .....	56
6. DISCUSSÃO.....	57
6.1 Características da amostra .....	57
6.2 Fatores prognósticos .....	58
6.3 Avaliação da sobrevida de acordo com a KPS .....	60
6.4 Avaliação da sobrevida de acordo com o gênero.....	61
6.5 Avaliação da sobrevida de acordo com a quimioterapia .....	61
6.6 Avaliação da sobrevida de acordo com a CMB.....	63
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	69
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	71
ANEXO 1 .....	83
ANEXO 2 .....	85

## LISTA DE ABREVIATURAS

**BIA** Bioimpedância elétrica

**CB** Circunferência do Braço

**CMB** Circunferência Muscular do Braço

**CPNPC** Câncer de Pulmão Não-Pequenas Células

**DEXA** Absorciômetro dupla energia de raios x

**DP** Desvio-Padrão

**ECOG PS** *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*

**IARC/OMS** Agência Internacional de Pesquisa em Câncer

**IC** Intervalo de Confiança

**IL1** – Interleucina 1

**IL 2-** Interleucina 2

**INCA** Instituto Nacional de Câncer

**KPS PS** Escala de Performance Karnofsky

**OMS** Organização Mundial de Saúde

**PCT** Prega cutânea Tricipital

**PIF** Fator indutor da Proteólise

**PS** Performance Status

**SAC** Síndrome da Anorexia e Caquexia

**SPSS** *Statistical Package for the Social Sciences*

**TCLE** Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**TNF a** Fator de Necrose Tumoral

**TNM** Sistema Tumor-Nódulo-Metástase

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Caracterização da amostra.....	44
<b>Tabela 2:</b> Performance Status de acordo com o KPS .....	45
<b>Tabela 3:</b> Descrição das médias de KPS entre os sexos .....	46
<b>Tabela 4:</b> Descrição das médias de sobrevida de acordo com KPS .....	48
<b>Tabela 5:</b> Descrição das médias de sobrevida entre os sexos.....	50
<b>Tabela 6:</b> Descrição da mediana de sobrevida em relação à utilização de quimioterapia.....	51
<b>Tabela 7.</b> Descrição da média da CMB e percentual de adequação no grupo e entre os sexos.....	52
<b>Tabela 8:</b> Diferenças no estado nutricional segundo CMB entre os sexos.....	53
<b>Tabela 9:</b> Sobrevida em dias de acordo com o estado nutricional pela CMB.....	55
<b>Tabela 10:</b> Sobrevida Global por análise multivariada, utilizando como co-variáveis sexo, KPS, CMB .....	56

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Mensuração da CB .....	32
<b>Figura 2:</b> Mensuração da PCT .....	33
<b>Figura 3:</b> Esquema de seleção dos pacientes inclusos no estudo .....	40
<b>Figura 4:</b> Curva de Kaplan-Meier descrevendo a sobrevida relacionada ao KPS.....	48
<b>Figura 5:</b> Curva de Kaplan-Meier descrevendo a sobrevida de acordo com o sexo.....	49
<b>Figura 6:</b> Curva de Kaplan-Meier descrevendo a sobrevida de acordo com a utilização de quimioterapia.....	51
<b>Figura 7:</b> Correlação entre CMB e KPS. ....	54
<b>Figura 8:</b> Curva de Kaplan-Meier descrevendo a sobrevida de acordo com o estado nutricional pela CMB.....	55

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1:</b> Sistema TNM.....	21
<b>Quadro 2:</b> Novo sistema TNM revisto.. ..	23
<b>Quadro 3:</b> Escala KPS .....	27
<b>Quadro 4:</b> Escala ECOG.....	28

## LISTA DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1:</b> Distribuição dos pacientes de acordo com KPS .....	46
<b>Gráfico 2:</b> Estado nutricional segundo CMB .....	53

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** Pacientes com câncer de pulmão metastático compreendem uma população bastante heterogênea. A média de sobrevida é de 8-10 meses, porém 25-30% dos pacientes morrem dentro de 6 meses e aproximadamente 20% sobrevivem mais que 18 meses após a disseminação da neoplasia. Por isso, além da Escala de Karnofsky (KPS) e ECOG, outros fatores são necessários para estimar o prognóstico destes pacientes, proporcionando assim uma melhor programação da terapia antitumoral e qualidade de vida, além da possibilidade de estratificar grupos para avaliação de novas drogas. A circunferência muscular do braço (CMB) estima a reserva de proteína corporal, sendo um indicador precoce de depleção nutricional. É uma medida objetiva, rápida, de baixo custo e não-invasiva, em comparação com outras investigações bioquímicas.

**OBJETIVO:** Avaliar a CMB como fator prognóstico em pacientes com câncer de pulmão metastático. **MÉTODOS:** Foi realizada análise de sobrevida em 56 pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC), em estadio IV, com mais de uma metástase, os quais tiveram suas CMBs mensuradas logo após o diagnóstico. Os resultados da CMB foram classificados de acordo com o Percentual de Adequação, ajustado por sexo e idade. Os pacientes foram caracterizados como eutróficos (CMB  $\geq$  90%) ou depletados (CMB <90%), e suas sobrevidas foram comparadas.

**RESULTADOS:** A amostra apresentou idade média de 63 anos (47-80). A média do Percentual de Adequação foi de 89% (66-122), apresentando depleção 55% dos pacientes. A sobrevida média foi de 6,2 meses (95% IC:5,1-7,3). Nos pacientes eutróficos, a média de sobrevida foi 10,2 meses (95% IC: 9,2-11,1), e nos depletados foi de 5 meses (95% IC: 4,2-5,8), apresentando diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (P < 0.001). Esta diferença permaneceu significativa na análise multivariada (P<0,001, análise de COX) com as co-variáveis KPS, idade, sexo, quimioterapia. **CONCLUSÃO:** Avaliação da CMB é um forte fator prognóstico em pacientes com CPNPC. Neste estudo, os pacientes

depletados, com Percentual de Adequação da CMB < 90% tiveram baixa sobrevida global.

***Palavras-chave:*** *Estado nutricional, câncer de pulmão avançado, prognóstico*

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Stage IV patients with lung cancer comprises a very heterogenous population. The median survival is 8-10 months but 25-30% of patients dies within 6 months and about 20% of patients survive longer than 18 months after metastatic spread. Strong prognostic factors other than karnofsky status or ECOG status are still needed to even better estimate the prognosis of these patients and to help in the decision making process of planning standard treatment options or to stratify patients for inclusion in innovative treatment trials. The mid arm muscular circumference (MAMC) is a bedside anthropometric measurement that estimates corporal protein reserve which is an early indicator of nutritional depletion. It has the advantages of being objective, rapid, repeatable, non-invasive and in-expensive in comparison to various biochemical investigations. **OBJECTIVE:** Our purpose was to evaluate MAMC as a potential prognostic factor in patients with metastatic lung cancer. **METHODS:** A prospective survival analysis of 56 non-selected, consecutive patients (29 women) with metastatic non small lung cancer who had their MAMC measured in the first nutritional evaluation. The MAMC results were expressed as a percentage of the expected reference values adjusted for sex and age. Patients were categorized as normal (MAMC  $\geq$  90%) or depleted (AMC < 90%) and their overall survival was compared. **RESULTS:** The mean age of patients was 63 years (range 47 - 80). The mean MAMC percentage of the expected value was 89 (range 66 – 122), with 55% of our patients (31) classified as depleted by MAMC measurement. Median overall survival of all patients was 6,2 months (95% CI: 5,1 – 7,3). In the group of patients with normal MAMC, median overall survival was 10,2 months (95% CI: 9.2 – 11.1). In patients classified as depleted, the mean overall survival was 5.0 months (95% CI: 4.2 – 5.8). The overall survival differences between these two groups defined by the MAMC (normal x depleted), was highly statistically significant (P < 0.001 by the logrank test, HR=0.21, 95%CI: 0.09 – 0.5 for patients with normal MAMC). These differences remained significant in a multivariate analysis (P<0.001

by the Cox proportional hazards method), with the Karnofsky status, age, chemotherapy and sex as covariates. **CONCLUSIONS:** One measurement of mid arm muscular circumference in the first nutritional evaluation is a strong prognostic factor in patients with metastatic non small cell lung cancer. In our series, patients with <90% of expected MAMC had poor overall survival.

**Keywords:** *nutritional status, advanced lung cancer, prognostic*

## 1. INTRODUÇÃO

O termo *câncer* é uma doença que se caracteriza pela presença de uma população de células que se dividem e se expandem sem respeitar os limites normais, invadindo tecidos e órgãos adjacentes ou à distância em um processo conhecido por metastização. Estas propriedades ditas malignas do câncer o diferenciam dos tumores benignos, que são auto-limitados em seu crescimento e não invadem tecidos adjacentes (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2010).

Desde 2003, as neoplasias malignas representam a segunda causa de morte na população, aproximadamente 17% dos óbitos de causa conhecida. Compreender e controlar as doenças neoplásicas requer conhecimentos científicos e experiências que vão desde o estudo dos mecanismos de regulação molecular intracelular até a compreensão do estilo de vida e escolhas individuais dos pacientes (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2010).

Em escala mundial, o relatório de 2008 da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC/OMS) demonstra que o impacto global do câncer mais que dobrou nos últimos 30 anos. Neste mesmo relatório, A IARC/OMS estimou 12,4 milhões de casos novos de câncer, 7,6 milhões de óbitos e 28 milhões de sobreviventes da doença em cinco anos a partir do diagnóstico inicial. Destes, os tipos mais incidentes estão o câncer de pulmão (1,52 milhões de casos novos), mama (1,29 milhões) e cólon e reto

(1.15 milhões), sendo o de pulmão responsável pelo maior número de óbitos (1.31 milhões), devido ao seu prognóstico mais reservado (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008).

Para o ano de 2030 estima-se que 12 milhões de mortes serão devido ao câncer, e que toda a mortalidade relacionada ao tabaco, incluindo câncer de pulmão, atingirá em torno de 10 milhões por ano, sendo o crescimento da mortalidade maior nos países subdesenvolvidos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009).

No Brasil, de acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), as estimativas para o ano de 2012, válidas também para o ano de 2013, apontam a ocorrência de aproximadamente 518.510 casos novos de câncer, incluindo os casos de pele não melanoma, reforçando a magnitude do problema do câncer no país. O câncer de pulmão assume o terceiro lugar dentre os tipos mais incidentes ( INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2011).

No Brasil para o ano de 2012, estimam-se 17.210 casos novos de câncer de pulmão em homens e 10.110 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 18 casos novos a cada 100 mil homens e 10 a cada 100 mil mulheres (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2011).

Estudos epidemiológicos apontam que 80-90% da incidência do câncer de pulmão seja atribuída ao tabaco. Os pacientes tabagistas têm cerca de 30 vezes mais risco de desenvolver a doença do que os não-fumantes. Outros fatores também são apontados em estudos como importantes no desenvolvimento do câncer de pulmão, tais como: exposição passiva ao tabaco, exposição ao asbesto, radônio, poluição do ar, infecções pulmonares de repetição, deficiência e/ou excesso de vitamina A (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2010).

A sintomatologia do câncer de pulmão nos estágios iniciais (I e II) da doença é discreta ou inexistente fazendo com que apenas cerca de 20% dos casos sejam diagnosticados precocemente. Na maioria das vezes o diagnóstico ocorre tardiamente, quando a doença já se encontra em estadios mais avançados, diminuindo consideravelmente as possibilidades de cura. Em decorrência disso, o câncer de pulmão permanece como uma doença freqüentemente diagnosticada em estadios mais avançados e com elevado índice de letalidade. A sobrevida média cumulativa total em cinco anos varia entre 13% e 20% nos países desenvolvidos e cerca de 10% nos países em desenvolvimento. Neste início de século XXI, o câncer de pulmão ainda permanece como uma das principais causas de morte evitável (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2008).

Na prática clínica, os carcinomas de pulmão são geralmente classificados em carcinoma de pequenas células e carcinoma não pequenas células. Este último compreende o carcinoma de células escamosas ou

carcinoma espinocelular, adenocarcinoma e carcinoma indiferenciado de grandes células. A classificação da OMS publicada em 1999 reconhece sete tipos de câncer de pulmão: carcinoma de células escamosas, carcinoma de pequenas células, adenocarcinoma, carcinoma de grandes células (neuroendócrino e não neuroendócrino), carcinoma adenoescamoso, carcinoma pleomórfico e sarcomatóide, e tumor carcinóide. Para os trabalhos clínicos, mais frequentemente é utilizada a classificação anterior, sendo que o carcinoma de grandes células neuroendócrino é classificado juntamente com o carcinoma de pequenas células por ser tão agressivo quanto este (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2008).

