

**PALENA CABRAL DA SILVA**

**ESTADOS NUTRICIONAL E INFLAMATÓRIO NO PRÉ-  
OPERATÓRIO E SUAS INFLUÊNCIAS SOBRE A EVOLUÇÃO  
CLÍNICA DE PACIENTES CIRÚRGICOS ONCOLÓGICOS**

**RECIFE**

**2016**

**PALENA CABRAL DA SILVA**

Estados nutricional e inflamatório no pré-operatório e suas influências  
sobre a evolução clínica de pacientes cirúrgicos oncológicos

Dissertação apresentada ao Programa  
de Pós-Graduação em Ciências da  
Saúde do Centro de Ciências da Saúde  
da Universidade Federal de  
Pernambuco, para a obtenção do título  
de Mestre em Ciências da Saúde.

**Orientador:** Prof<sup>o</sup> Dr<sup>o</sup> Paulo Sérgio Ramos de Araújo

**Coorientadora:** Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Poliana Coelho Cabral

**RECIFE**

**2016**

Ficha catalográfica elaborada pela  
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

S586e Silva, Palena Cabral da.  
Estados nutricional e inflamatório no pré-operatório e suas influências sobre a evolução clínica de pacientes cirúrgicos oncológicos / Palena Cabral da Silva. – 2016.  
148 f.: il.; tab.; quad.; 30 cm.

Orientador: Paulo Sérgio Ramos de Araújo.  
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Recife, 2016.  
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Estado nutricional. 2. Desnutrição. 3. Proteína c-reativa. 4. Neoplasias. 5. Cirurgia. I. Araújo, Paulo Sérgio Ramos de (Orientador). II. Título.

610 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2016-128)

**PALENA CABRAL DA SILVA**

**ESTADOS NUTRICIONAL E INFLAMATÓRIO NO PRÉ-OPERATÓRIO E SUAS  
INFLUÊNCIAS SOBRE A EVOLUÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES CIRÚRGICOS  
ONCOLÓGICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de MESTRE em CIÊNCIAS DA SAÚDE.

Aprovada em: 01/03/2016

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof<sup>o</sup>. Dr<sup>o