O estadiamento do câncer de pulmão pelo sistema tumor-nódulo-metástase (TNM), vem sofrendo modificações desde 1970, sendo vigente o publicado em 1997 após estudo multicêntrico com mais de 5 mil casos de câncer de pulmão (MOUNTAIN, 1997). De acordo com este estudo, o novo sistema pode ser observado nos **Quadros 1 e 2**.

**Quadro 1.** Definição das características do tumor primário, envolvimento linfonodal e metástases à distância (TNM) no câncer de pulmão.

---

**Tumor primário (T):**

- Tx O tumor primário não pode ser avaliado, ou tumor comprovado pela presença de células malignas no escarro ou lavados brônquicos, mas não visualizado pelos métodos de imagem ou broncoscopia.
- T0 Nenhuma evidência do tumor primário.
- Tis Carcinoma *in situ*.
- T1 Tumor  $\leq$  3cm na maior dimensão, circundado por pulmão ou pleura visceral, sem evidências broncoscópicas de invasão do brônquio principal<sup>a</sup>
- T2 Tumor com qualquer das seguintes características de tamanho ou extensão: > 3 cm no maior diâmetro; com envolvimento do brônquio principal a mais de 2 cm da carina; com invasão da pleura visceral; associado a atelectasia ou pneumonia obstrutiva estendendo-se até a região hilar mas não afetando todo o pulmão.
- T3 Tumor de qualquer tamanho invadindo diretamente alguma das seguintes estruturas: parede torácica (inclusive tumores do sulco superior), diafragma, pleura mediastinal, pericárdio parietal; ou tumor no brônquio principal a menos de 2 cm da carina, mas sem envolvimento da mesma; ou atelectasia ou pneumonia obstrutiva associada de todo o pulmão.
- T4 Tumor de qualquer tamanho que invada qualquer das seguintes estruturas: mediastino, coração, grandes vasos, traquéia, esôfago, corpo vertebral, carina; ou tumor com derrame pleural ou pericárdico maligno<sup>b</sup>, ou com um ou mais nódulos tumorais satélites no mesmo lobo pulmonar do tumor primário.

**Linfonodos regionais (N):**

- Nx Linfonodos regionais não podem ser avaliados.
- N0 Nenhuma metástase para linfonodos regionais.
- N1 Metástases para linfonodos peribrônquicos, intrapulmonares e/ou hilares homolaterais.
- N2 Metástases para linfonodos mediastinais e/ou subcarinais homolaterais.
- N3 Metástases para linfonodos mediastinais e/ou hilares contralaterais, escalenos e/ou supraclaviculares homolaterais ou contralaterais.

**Metástases à distância (M):**

- Mx Metástases à distância não podem ser avaliadas
- M0 Ausência de metástases à distância
- M1 Metástases à distância presentes<sup>c</sup>

---

*Adaptado de INCA, 2004*

**Quadro 2.** Novo sistema TNM revisto.

---

<b>Estágio de classificação</b>	<b>Classificação TNM</b>
Estágio 0	TIS
Estágio IA	T1, N0, M0
Estágio IB	T2, N0, M0
Estágio IIA	T1, N1, M0
Estágio IIB	T2, N1, M0; T3, N0, M0
Estágio IIIA	T1-3, N2, M0; T3, N1, M0
Estágio IIIB	T4, qualquer N, M0; qualquer T, N3, M0
Estágio IV	Qualquer T, qualquer N, M1

---

TIS, tumor *in situ*; T, tumor; N, linfonodos; M, metástases.

*Adaptado de INCA, 2004*

Sempre que possível, do ponto de vista das condições clínicas gerais do paciente, quando o tumor ainda se encontra localizado, em estádios I e II, o tratamento do câncer de pulmão é cirúrgico (NOVAES et al., 2008). Nestes casos, a chance de cura e a sobrevivência em cinco anos são de 67, 57, 55 e 39%, respectivamente, para os estádios IA, IB, IIA e IIB (NOVAES et al., 2008; MOUNTAIN, 1997).

O resgate cirúrgico pode ser tentado em algumas situações muito especiais mesmo no estágio IV, caracterizado por doença com metástases à distância. Caso exista metástase única, ressecável no cérebro ou adrenal,

esta poderá ser ressecada, podendo haver melhora no prognóstico do paciente. Mesmo assim, a curva de sobrevida global obtida nestes casos de exceção ainda reflete a alta agressividade do câncer de pulmão, demonstrando sobrevida em cinco anos de cerca de 20% nos casos de metástase em adrenal ressecável (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2008).

Quando a cura não é possível, o objetivo primário do tratamento é proporcionar ao paciente uma qualidade de vida mais satisfatória possível, controlando a doença e seus sintomas com uso de terapia sistêmica (quimioterapia) ou localizada (radioterapia) em caráter paliativo, quando clinicamente indicados. Neste sentido é importante lembrar que o tratamento paliativo requer também excelência na detecção e controle de sintomas tais como: dor, dispnéia, fadiga, freqüentemente encontrados nos pacientes com câncer de pulmão em estádios avançados (CAPONERO & MELO, 2009).

Segundo a definição da OMS, Cuidados Paliativos “é uma abordagem que aprimora a qualidade de vida dos pacientes e famílias, que enfrentam problemas associados com doenças ameaçadoras de vida, através da prevenção e alívio do sofrimento, por meios de identificação precoce, avaliação correta e tratamento da dor e outros problemas de ordem física, psicossocial e espiritual (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002).

Atualmente, os cuidados paliativos são alvo de grande atenção por parte dos profissionais de saúde, gestores, administradores de instituições

hospitalares, universidades, governo, e, principalmente da sociedade em geral. As estatísticas demonstram o crescente número de pessoas acometidas pelas diversas doenças crônico-evolutivas, em especial, o câncer. Esse cenário se manifesta de tal intensidade que os cuidados paliativos passaram a serem incorporados definitivamente no tratamento dos pacientes e nas unidades hospitalares (CAPONERO & MELO, 2009).

Em relação ao tratamento paliativo, o principal objetivo é a melhoria da qualidade de vida, considerando o controle e alívio da dor, melhora da funcionalidade física, psíquica e social. Para tanto, deve-se avaliar e considerar a evolução natural e prognóstica da doença avançada, de forma objetiva e quantificável, segundo escore de avaliação de desempenho clínico esperado e observado nos pacientes (SCHNADIG et al., 2008).

Apesar destes dados, os pacientes com CPNPC metastático ainda compreendem uma população bastante heterogênea. Apesar da média de sobrevida ser de 8-10 meses, 25-30% dos pacientes morrem dentro de 6 meses e aproximadamente 20% sobrevivem mais que 18 meses após a disseminação da neoplasia. Por isso, fatores prognósticos são necessários para estimar a evolução clínica destes pacientes, proporcionando assim uma melhor programação da terapia antitumoral e qualidade de vida, além da possibilidade de estratificar grupos para avaliação de novas drogas (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2008).

Em 1948, David A. Karnofsky e colaboradores descreveram a primeira escala de desempenho clínico, a chamada escala de Karnofsky (KPS), observada no **Quadro 3**, que foi introduzida para avaliar pacientes que recebiam quimioterapia por carcinoma pulmonar primário. Para cada indivíduo era fornecido um escore que varia, em intervalos decimais, de atividade normal (100) até morte (0). Esta escala resume as atividades diárias dos pacientes e o nível de assistência que eles necessitam em termos de performance. Já em 1960, o *Eastern Co-operative Oncology Group (ECOG)*, introduziu outra escala, a *ECOG performance status (ECOGPS)*, demonstrada no **Quadro 4**, similar a KPS porém com apenas cinco pontos (SCHNADIG et al., 2008).

Há muitos anos a KPS vem sendo estudada, e atualmente considerada uma das avaliações de desempenho mais utilizada como fator prognóstico em doenças neoplásicas avançadas, classificando os pacientes de acordo com o grau de suas inaptidões ou deficiências funcionais (MOR et al., 1984; SCHNADIG et al., 2008). Diversos estudos avaliaram sua validade, demonstrado que um baixo nível de desempenho (< 50) é um preditor de mortalidade precoce (< 6 meses), e que há uma forte relação direta com a sobrevida (BLAGDEN et al., 2003; YATES et al., 1980; MOR et al., 1984). Além de estimar o prognóstico, a escala também tem sido aplicada em pesquisas em indivíduos com câncer para selecionar e estratificar pacientes para inclusão em novos tratamentos e mensurar sua eficácia em subgrupos pré-definidos (SCHNADIG et al., 2008).

**Quadro 3. ESCALA KPS (%)**

100%	Normal; nenhuma queixa; nenhuma evidência de doença.
90%	Capacitado para atividades normais. Pequenos sinais e sintomas.
80%	Atividade normal com esforço. Alguns sinais e sintomas de doença.
70%	Cuidados para si, incapaz para seguir com atividades normais ou trabalho ativo.
60%	Requer ajuda ocasional, porém apto a cuidar de muitas de suas necessidades especiais.
50%	Requer ajuda considerável e freqüente assistência médica ou especializada.
40%	Incapacitado; requer cuidado especial e assistência.
30%	Severamente incapacitado; admissão hospitalar é indicada mas a morte não é iminente.
20%	Muito doente; a admissão hospitalar é necessária, necessitando de terapia e cuidados intensivos.
10%	Moribundo; processo de fatalidade progredindo rapidamente.
0%	Morte.

*Disponível em:*

*[http://www.sbpt.org.br/downloads/temp/ESCALAS\\_DE\\_PERFORMANCE\\_D\\_R\\_CABRAL](http://www.sbpt.org.br/downloads/temp/ESCALAS_DE_PERFORMANCE_D_R_CABRAL)*

**Quadro 4.** Escala ECOG Performance Status.

0	Completamente ativo; capaz de realizar todas as suas atividades sem restrição.
1	Restrição à atividades físicas rigorosas, é capaz de trabalhos leves e de natureza sedentária.
2	Capaz de realizar todos os auto-cuidados, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho; em pé aproximadamente 50% das horas em que está acordado.
3	Capaz de realizar somente auto-cuidados limitados, confinado ao leito ou cadeira mais de 50% das horas em que está acordado.
4	Completamente incapaz de realizar auto-cuidados básicos, totalmente confinado ao leito ou à cadeira.

*Disponível em:*

*[http://www.sbpt.org.br/downloads/temp/ESCALAS\\_DE\\_PERFORMANCE\\_D\\_R\\_CABRAL](http://www.sbpt.org.br/downloads/temp/ESCALAS_DE_PERFORMANCE_D_R_CABRAL)*

O estado nutricional também tem sido validado como fator prognóstico em pacientes com câncer avançado. Segundo SILVA et al., 2006, o comprometimento do estado nutricional está associado ao aumento da morbi-mortalidade, fazendo com que se deva aliar uma avaliação nutricional periódica ao tratamento, já que repercute na susceptibilidade a infecções, resposta terapêutica e no prognóstico.

Em pacientes com tumores sólidos, incluindo tumores de pulmão, cólon e próstata, é muito comum o decréscimo da sobrevida entre 30% a 50% associado à perda de peso moderada (>5%) (CHLEBOWSKI et al., 1996). Pacientes com câncer de pulmão apresentam alta prevalência de

desnutrição, o que é associado com continua piora da qualidade de vida, capacidade funcional e imunidade. Assim, responsável por um aumento na morbidade, especialmente por infecções, ocasionado morte precoce (FÉDÉRATION NATIONALE DES CENTRES DE LUTTE CONTRE LE CANCER, 2001).

A desnutrição foi descrita em pacientes com CPNPC e incluído o aumento do gasto energético em repouso. O déficit energético é resultado de um aumento do gasto energético em repouso e leva à perda de peso. Esta perda de peso ocorre em 60% dos pacientes com CPNPC avançado no momento do diagnóstico, levando a um mau prognóstico, independente do estágio do tumor (JATOI et al., 2001).

A desnutrição promove alterações morfológicas e funcionais. No pulmão podem surgir atelectasias e pneumonias, decorrentes da redução da massa muscular diafragmática e da redução dos níveis de concentração de lecitina nos alvéolos pulmonares. Além disso modifica a morfologia hepática, provoca edema e atrofia dos hepatócitos, esteatose hepática, degeneração mitocondrial e dos microssomos; compromete as funções hepáticas, restringindo a capacidade de depuração de fármacos e a síntese de albumina e peptídeos. A desnutrição pode, ainda, afetar as funções gastrointestinais, provocando síndrome de má-absorção, translocação intestinal de micro-organismos, hipocloridria por diminuição das enzimas intestinais, perda de gordura e adelgaçamento da parede intestinal, atrofia das mucosas gástrica e intestinal, diminuição das microvilosidades e

diminuição da massa celular do tecido linfático associado ao intestino (MOREIRA et al., 2000).

A perda de peso, mais especificamente de massa corporal magra, caracteriza a Síndrome da Anorexia-Caquexia (SAC). A SAC cancerosa é considerada complexa e de origem multifatorial, consistindo de um intenso consumo generalizado dos tecidos corporais, muscular e adiposo, com perda progressiva e involuntária de peso, anemia, astenia, balanço nitrogenado negativo, disfunção imune e alterações metabólicas (SILVA, 2006). A SAC afeta em torno de 60-90% dos indivíduos com doença maligna e aproximadamente 50-70% dos pacientes com câncer de pulmão. Estudos demonstram de forma clara que a caquexia é um importante fator que contribui à mortalidade relacionada ao câncer (SILVA, 2006; MOREIRA et al., 2000; MEYENFELD, 2005; MARTIN et al., 2010).

Uma importante característica da SAC é a acentuada perda de massa magra, não ocorrendo em outros pacientes que apresentam emagrecimento devido a outras causas. Uma explicação para este fato é que a perda de peso induzida pelo tumor maligno está associada ao aumento na síntese de mediadores imunológicos de resposta pró-inflamatória e produção de fatores humorais tais como: Fator de Necrose Tumoral (TNF- $\alpha$ ), Interleucinas-1 e 6 (IL-1 e IL-6) , Fator Indutor de Proteólise (PIF), entre outros. Essa resposta leva a alterações no metabolismo de nutrientes, que se caracterizam pelo aumento dos triglicérides circulantes, apesar da maior utilização de ácidos graxos, intolerância à glicose e catabolismo protéico acentuado. Além disso,

o PIF estimula a proteólise, contribuindo ainda mais com a perda de massa muscular (BIOLO et al., 2003).

Estudos prévios já demonstravam correlação do estado nutricional dos pacientes com os índices de resposta ao tratamento antineoplásico sistêmico, estando diretamente relacionado ao grau de severidade da doença assim como da toxicidade ao tratamento oncológico (LUZASKI et al., 1986; DEWIS et al., 1980). Segundo SCHNADIG et al., (2008) atualmente a avaliação objetiva inicial do estado nutricional do paciente ainda não é realizada e considerada rotineira no planejamento do tratamento oncológico.

A identificação da perda da massa muscular pode ser efetuada por diversos métodos de avaliação nutricional tais como: a) bioimpedância elétrica (BIA), b) a mensuração da circunferência muscular do braço (CMB), e c) o DEXA (absorciômetro de dupla energia de raios x), método esse que possui elevado custo financeiro.

A BIA é um método rápido, não-invasivo, de alta sensibilidade e indolor. No ambiente clínico o uso da BIA tem demonstrado grande eficiência na aferição dos compartimentos corporais, constituindo-se um método de avaliação da composição corporal aceito pela comunidade científica (KYLE et al., 2004). Este método baseia-se no princípio da condutividade elétrica. Os tecidos magros são altamente condutores de corrente elétrica pela grande quantidade de água e eletrólitos; por outro lado, a gordura e o osso são pobres condutores (SILVA et al., 2007).

Em contrapartida, a BIA assume dois conceitos que têm sido motivo de críticas: a) que a hidratação dos tecidos corporais é constante em todos os indivíduos (saudáveis, obesos, pacientes cirúrgicos, pacientes críticos, etc.) e b) que o corpo humano se comporta como um cilindro que conduz corrente elétrica homogeneamente. Por tal motivo, não é considerada um bom método para avaliar a composição corporal em situações em que há alterações na hidratação tecidual, considerando-se que seus resultados podem ser afetados por diversas condições comumente encontradas nos pacientes, tais como a presença de edema, ascite, desidratação, soroterapia, utilização de diuréticos e estados extremos de obesidade (mórbida) ou desnutrição (severa) (LORENZO et al., 1991; KAIMURA et al., 2005). Além disso, a BIA necessita de um jejum de 4 horas, consumo de bebidas alcoólicas e atividade física limitados nas 24 horas anteriores, e ausência de materiais de metal (KAIMURA et al., 2005). Apesar das críticas, estudos têm demonstrado a BIA como um fator prognóstico em pacientes com câncer de pâncreas avançado, em indivíduos em hemodiálise, e em pacientes com cirrose (SILVA et al., 2007).

A CMB é uma medida antropométrica que permite diagnosticar possíveis anormalidades nutricionais, identificando especificamente o risco nutricional associado à depleção protéica. É obtida a partir dos valores da circunferência do braço (CB) e da prega cutânea tricipital (PCT). É considerado um método não-invasivo, rápido, simples e barato que proporciona a obtenção de resultados de forma direta. Conforme

demonstrado na **Figura 1**, inicialmente é mensurada a CB, através de uma fita métrica, e logo após no mesmo local, com um adipômetro, é realizada a PCT, conforme demonstrado na **Figura 2**. Essas duas medidas são aplicadas na equação específica  $CMB = CB - (PCT \times 0,314)$  24, obtendo-se então a CMB (KAIMURA et al., 2005).

**Figura 1.** Mensuração da CB



Disponível em: [http://www.grannutrille.com.br/mod6\\_imgs.php?idg=15](http://www.grannutrille.com.br/mod6_imgs.php?idg=15)

**Figura 2.** Mensuração da PCT



*Disponível em: [http://www.grannutrille.com.br/mod6\\_imgs.php?idg=15](http://www.grannutrille.com.br/mod6_imgs.php?idg=15)*

A CMB possui a vantagem de poder ser realizada à beira do leito e a qualquer momento, sem necessidade de preparo ou jejum. Os cuidados na avaliação da CMB são a padronização da técnica e precaução em avaliar pacientes com edema de extremidades (KAIMURA et al., 2005).

## 2. JUSTIFICATIVA

A qualidade na assistência nutricional do paciente oncológico deve incluir a aplicação de parâmetros objetivos de avaliação nutricional para o diagnóstico e o acompanhamento da intervenção terapêutica proposta. Ao mesmo tempo, os objetivos de qualquer intervenção nutricional devem estar em consonância com a perspectiva de reabilitação imposta pela condição clínica. Desse modo, um método de avaliação nutricional além de detectar as alterações corporais causadas pela desnutrição e suas diversas causas também deve se apresentar como um marcador do estado de saúde do paciente e, de forma ideal, também possuir valor prognóstico.

Diversos estudos demonstram de forma clara a perda de massa magra em boa parte dos pacientes oncológicos com neoplasia em estágio avançado. No entanto, estudos que avaliam a utilização de medidas antropométricas objetivas que indicam o nível de depleção protéica como a CMB, e sua relação com o prognóstico dos pacientes com câncer ainda são exíguos e com limitações metodológicas.

Com todos os desafios frente ao câncer de pulmão, tais como a crescente incidência, alta letalidade e altos custos envolvidos no seu tratamento, sugeriu-se analisar a CMB, uma medida simples, não-invasiva, objetiva e quantificável, como um possível fator prognóstico em câncer de pulmão metastático. Ademais, a sobrevida nesta população é bastante heterogênea, o que torna mais complexo as decisões referentes à escolha da modalidade terapêutica bem como a sua intensidade (doses de quimioterapia, por exemplo). Portanto, a identificação de um fator prognóstico de simples e fácil aferição possui o potencial de auxiliar no

processo decisório referente ao tratamento dos pacientes e também de ajudar na estratificação de pacientes para a inclusão em ensaios clínicos de novas terapias.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Analisar o possível fator prognóstico de uma avaliação única da circunferência muscular do braço em pacientes com carcinoma pulmonar não-pequenas células metastático antes do início do tratamento sistêmico.

### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Avaliar o estado nutricional através da CMB;
- Avaliar a capacidade funcional através do KPS;
- Relacionar a CMB com o KPS;
- Relacionar a CMB com a sobrevida dos pacientes;
- Avaliar a sobrevida dos pacientes de acordo com as co-variáveis sexo, utilização de quimioterapia, KPS, CMB.

## 4. MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

O estudo é considerado de coorte prospectivo, segundo FLETCHER et al. (1996). Foi realizado com pacientes com CPNPC metastático em estágio IV, em tratamento quimioterápico paliativo, com a coleta de dados realizada no primeiro mês do diagnóstico antes de qualquer terapia antineoplásica específica.

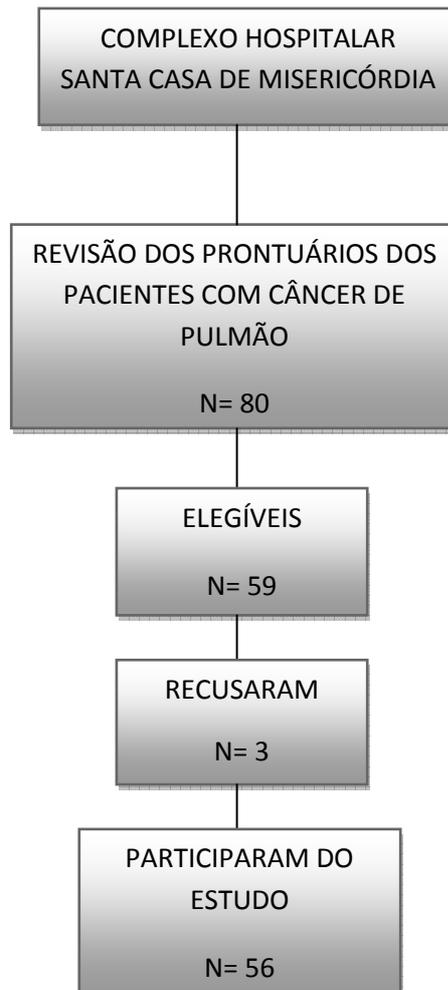
### 4.2 POPULAÇÃO E LOCAL DO ESTUDO

Definiu-se a população do estudo como aqueles pacientes que preenchem os seguintes critérios: a) indivíduos com CPNPC em estágio IV, com doença metastática não única, atendidos nos Hospitais do Complexo Hospitalar de Porto Alegre, b) idade > 18 anos, c) aqueles que tiveram identificação realizada até um mês após o diagnóstico e antes do início de qualquer tratamento antineoplásico específico e d) que aceitaram participar da pesquisa sob TCLE assinado **(ANEXO 1)**.

A partir de 80 prontuários de pacientes com câncer de pulmão revisado nos Hospitais do Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, no período de setembro de 2008 a maio de 2009, foi identificado 59 indivíduos com as características de inclusão acima citadas. Dos 59 elegíveis, três (3) se recusaram a participar do estudo. Nesse sentido, a população do estudo foi constituída por 56

pacientes, e a amostragem foi não-probabilística do tipo consecutivo, onde cada paciente foi admitido segundo os critérios de seleção (**Figura 3**).

**Figura 3.** Esquema de seleção dos pacientes incluídos no estudo, período de setembro de 2008 a agosto de 2009.



#### 4.3 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO

Participaram do estudo pacientes com CPNPC, comprovado por exame anátomo-patológico, em estadiamento clínico IV com doença

metastática não-única, e encaminhados para o Departamento de Oncologia Clínica do devido Complexo Hospitalar, para tratamento quimioterápico paliativo.

Foram considerados excluídos do estudo, os pacientes que não aceitaram participar da pesquisa e que não assinaram o TCLE.

Uma vez selecionados, os pacientes foram convidados a participar do estudo. A coleta de dados teve início somente após os participantes terem sido esclarecidos sobre os objetivos da pesquisa e terem assinado o TCLE.

#### **4.4 AVALIAÇÃO DA CMB, DESEMPENHO CLÍNICO E ÓBITO**

Neste estudo, a avaliação nutricional foi realizada com foco na definição de risco nutricional através da massa livre de gordura. Para identificar a depleção de massa magra foi mensurada a CMB, através da CB e PCT.

Primeiramente, com uma fita métrica foi estabelecida a média entre o osso acrômio e o olécrano e a partir deste ponto foi mensurada a CB. Neste mesmo local foi realizada a medida da PCT por meio de adipômetro científico (Cescorf, Porto Alegre, Brasil) de precisão de 1mm. Os seguintes dados foram aplicados na fórmula na qual se obtém a CMB:  $CMB = CB - (PCT \times 0,314)$ , e a partir disso classificados pelo percentual de adequação de acordo com os dados propostos por FRISANCHO et al. (1981) e pela *National Health and Nutrition Survey* (NHANES III, 1988), sendo caracterizados como eutróficos aqueles com percentual maior ou igual a

90% e com depleção de massa magra aqueles que possuíram percentual menor que 90%.

Para a análise de desempenho, foi utilizada a KPS, com variação de 0 (morte) à 100 (atividades normais).

Os pesquisadores entraram em contato via telefone com os familiares dos pacientes para o conhecimento da data do óbito.

#### **4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

A análise descritiva da população do estudo e a análise comparativa das variáveis foram realizadas com auxílio do programa SPSS, versão 17.0. A sobrevida global relacionada a cada uma das variáveis foi analisada pelo teste de log rank. A análise multifatorial foi realizada pelo teste de Cox (*Cox Proportional Hazards Estimation*). Para fins de significância estatística, o erro alfa foi estipulado em 5% ( $p < 0.05$ ).

#### **4.6 ASPECTOS ÉTICOS**

Esta dissertação faz parte do projeto intitulado “Análise da CMB como fator prognóstico em pacientes com CPNPC metastático”, que foi aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, inclusive quanto ao seu TCLE, pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Saúde do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre sob número de processo 396/08 (**ANEXO 2**). Foram mantidos sigilo, privacidade e anonimato dos dados coletados. Os pacientes não foram identificados, somente os dados globais foram divulgados em função de sua relevância científica. Esta pesquisa não oferece risco algum

para os pacientes que participarem. Os participantes que aceitaram participar do estudo assinaram o TCLE.

## 5.RESULTADOS

### 5.1 DESCRIÇÃO DA AMOSTRA

Na presente amostra de 56 pacientes portadores de câncer que foram avaliados houve predomínio do sexo feminino (52%), e a idade média foi de 63 anos, variando de 47 a 80 anos.

A **Tabela 1** demonstra as médias das variáveis estudadas: idade, CMB, Percentual de Adequação da CMB, KPS e tempo de sobrevida.

**Tabela 1.** Descrição das médias das variáveis estudadas. Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Rio Grande do Sul, 2008-2009

Variáveis	Média +- Desvio Padrão
Idade	63 +- 8 anos
CMB	22,3 +-2,8 mm
Percentual de Adequação CMB	89 +-13%
KPS	56 +-14%
Sobrevida global (dias)	187 +-17 dias
Sobrevida global (meses)	6,23+- 0,56 (meses)

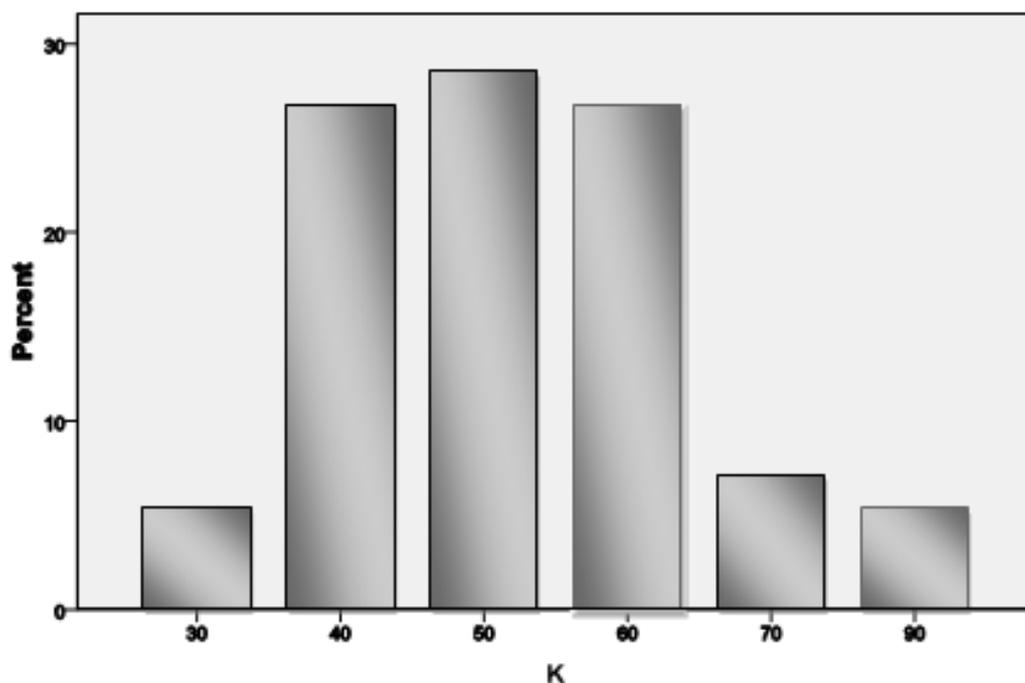
## 5.2 AVALIAÇÃO DE DESEMPENHO CLÍNICO (KPS)

A **Tabela 2** e o **Gráfico 1** , demonstram a distribuição dos pacientes de acordo com a KPS . Ao avaliar a PS classificado por KPS, observa-se, na **Tabela 2**, que a maioria (60,7%) dos pacientes apresentou índice menor ou igual a 50%.

**Tabela 2.** PS dos pacientes de acordo com KPS. Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Rio Grande do Sul, 2008-2009.

<b>KPS</b>	<b>% (n) de pacientes</b>
90	5,4% (3)
70	7,1% (4)
60	26,8% (15)
50	28,6% (16)
40	26,8% (15)
30	5,36% (3)

**Gráfico 1.** Distribuição dos pacientes de acordo com KPS. Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Rio Grande do Sul, 2008-2009.



Estratificando os dados referentes às médias de KPS pelo sexo dos pacientes, não se encontrou diferença estatisticamente significativa referente às médias da KPS (**Tabela 3**).

**Tabela 3.** Descrição das médias de KPS entre os sexos. Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Rio Grande do Sul, 2008-2009. Teste t de student.  $p=0,36$

<b>Sexo</b>	<b>Média KPS</b>
<b>feminino</b>	54 +-15%
<b>masculino</b>	41+-13%

### 5.3 AVALIAÇÃO DA SOBREVIDA GLOBAL

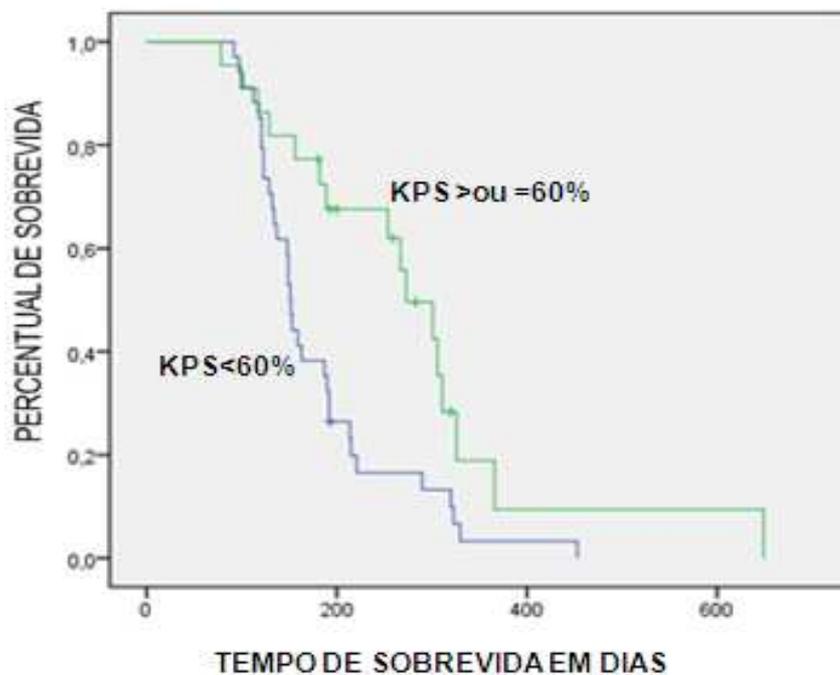
A sobrevida mediana global analisada no presente trabalho foi de 187 +-17 dias, variando de 78 a 649 dias (*IC 95% 153-220*).

Nas análises univariadas foi observado 3 fatores que influenciaram a sobrevida: sexo, KPS e CMB.

### 5.4 AVALIAÇÃO DA SOBREVIDA DE ACORDO COM A KPS

A curva de sobrevida relacionada à KPS mostrou que aqueles pacientes que apresentaram KPS < que 60%, tiveram menor tempo de sobrevida (**Figura 4**). Na **Tabela 4** está descrito as médias, desvios-padrões (DP) e intervalos de confiança (IC) da sobrevida de acordo com KPS.

**Figura 4.** Curva de Kaplan-Meier descrevendo a sobrevida relacionada ao KPS. Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Rio Grande do Sul, 2008-2009.  $p=0,006$



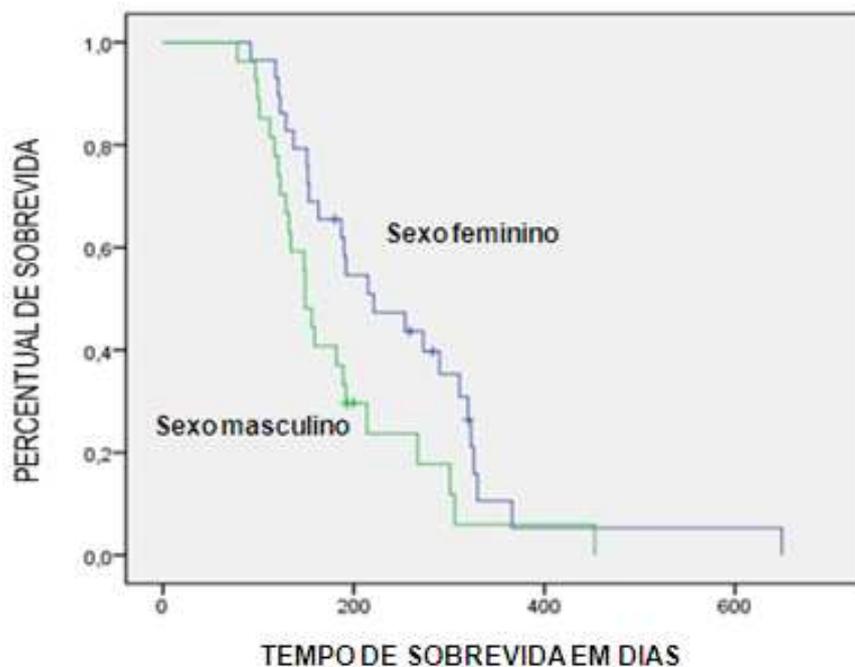
**Tabela 4.** Descrição das médias de sobrevida de acordo com KPS. Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Rio Grande do Sul, 2008-2009. Teste t de student.  $p= 0,006$

KPS	Média de sobrevida	IC 95%
>=60	273+-30 dias	215-331 dias
<60	187+-17 dias	153-221 dias

## 5.5 RELAÇÃO ENTRE A SOBREVIVÊNCIA E O GÊNERO DOS PACIENTES

Na **Figura 5**, é demonstrado que, na presente amostra, as mulheres sobreviveram mais quando comparadas aos homens. As médias, DP e IC podem ser observados na **Tabela 5**.

**Figura 5.** Curva de Kaplan-Meier descrevendo a sobrevivência de acordo com o sexo. Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Rio Grande do Sul, 2008-2009.  $p= 0,029$



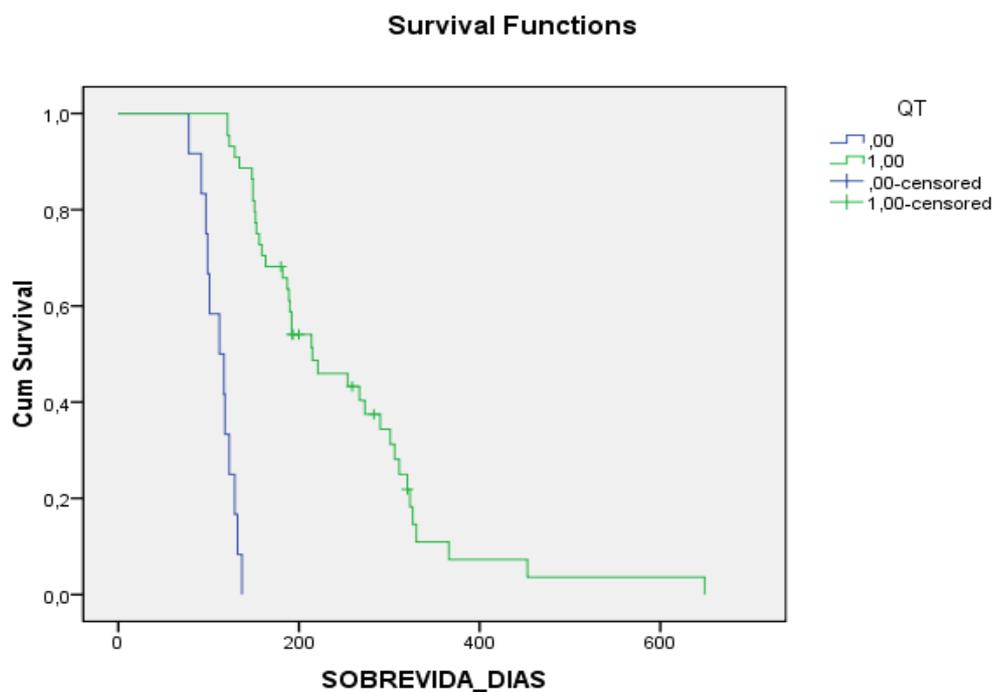
**Tabela 5.** Descrição das médias de sobrevida entre os sexos. Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Rio Grande do Sul, 2008-2009. Teste t de student,  $p= 0,029$

<b>Sexo</b>	<b>Média de sobrevida</b>	<b>IC 95%</b>
<b>Feminino</b>	221+-41 dias	139-302 dias
<b>Masculino</b>	149+-7 dias	153-220 dias

## **5.6 AVALIAÇÃO DA SOBREVIDA DE ACORDO COM A UTILIZAÇÃO DE QUIMIOTERAPIA**

De acordo com a **Figura 6**, a sobrevida dos pacientes que realizaram quimioterapia foi maior quando comparados aos que não realizaram. O tipo de quimioterapia utilizada foi à base de platina. As medianas e IC são demonstrados na **Tabela 6**. O tratamento utilizado foi à base de platina.

**Figura 6.** Curva de Kaplan-Meier descrevendo a sobrevida de acordo com a utilização de quimioterapia. Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Rio Grande do Sul, 2008-2009.  $p < 0,001$



**Tabela 6.** Descrição da mediana de sobrevida em relação à utilização de quimioterapia. *Teste t de student,  $p < 0.001$*

QT	Mediana de Sobrevida	IC 95%
<b>SIM</b>	8,3 meses	7,04-9,5m
<b>NÃO</b>	3,7 meses	3,3-4,04 m

## 5.7 AVALIAÇÃO DA CMB

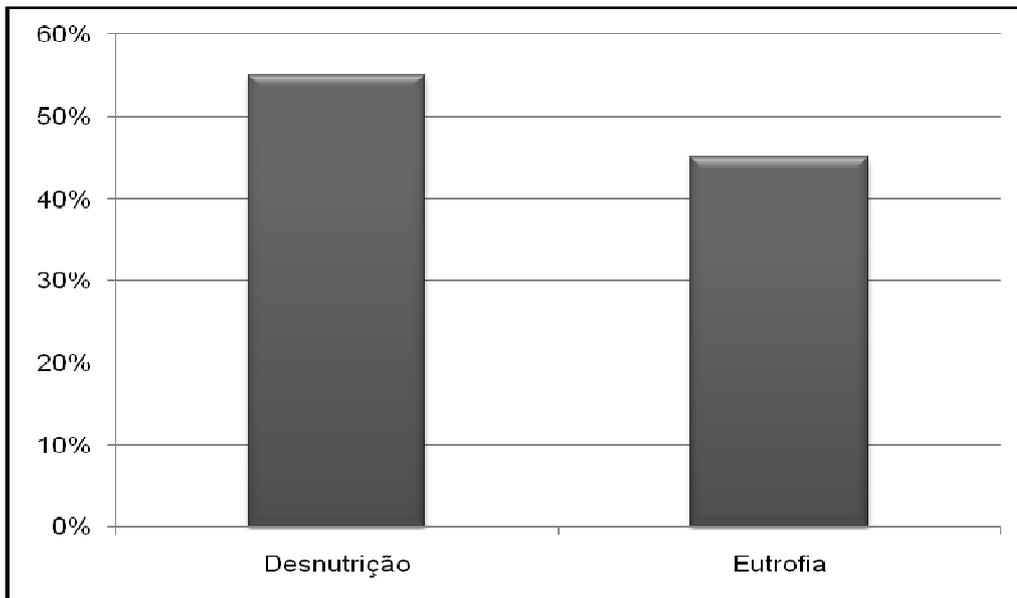
Na **Tabela 7**, pode-se observar a média da CMB e sua classificação pelo Percentual de Adequação encontrada no grupo e subdividida entre os sexos.

**Tabela 7.** Descrição da média da CMB e percentual de adequação no grupo e entre os sexos. Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Rio Grande do Sul, 2008-2009. Teste t de student,  $p=0,029$

<b>Pacientes</b>	<b>Média de CMB (mm)</b>	<b>Média Percentual de Adequação (%)</b>
<b>Grupo</b>	22,3 +-2mm	89 +-13%
<b>Sexo feminino</b>	21,3+-3mm	95,4 +-13%
<b>Sexo masculino</b>	23,0 +-2,4	83,9 +-9%

A depleção de massa magra pela CMB está descrita no **Gráfico 2**. Pode-se observar que a maioria (55%) dos pacientes estava com CMB abaixo do normal. Separando por sexo, foi demonstrado um maior percentual (74%) de desnutrição pelo sexo masculino, quando pelo sexo feminino esse percentual ficou em apenas 38% (**Tabela 7**).

**Gráfico 2.** Estado nutricional segundo CMB. Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Rio Grande do Sul, 2008-2009.

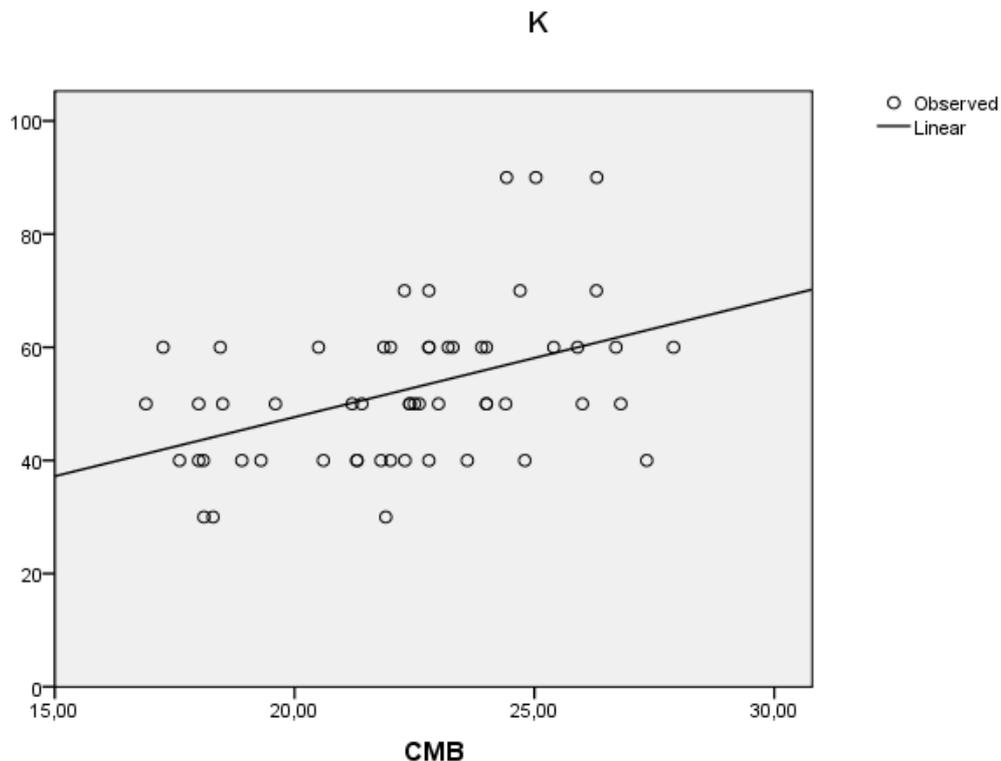


**Tabela 8.** Diferenças no estado nutricional segundo CMB entre os sexos. Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Rio Grande do Sul, 2008-2009. Teste t de student,  $p=0,014$

<b>Sexo</b>	<b>Eutrofia</b>	<b>Desnutrição</b>
<b>feminino</b>	62% (18)	38% (11)
<b>masculino</b>	26% (7)	74% (20)

A **Figura 7** mostra a correlação entre a CMB com o KPS, observando uma correlação significativa positiva e regular ( $r=0,43$ ).

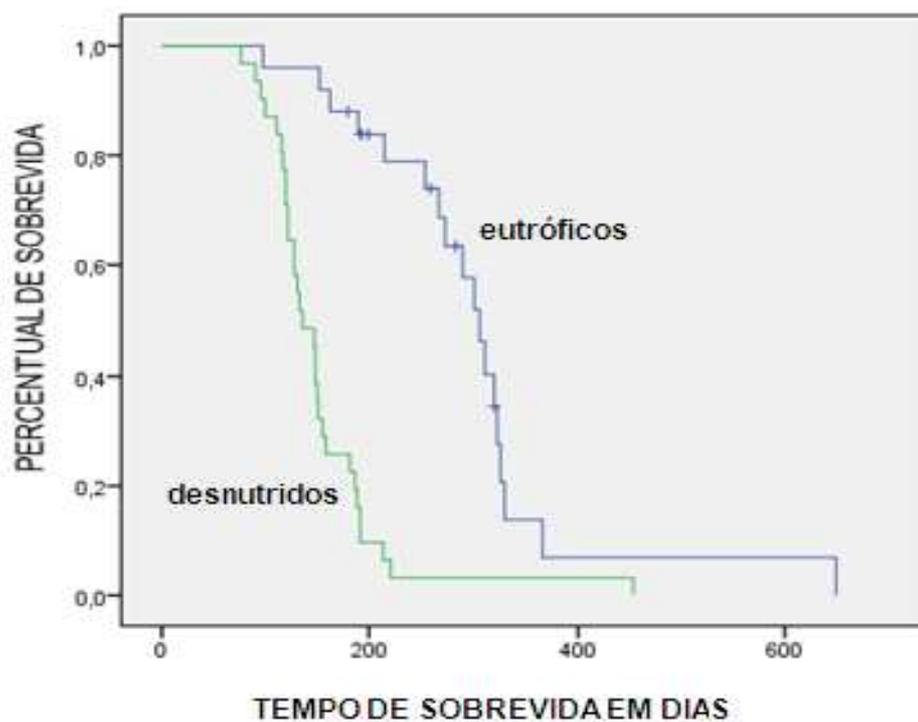
**Figura 7.** Correlação entre CMB e KPS. Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Rio Grande do Sul, 2008-2009.  $p=0,001$



### 5.8 AVALIAÇÃO DA SOBREVIDA DE ACORDO COM A CMB

Na **Figura 8**, no que se refere à CMB, foi verificado que os indivíduos considerados desnutridos, de acordo com o percentual de adequação, sobreviveram menos quando comparados aos eutróficos. Obteve-se uma diferença média de 169 dias (5,7 meses) de sobrevida entre os eutróficos e os depletados (**Tabela 9**).

**Figura 8.** Curva de Kaplan-Meier descrevendo a sobrevida de acordo com o estado nutricional pela CMB. Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Rio Grande do Sul, 2008-2009. Teste de Kaplan-Meier.  $P= 0,001$



**Tabela 9.** Sobrevida em dias de acordo com o estado nutricional pela CMB. Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Rio Grande do Sul, 2008-2009.  $p= 0,001$

% de adequação CMB	Média de sobrevida	IC 95%
$\geq 90\%$	306+-14	278-333
$< 90\%$	137+-9	119-155

## 5.9 ANÁLISE MULTIVARIADA DA SOBREVIDA GLOBAL E VARIÁVEIS CLÍNICAS

Analisando-se a sobrevida global pelo método de regressão de Cox, **Tabela 10**, e tendo o sexo, o KPS e a CMB como co-variáveis, apenas a medida da CMB permanece significativa do ponto de vista estatístico ( $p < 0,001$ ;  $HR=0,2$ ;  $IC\ 95\% 0,082 - 0,48$ ).

**Tabela 10.** Sobrevida Global pelo método de regressão de Cox, utilizando como co-variáveis sexo, KPS, CMB. Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Rio Grande do Sul, 2008-2009.  $p < 0,001$ .

	<b>Sig</b>	<b>HR</b>	<b>IC 95%</b>
<b>KPS</b>	0,800	1,102	0,519 – 2,341
<b>%ADEQUAÇÃO CMB</b>	<0,001	0,200	0,082 - ,487
<b>SEXO</b>	0,803	1,090	0,553 – 2,148
<b>QUIMIOTERAPIA</b>	<0,001	16,309	5,19-51,23

## **6. DISCUSSÃO**

A discussão dos resultados será apresentada em tópicos que obedecem à seqüência dos resultados obtidos no estudo.

### **6.1 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA**

O câncer de pulmão desde o início do século XX, quando a doença era incomum (1% nas taxas de todos os tipos de câncer até a década de 30), vem apresentando aumento na sua incidência. Sabe-se que sua incidência aumenta na sexta, sétima e oitava década de vida, porém o início cada vez mais precoce do hábito de fumar faz com que o câncer de pulmão se manifeste em pessoas mais novas (JAMNIK et al., 2002). Foi observado em nosso estudo, uma média de idade de 63 anos, sendo que a idade mais baixa foi de 47 anos. Alguns estudos vêm demonstrado idade cada vez menor em pacientes com neoplasia pulmonar (JAMNIK et al., 2002; (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2008).

Observamos maior prevalência do câncer de pulmão entre indivíduos do sexo feminino, concordando com a literatura que mostra aumento gradativo da incidência nas mulheres em relação aos homens. Esta relação, em meados do século passado, era de 10:1. Acredita-se que este incremento esteja relacionado ao hábito de fumar, que vem se tornando cada vez mais comum entre as mulheres (ALBERG et al., 2003; BLOT et al., 2004).

Nos últimos 20 anos, a incidência do câncer de pulmão nas mulheres aumentou 134%, tornando-se o segundo câncer mais mortal no público feminino, enquanto que, nos homens, esse crescimento foi de 57% (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2008). Com esta diferença, a literatura expressa tendência de que o câncer de pulmão, nas próximas duas décadas, seja a neoplasia com maior índice de mortalidade entre as mulheres em países onde a adesão feminina ao hábito tabágico vem aumentando (BLOT et al., 2004). Enquanto que a mortalidade por essa neoplasia em homens estabilizou-se ou diminuiu nos últimos 10 anos, a mortalidade nas mulheres se elevou (ALBERG et al., 2003; MALTA et al., 2007), ultrapassando a das vítimas de câncer de mama em alguns países (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH FOR CANCER, 2002).

## **6.2 FATORES PROGNÓSTICOS**

Prognóstico, em Medicina, é conhecimento ou juízo antecipado, baseado necessariamente no diagnóstico e nas possibilidades terapêuticas, acerca da duração, da evolução e do eventual termo de uma doença ou quadro clínico sob seu cuidado ou orientação. É a predição médica de como a doença e o paciente irão evoluir, e se há chances de cura e quais são (MALTONI et al., 1995).

O conhecimento dos fatores prognósticos é de fundamental importância na determinação dos programas terapêuticos e muito utilizada na medicina paliativa. Uma terapia baseada em uma avaliação prognóstica possibilita a aplicação das diferentes modalidades terapêuticas utilizadas no

tratamento do câncer com a intensidade e a efetividade adequada e individualizada para aquele paciente específico (MALTONI et al., 1995; CARACENI et al., 2000).

CLARK et al (1996) define três situações clínicas em que os fatores prognósticos podem ser úteis: a primeira é aquela na qual são identificados pacientes cujo prognóstico é tão bom que nenhum tratamento adjunto ao tratamento cirúrgico local será capaz de agregar benefício; a segunda é a identificação de pacientes que possuem um prognóstico tão pobre com o tratamento convencional que outras formas de tratamento mais agressivos deveriam ser instituídas; e a terceira, que é a mais proveitosa, indicaria quais pacientes serão ou não prováveis beneficiários.

A abordagem da doença neoplásica exige do profissional o conhecimento das diversas variáveis que possam estar envolvidas na história evolutiva dos tumores. A predição, ainda que estimada, de sobrevida e tempo livre de doença é, talvez, o primeiro questionamento do paciente face ao conhecimento do seu diagnóstico. A implicação da análise prognóstica nas neoplasias, entretanto, não se limita somente a responder a este questionamento, mas sim considerada essencial na definição de protocolos e estratégias terapêuticas mais adequadas para a condição clínica do paciente individual bem como acompanhamento e avaliação de sua efetividade (CLARK et al., 1996) .

### 6.3 AVALIAÇÃO DA SOBREVIDA DE ACORDO COM A KPS

Um fator determinante de sobrevida encontrado no presente estudo, e já observado em inúmeros outros trabalhos, foi a KPS. Os pacientes com maior sobrevida mostraram valores superiores e significantes de KPS em relação àqueles com menor sobrevida. Em vários trabalhos na literatura o KPS se mostrou sempre entre os principais determinantes de sobrevida no câncer de pulmão avançado (SPIEGELMAN et al., 1989; JAMNIK et al., 2002; PATER et al., 1982; PERNG, 1998; TADOKORO, 1992; LAM et al., 2007).

Em nossa amostra a média de KPS foi de 56% e a maioria (60,7%) dos pacientes apresentou KPS menor ou igual a 50%. No estudo de MARTINS et al. (2005) realizado em pacientes com câncer de pulmão avançado, a maioria dos indivíduos possuíam KPS menor que 70%. No presente trabalho não houve diferença estatisticamente significativa entre os sexos referente às médias da escala de KPS.

Observou-se correlação direta significativa entre KPS e a CMB. Alguns trabalhos focam a relação do KPS com algumas variáveis nutricionais, principalmente com a perda de peso. No estudo de JAMNIK et al (2000) foi observada evidente relação entre o estado nutricional e o KPS. Os menores índices eram apresentados pelos pacientes desnutridos, sendo estatisticamente significativa a diferença entre eles e os eutróficos, e os acima do peso esperado. Trabalhos confirmam esta correlação e inclusive com a perda de peso e o número de metástases (KOBAYASHI *et al.*, 1991;

BOZZETTI *et al.*, 1981). Segundo YAVUZSEN *et al* (2009), a perda de peso e anorexia no doente oncológico é comum e prediz menor sobrevida.

Essas observações atestam o grande valor prognóstico do KPS (JAMNIK *et al.*, 1998).

#### **6.4 AVALIAÇÃO DA SOBREVIDA DE ACORDO COM O GÊNERO**

Quando se analisa o prognóstico do câncer de pulmão relacionado ao sexo, a literatura é bastante controversa. Alguns trabalhos têm demonstrado maior sobrevida na mulher e outros não mostram diferenças nos dois sexos (BLOT *et al*, 2003; BATEVIK *et al*, 2005; BAIN *et al*, 2004). Os autores que consideram o sexo feminino como um fator determinante positivo para a sobrevida, explicam isso devido à presença de receptores esteróides nas pacientes com câncer de pulmão (THOMAS *et al*, 1998; FINKELSTEIN *et al*, 1986). Nosso estudo evidenciou maior sobrevida das mulheres em relação aos homens.

#### **6.5 AVALIAÇÃO DA SOBREVIDA DE ACORDO COM A UTILIZAÇÃO DE QUIMIOTERAPIA**

O tratamento quimioterápico no CPNPC avançado apresenta melhora na sobrevida mediana global, ainda que clinicamente moderada (6-8 semanas). STEWART *et al* (2004) mostraram em seus estudos o benefício da sobrevida com o tratamento quimioterápico sistêmico sobre cuidado paliativo em CPNPC avançado, demonstrando que a quimioterapia está associado ao ganho de sobrevida de dois a três meses, em um ano

estimada em 26%, comparada com 16% nos pacientes em cuidado de suporte.

Nas últimas décadas observou-se um avanço significativo na sobrevida desses pacientes com a utilização de quimioterapia. Na década de 70 tinha-se uma sobrevida em dois anos de 0%, posteriormente com a combinação de drogas chega-se a 20% (STEWART et al., 2004).

Segundo VANSTEENKISTE et al (2001) os benefícios não estão somente na sobrevida mas também em melhoria da qualidade de vida, apesar da toxicidade do tratamento. Este resultado é alcançado devido ao melhor controle da dor e sintomas respiratório.

Os esquemas quimioterápicos baseados em platina, como apresentados no presente estudo, são amplamente aceitos como tratamento padrão em CPNPC avançado, sugerindo superioridade com os demais agentes (PUJOL et al., 2006).

Concordando com os estudos, portanto, a nossa pesquisa demonstrou um acréscimo significativo de sobrevida dos pacientes que realizaram tratamento quimioterápico, mesmo na análise multivariada, confirmando sua atuação como um forte fator prognóstico.

## 6.6 AVALIAÇÃO DA SOBREVIDA DE ACORDO COM A CMB

A perda de peso é comum em pacientes com câncer e é freqüentemente um sintoma presente já no diagnóstico. Para pacientes de tumores sólidos, uma alta prevalência de perda de peso, principalmente por massa magra, é encontrada principalmente em indivíduos com tumores gastrointestinais e de pulmão. Alguns estudos já demonstraram que a perda de peso em si é um fator preditor independente de sobrevida nos portadores de câncer, e tem sido associado com piora da função física, aumento de estresse psicológico e piora da qualidade de vida (ANDREYEV et al, 1998; DEWIS et al 1980; OVESEN et al; 1993). A manutenção do peso traz efeitos benéficos para o tratamento, melhora da sobrevida e qualidade de vida (ISENRING et al, 2004). Em duas coortes de pacientes recebendo quimioterapia, aqueles que tiveram perda de peso receberam uma dose menor de quimioterapia, tiveram menor resposta ao tratamento e ainda desenvolveram mais freqüentemente efeitos tóxicos da terapia (ROSS et al., 2004; ANDREYEV et al, 1998 ).

Aprofundando-se mais sobre a perda de peso, sabe-se que os pacientes com câncer avançado possuem uma característica importante neste processo, como uma acentuada perda de massa magra especificamente, não ocorrendo em outros pacientes que apresentam emagrecimento devido a outras causas. Esta significativa perda de massa corporal magra é um dos fatores que compõe a SAC, muito comum nessa

população, atingindo em torno de 50 a 70% naqueles com neoplasia pulmonar (KYLE et al., 2004).

As taxas de *turnover* orgânico total de proteínas, as taxas de síntese e de catabolismo protéico muscular são alterações metabólicas comumente observadas no câncer avançado (INUI, 2002). As depleções protéicas manifestam-se com atrofia do músculo esquelético, atrofia de órgãos viscerais, miopatia e hipoalbuminemia (INADERA et al, 2002).

O catabolismo muscular está aumentado para fornecer ao organismo aminoácidos para a gliconeogênese, com subsequente depleção da massa muscular esquelética. A redução na síntese protéica também concorre para esse quadro. Esta pode ser resultante da diminuição da concentração plasmática de insulina e da sensibilidade do músculo esquelético à insulina, ou de reduções dos níveis de formação protéica por suplementação de aminoácidos requeridos para a síntese protéica. A perda de atividade física nos pacientes caquéticos pode ser outro fator significativo na supressão da síntese protéica (TISDALE, 2002).

Do ponto de vista clínico, a diminuição da massa protéica e atrofia esquelética predis põem o paciente a um risco no reparo inadequado de feridas, aumentam a susceptibilidade a infecções e levam à fraqueza e à diminuição da capacidade funcional. Bioquimicamente, a perda de proteína corporal está relacionada ao aumento do nível sérico do PIF, capaz de induzir tanto a degradação como inibir a síntese protéica na musculatura

esquelética. O PIF está presente na urina de pacientes caquéticos oncológicos, mas não em pacientes com pouca perda de peso, tendo como expressão a perda de peso marcante. Fato esse diferente observado em pacientes desnutridos sem a presença do tumor, onde há mecanismos poupadores de energia oriunda do músculo (INUI, 2002; VAN HALTEREN et al; 2003).

Segundo TISDALE (2002) a intensidade da perda de massa magra está associada com a redução da sobrevida. A redução da síntese protéica e proteólise acelerada vêm sendo observadas, há muitos anos, em análise de biópsias musculares de pacientes com câncer em emagrecimento (BUZBY et al., 1980).

Este déficit nutricional associado à perda de massa corporal magra está associado ao aumento no tempo de hospitalização e na morbimortalidade (KYLE et al., 2004). Tal associação decorre do fato de que um aumento percentual na perda de massa magra está diretamente associado ao aumento de fatores de co-morbidade como redução da imunidade, com aumento de infecções, prejuízos nos processos de cicatrização, fraqueza muscular, pneumonia e morte. Além disso, no câncer de pulmão especificamente, o funcionamento dos músculos respiratórios também podem ser prejudicados devido ao o déficit de massa muscular, piorando ainda mais a qualidade de vida dos portadores assim como percebida nas outras doenças pulmonares (ISCHAKI et al, 2007).

No presente trabalho, foi observado que a maioria (55%) dos pacientes encontrava-se com a CMB abaixo do normal. Analisando a CMB em pacientes com câncer de pulmão avançado no trabalho de MARTÍN et al, (1999), foi demonstrado um índice menor de déficit, em torno de 20%, sendo importante frisar que este estudo foi realizado na região das Ilhas Canárias, e que cada população possui uma classificação específica para CMB. No Brasil, escassos são os estudos que avaliam o déficit de massa muscular pela CMB em pacientes com CPNPC avançado, e ainda, além de antigos, possuem metodologias limitadas. No estudo de JAMNIK (1999), em 64 pacientes, os autores observaram um índice de desnutrição de 48,9%, porém o estado nutricional foi avaliado utilizando Índice de Massa Corporal, PCT e CMB juntos, e não houve uniformização do grupo quanto ao estadiamento do câncer de pulmão.

Foi demonstrado um maior percentual de desnutrição protéica no sexo masculino, enquanto que no sexo feminino mais que 60% das pacientes estavam eutróficas. Fato também observado em outros estudos, utilizando a CMB e/ou outros métodos de avaliação nutricional, porém sem explicação clara na literatura (JAMNIK, 1999; UHEARA et al, 2000; SPIEGELMAN et al, 1989). Uma hipótese citada no trabalho de JAMNIK (1999), é que o sexo feminino inicia com valores de peso em relação à estatura superiores aos do masculino e, portanto, levará mais tempo para atingir os níveis de desnutrição e de depleção de massa magra. Entretanto em nosso estudo, a perda de peso não foi avaliada. Uma observação importante a ser feita em relação ao gênero, é que foi demonstrada em

nosso estudo diferença entre os sexos quanto à CMB mas não pelo KPS, podendo concluir que o fato das mulheres sobreviverem mais tempo pode ser explicado pela CMB e não pelo KPS, já que apresentaram déficit muscular menor.

No presente trabalho, foi verificado que os indivíduos que apresentaram depleção protéica pela avaliação da CMB sobreviveram menos quando comparados aos eutróficos. Foi observada uma diferença de quase seis meses de sobrevida entre a população eutrófica e depletada, podendo ser considerada neste estudo como um possível fator prognóstico. Fator este que ainda pode ser mensurado de forma não-invasiva, simples, indolor, barata e sem exigir preparo e/ou desconforto ao paciente.

Os estudos citados na literatura que avaliam de forma objetiva o estado nutricional como fator prognóstico, utilizaram outras medidas de identificação do estado nutricional, que não a CMB. Entretanto, pode-se citar o estudo de BUCCHERI & FERRIGNO (2001) que avaliou a associação da sobrevida com o estado nutricional pela PCT e CB, medidas essas utilizadas para obtenção da CMB. Neste estudo citado, o autor observou que os pacientes com câncer de pulmão que evoluíram para o óbito após seis meses de diagnóstico tiveram menores valores nos parâmetros nutricionais quando comparados aos que sobreviveram mais que seis meses do diagnóstico. Porém a análise univariada do trabalho demonstrou associação entre o estado nutricional e pobre prognóstico, enquanto que a análise multivariada não confirma a capacidade prognóstica destes parâmetros.

Além disso, os autores não estratificaram o grupo quanto ao que diz respeito ao estadio da doença. No presente estudo, a análise multivariada, tendo como sexo, quimioterapia, KPS e a CMB, apenas a última permaneceu significativa do ponto de vista estatístico, levando a concluir que a CMB pode ser um possível fator prognóstico independente em pacientes com CPNPC avançado.

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Devido à sobrevida heterogênea dos pacientes com CPNPC avançado, os métodos de prognosticar se tornam ainda mais importantes para melhor definição do tratamento. Diferentemente do diagnóstico e da terapêutica, os métodos de avaliação prognóstica nessa população ainda não são considerados padrão-ouro, mas parecem estar relacionados a múltiplas características dos pacientes como idade, desempenho clínico, gênero, entre outros. Existem poucos estudos que avaliam a influência do estado nutricional no prognóstico de uma população com este perfil.

O câncer e o estado nutricional estão intimamente relacionados, de modo que alterações fisiológicas oriundas da patologia podem causar desnutrição que, por sua vez, influenciam negativamente na evolução da enfermidade.

No presente trabalho ao avaliar diversas características clínicas de pacientes com CPNPC avançado, observamos que a CMB demonstrou ser um forte fator prognóstico. Estes resultados estão de acordo com dados observados em estudos anteriores, onde o déficit nutricional foi relacionado com menor desempenho clínico e da eficiência do tratamento. A CMB demonstrou ser uma importante ferramenta auxiliar no prognóstico por apresentar associação com a proteólise e o processo de caquexia.

Estudos demonstram que o gênero feminino apresenta maior tempo de sobrevida. Neste estudo observamos que as mulheres além de apresentar maior sobrevida, também obtiveram um maior percentual de adequação da CMB. Este resultado nos traz, mais uma vez, a hipótese de

que a preservação de massa muscular poderia ser um fator importante para um bom prognóstico da doença.

Conforme já evidenciado na literatura encontramos maior sobrevida em pacientes que realizaram quimioterapia. Informações adicionais, como a avaliação da qualidade de vida, são importantes para analisar que outros fatores podem estar influenciando no bem-estar desses pacientes e até que ponto é válido investir no tempo de sobrevida.

Todos esses dados devem ser considerados não só na avaliação nutricional na prática clínica, mas também para melhor adequação da terapia antineoplásica e seleção de pacientes para pesquisas no desenvolvimento de novas drogas.

Destacamos o ineditismo deste estudo já que poucas pesquisas avaliam o estado nutricional do paciente associado à evolução da doença, bem como não há estudos sobre a CMB como uma ferramenta para avaliação do prognóstico nesta condição clínica. Aprofundar-se nesse âmbito, nos aproxima da excelência ao estabelecer condutas clínicas apropriadas e pertinentes. A identificação do perfil do paciente é, sem dúvida, a melhor estratégia e o maior desafio está na individualização do tratamento.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Andreyev HJN, Norman AR, Oates J, Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J Cancer*. 1998; 34(4):503–509
2. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest*. 2003;123(1 Suppl):S21-S49.
3. Bain C, Feskanich D, Speizer FE, Thun M, Hertzmark E, Rosner BA, et al. Lung cancer rates in men and women with comparable histories of smoking. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(11):826-34.
4. Batevik R, Grong K, Segadal L, Stangeland L. The female gender has a positive effect on survival independent of background life expectancy following surgical resection of primary non-small cell lung cancer: a study of absolute and relative survival over 15 years. *Lung Cancer*. 2005;47(2):173-81.
5. Biolo G, Antonione R, Barazzoni R, Zanetti M, Guarnieri G. Mechanisms of altered protein turnover in chronic diseases: a review of human kinetic studies. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care* 2003; 6: 55-63.

6. Blagden SP, Charman SC, Sharples LD, Magee LRA, Gilligan D. Performance status score: do patients and their oncologists agree? *British Journal of Cancer*. 2003; 89(6):1022 – 102.

7. Blot WJ, McLaughlin JK. Are women more susceptible to lung cancer? *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(11):812-3.

8. Bozzetti F, Migliavacca S, Scotte A, et al. Impact of cancer, type, site, stage and treatment on nutritional status of patients. *Cancer and Nutritional Status* 1981;96:170-78.

9. Buccheri G, Ferrigno D (2001). Importance of weight loss definition in the prognostic evaluation of non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2001: 34; 433-40.

10. Buzby GP, Mullen JL, Stein TP et al. Host-tumor interaction and nutrient supply. *Cancer* 1980;45:2940-4.

11. Caraceni A, Maltoni M, Piva L, Indelli M, Arnoldi E, et al. Impact of delirium on the short term prognosis of advanced cancer patients. *Cancer* 2000;89:1145–9.

12. Caponero R, Melo AGC. Cuidados Paliativos – Abordagem Contínua e Integral. In: Santos FS. *Cuidados Paliativos: Discutindo a Vida, a Morte e o Morrer*. Porto Alegre; Atheneu, 2009. p. 257-267.

13. Clark GM. Prognostic and predictive factors. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S, editors. Diseases of breast. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 461-70.
14. Chlebowski RT, Palomares MD, Lillington L, et al. Recent Implications of Weight Loss in Lung Cancer Management. *Nutrition* 1996; 12: S43-47.
15. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med.* 1980;69:491-497.
16. Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer. Standards, options et recommandations. Nutrition en situation palliative ou terminale de l'adulte porteur de cancer évolutif. Paris: FNCLCC; 2001
17. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Epidemiologia Clínica: Elementos Essenciais.* 3ª Ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1996.
18. Finkelstein D, Ettinger DS, Ruckdeschel JC. Long-term survival in metastatic non small cell cancer: an eastern cooperative oncology group study. *J Clin Oncol* 1986;4:702-9.
19. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle áreas for assessment of nutritional status. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1981; 34 (11):2540.

20. Inadera H, Nagai S, Dong HY, Matsushima K. Molecular analysis of lipid-depleting factor in a colon-26-inoculated cancer cachexia model. *Int J Cancer*. 2002;101(1):37-45.
21. Isenring EA, Capra S, Bauer J Nutritional intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal or head and neck area. *Br J Cancer* 91 (2004) (3):447–452
22. Ischaki E, Papatheodoru G, Gaki E, Papa I, Kolouris N, Loukides S. Body Mass and Fat-Free Mass Indices in COPD\* Relation With Variables Expressing Disease Severity *Chest* 2007;132;164-169
23. International Agency for Research on Cancer. Cancer Mondial. Globocan 2002. France; IARC; Lyon. Disponível em: <http://www-dep.iarc.fr/globocan/database.htm>. Acessado em: 09/05/2008.
24. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa de 2010: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro; 2010.
25. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2011: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro; 2011
26. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2008: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro; 2008.

27. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). TNM:Classificação de tumores malignos. Rio de Janeiro; 2004.
28. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. CA Cancer J Clin. 2002;52:72-91
29. Jamnik S. Avaliação nutricional em portadores de carcinoma broncogênico. Tese de Doutorado. Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, 1995.
30. Jamnik S, Santoro IL, Uehara C. Estudo comparativo dos fatores prognósticos entre os pacientes com maior e menor sobrevida em portadores de carcinoma broncogênico. J Pneumol 2002; 28(5): 245-50
31. Jamnik S, Santoro IL; Lopes I. Evolução do câncer de pulmão de acordo com a perda de peso. Folha Med. 2000: 119(2); 23-6.
32. Jatoi A, Daly BDT, Hughes VA, et al. Do Patients With Nonmetastatic Non-Small Cell Lung Cancer Demonstrate Altered Resting Energy Expenditure?. Ann Thorac Surg 2001; 72: 348-51.
33. Kamimura MA, Baxmann A, Sampaio LR, Cuppari. Avaliação Nutricional. In: Cuppari L. Nutrição clínica no adulto. São Paulo; Manole, 2005.p.89-127.

34. Kyle UG, Pirlich M, Schuetz T, Lochs H, Pichard C. Is nutritional depletion by nutritional risk index associated with increased length of hospital stay? A population-based study JPEN. 2004; 28(2): 99-104.
35. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis part I: review of principles and methods. Clin Nutr 2004;23:1226-43
36. Kobayashi K, Lomura K, Wakasawa S, et al. Quality of life (QOL) and nutrition. Gan To Kagaku Ryoho 1991;18:1031-38.
37. Lam PT, Leung MW, Tse CY. Identifying prognostic factors for survival in advanced cancer patients: a prospective study. Hong Kong Med J 2007;13(6):453-9
38. Lukaski, HC. Validation of tetrapolar bioelectrical impedance method to asses human body composition. J Appl Physiol 1986;60(4):1327-32.
39. Lorenzo A, Barra PF, Sasso GF, Battistini NC, Deurenberg P. Body impedance measurements during dialysis. Eur J Clin Nutr 1991;45:321-5.
40. Yates JW, Chalmer B, McKegney FP. Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status. Cancer. 1980;45(8):2220-2224.

41. Malta DC, Moura L, Souza MF, Curado MP, Alencar AP, Alencar GP. Lung cancer, cancer of the trachea, and bronchial cancer: mortality trends in Brazil, 1980-2003. *J Bras Pneumol*. 2007;33(5):536-43
42. Maltoni M, Pirovano M, Scarpi I, Marinari M, Indelli M, Arnoldi E, et al. Prediction of survival in patients terminally ill with cancer. *Cancer* 1995;75:2613–23.
43. Martín F, Santolaria F, Batista N, Milena A, González-Reimers E, Brito MJ et al. Cytokine levels (IL-6 and IFN-gamma), acute phase response and nutritional status as prognostic factors in lung cancer. *Cytokine*. 1999 Jan;11(1):80-6.
44. Martin L, Watanabe S, Fainsinger R, et al. Prognostic Factors in Patients With Advanced Cancer: Use of the Patient-Generated Subjective Global Assessment in Survival Prediction. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28 (28):4376-83.
45. Martins SJ; Ho N; Cavamura SO; Harada CM; Yamamoto CA; Takagaki TY. Lung cancer symptoms and pulse oximetry in the prognostic assessment of patients with lung cancer. *BMC Cancer*. 2005: 72-5.
46. Meyenfeldt MV. Cancer-associated malnutrition: An introduction. *Eur J Oncol Nurs* 2005: 9(2); 535-38.

47. Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Karnofsky Performance Status Scale. An examination of its reliability and validity in a research setting. *Cancer*. 1984;53:2002-2007.
48. Moreira JC, Waitzberg DL. Conseqüências da desnutrição. In: Waitzberg DL. *Nutrição Oral, Enteral e Parenteral na Prática Clínica*. São Paulo; Atheneu, 2000. p.399-410.
49. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest*. 1997; 111(6):1710-7.
50. Nacional Center for Health Statistics. *Analytic and Reporting Guidelines: The Third Nacional Health and Nutrition Examination Survey, NHANES III*. Hyattsville (MD): 1988-94.
51. Novaes FT, Cataneo DC, Junior RLR, Michelin OC, Cataneo AJM. Câncer de pulmão: histologia, estágio, tratamento e sobrevida. *Jornal Bras Pneumol*. 2008;34(8):595-600.
52. National Comprehensive Cancer Network. Non-small cell lung cancer. In: National Comprehensive Cancer Network. *Clinical practice guidelines in Oncology*. 2008. v.1. Disponível em: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nscl.pdf). Acessado em: 25/09/2009.

53. Ovesen L, Hannibal J, Mortensen E. The interrelationship of weight loss, dietary intake, and quality of life in ambulatory patients with cancer of the lung, breast, and ovary. *Nutr Cancer* 1993 19(2):159–167
54. Pater JL, Loeb M. Nonanatomic prognostic factors in carcinoma of the lung. A multivariate analysis. *Cancer* 1982;50:326-31.
55. Perng RP. Impact of nutritional status on the survival of lung cancer patients. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei)* 1998;61:134-40
56. Pujol JL, Barlesi F, Daures JP. Should chemotherapy combinations for advanced non-small cell lung cancer be platinum-based? A meta-analysis of phase III randomized trials. *Lung Cancer*. 2006;51:335-45.
57. Ross PJ, Ashely S, Norton A, Priest K, Waters JS, Eisen T, et al. Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers? *Br J Cancer* (2004) 90:1905–1911
58. Schnadig ID, Fromme EK, Loprinzi CL, Sloan JA, Mori M, Li H, Beer TM. Patient-Physician Disagreement Regarding Performance Status Is Associated With Worse Survivorship in Patients With Advanced Cancer. *Cancer* 2008;113:2205–14.
59. Silva, MPN. Síndrome da anorexia-caquexia em portadores de câncer. *Rev Bras Cancerol* 2006; 52(1): 59-77.

60. Silva LMDL, Caruso L, Martini LA. Aplicação do ângulo de fase em diversas situações clínicas. Rev Bras Nutr Clin 2007;22(4):317-21
61. Stewart LA, Shanafelt TD, Loprinzi C, Marks R, Novotny P, Sloan J. Are chemotherapy response rates related to treatment-induced survival prolongations in patients with advanced cancer? J Clin Oncol. 2004;22:1966-74.
62. Spiegelman D, Mauser LH, Varw JH, Perry MC, Chahinian AP. Prognostic factor in small cell carcinoma of the lung: an analysis of 1521 patients. J Clin Oncol 1989;7:344-354.
63. Tadokoro H. Câncer de pulmão. Consideração sobre 300 casos [tese]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, 1992.
64. Tisdale MJ. Cachexia in cancer patients. Nat Rev Cancer. 2002; 2(11): 862-71.
65. Thomas P, Piraux M, Jacques LF, Grégore J. Clinical patterns and trends of outcome of elderly patients with bronchogenic carcinoma. Eur J Cardiothorac Surg 1998;13:266-74.

66. Uehara C, Santoro IL, Jamnik S. Câncer de pulmão: comparação entre os sexos. J Pneumol 2000; 24(6):347-53.

67. Van Halteren HK, Bongaerts GPA, Wagener DJTH. Cancer cachexia: what is known about its etiology and what should be the current treatment approach? Anticancer Res. 2003;23(6):5111-6.

68. Vansteenkiste JF, Vandebroek JE, Nackaerts KL, Weynants P, Valcke YJ, Verresen DA, et al. Clinical-benefit response in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre prospective randomised phase III study of single agent gemcitabine versus cisplatin-vindesine. Ann Oncol 2001;12:1221-30.

69. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. World Cancer Report 2008. Lyon: 2008.

70. World Health Organization. Cancer 2009. Geneva: WHO; 2009. Disponível em <http://www.who.int.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/print.html>. Acessado em 22/09/2009.

71. World Health Organization. National cancer control programmes: policies and managerial guidelines. 2ª Ed. Geneva: World Health Organization; 2002.

72. Yavuzsen T, Walsh D, Davis M. Components of the anorexia–cachexia syndrome: gastrointestinal symptom correlates of cancer anorexia. *Support Care Cancer* 2009; 17:1531–1541.

## **ANEXO 1**

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

A presente pesquisa tem como objetivo avaliar a influência da circunferência muscular do braço no prognóstico de pacientes com câncer de pulmão em tratamento com quimioterapia.

A realização deste estudo tem como justificativa avaliar a influência do estado nutricional em pacientes com câncer de pulmão. Será medida a circunferência muscular do braço no início do tratamento com quimioterapia como um indicador prognóstico por detectar potenciais deficiências nutricionais e eventual diminuição da capacidade funcional do paciente. A obtenção desses dados pode ajudar o planejamento nutricional e melhorar a qualidade de vida dos pacientes com câncer de pulmão que serão tratados com quimioterapia.

Inicialmente será medida através de uma fita métrica a circunferência do braço e, logo após será realizada também no braço e de forma indolor uma prega cutânea, para se avaliar a reserva de gordura corporal, por meio de um equipamento chamado adipômetro. Será realizada também uma avaliação das condições funcionais do paciente utilizando-se uma escala de desempenho clínico chamada Karnofsky. A pesquisa não oferece nenhum risco ou desconforto aos pacientes envolvidos.

Eu, \_\_\_\_\_ fui informado (a) dos objetivos deste estudo de forma clara. Recebi informações a respeito da avaliação na qual serei submetido e esclareci todas as minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novos esclarecimentos e modificar minha decisão se eu assim desejar, sem, no entanto, sofrer qualquer represália por parte da pesquisadora. Os pesquisadores Dr. Antônio Fabiano Ferreira Filho e Rafaela Festugatto Tartari certificaram-me que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais e que terei liberdade para retirar meu consentimento de participação na pesquisa, se assim o decidir, sem prejuízo para mim.

Se for do meu interesse, fui certificado que poderei ter acesso aos resultados da pesquisa assim que esta for disponibilizada.

Caso tenha novas perguntas sobre este estudo, devo chamar o Pesquisador Responsável do estudo Dr. Antônio Fabiano Ferreira Filho pelo telefone (51) 99661357. Para qualquer pergunta sobre os meus direitos, como participante deste estudo ou se penso que fui prejudicado pela minha participação, posso chamar também a Nutricionista Rafaela Festugatto Tartari pelo telefone (51) 81441563.

Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento.

---

Assinatura do Paciente

---

Nome do Paciente

---

Assinatura do Pesquisador

---

Nome do Pesquisador

Data: \_\_/\_\_/\_\_

## ANEXO 2

### PARECER CONSUBSTANCIADO



#### Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

Rua Prof. Annes Dias, 295 – Telefone: (51) 3214.8080 – Fax: (51) 3214.8585  
CEP 90020-090 – Porto Alegre – Rio Grande do Sul – CNPJ: 92815000/0001-68  
Site: [www.santacasa.org.br](http://www.santacasa.org.br) – E-mail: [marketing@santacasa.tche.br](mailto:marketing@santacasa.tche.br)



#### PARECER CONSUBSTANCIADO

Parecer nº 396/08

Protocolo nº 1967/08

**Título:** “Análise da medida da circunferência muscular do braço como fator prognóstico em pacientes com câncer de pulmão em tratamento quimioterápico paliativo”.

**Pesquisador Responsável:** Antônio Fabiano Ferreira Filho

**Instituição onde se realizará** – Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

**Data de Entrada:** 15/08/08

**II - Objetivos** – Avaliar a influência da CMB no prognóstico do paciente com câncer de pulmão metastático em quimioterapia paliativa.

#### III - Sumário do Projeto

**Descrição e caracterização da amostra:** Este estudo tem caráter observacional transversal. Os pacientes internados ou em tratamento ambulatorial no referido hospital, serão submetidos às seguintes avaliações: mensuração da circunferência muscular do braço (CMB); e avaliação da capacidade funcional através da Escala de Karnofsky.

**Critérios de inclusão:** Pacientes portadores de neoplasia pulmonar em estadiamento IV, que estejam a iniciar tratamento quimioterápico paliativo no Hospital Santa Rita, Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, e que consentam sua participação no estudo.

**Critérios de exclusão:** Pacientes que não estiverem em tratamento paliativo, com idade inferior a 18 anos e que se negarem a assinar o termo de consentimento.

**Adequação das condições** - Hospital escola com infra-estrutura adequada para a realização do estudo descrito.

#### IV - Comentários:

- **Justificativa do uso de placebo** – não se aplica.
- **Análise de riscos e benefícios** – não existem riscos.
- **Adequação do termo de consentimento e forma de obtê-lo** – Adequado.
- **Informação adequada quanto ao financiamento** – as despesas estarão a cargo da pesquisadora principal.
- **Outros centros no caso de estudos multicêntricos** – não se aplica.

**Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/SCMPA**      **Fone/Fax (51) 3214-8571 – e-mail: cep@santacasa.tche.br**  
**Reconhecido:** Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP / Ministério da Saúde  
IRB – Institutional Review Board pelo U.S. Department of Health and Human Services (DHHS)  
Office for Human Research Protections (ORPH) sob número - IRB00002509.  
FWA – Federalwide Assurance sob número - FWA00002949.



## Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

Rua Prof. Annes Dias, 295 – Telefone: (51) 3214.8080 – Fax: (51) 3214.8585  
CEP 90020-090 – Porto Alegre – Rio Grande do Sul – CNPJ: 92815000/0001-68  
Site: [www.santacasa.org.br](http://www.santacasa.org.br) – E-mail: [marketing@santacasa.tche.br](mailto:marketing@santacasa.tche.br)



**V – Parecer do Relator** - “Após avaliação do protocolo acima descrito, o presente comitê não encontrou óbices quanto ao desenvolvimento do estudo em nossa Instituição”.

**VI -Data da Reunião:** 02/09/2008.

**“Projeto e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, Aprovados”.**

*Obs.: 1 - O pesquisador responsável deve encaminhar à este CEP, Relatórios de Andamento dos Projetos desenvolvidos na ISCMPA. Relatórios Parciais (pesquisas com duração superior à 6 meses), Relatórios Finais (ao término da pesquisa) e os Resultados Obtidos (cópia da publicação).*

*2 – Para o início do projeto de pesquisa, o investigador deverá apresentar a chefia do serviço (onde será realizada a pesquisa), o Parecer Consubstanciado de aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética.*

Porto Alegre, 02 de Setembro de 2008.

Dr. Cláudio Teloken  
Coordenador do CEP/ISCMPA

**Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/ISCMPA** Fone/Fax (51) 3214-8571 – e-mail: [cep@santacasa.tche.br](mailto:cep@santacasa.tche.br)  
**Reconhecido:** Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP / Ministério da Saúde  
IRB – Institutional Review Board pelo U.S. Department of Health and Human Services (DHHS)  
Office for Human Research Protections (ORPH) sob número - IRB00002509.  
FWA – Federalwide Assurance sob número - FWA00002949.

Parecer consubstanciado 396/08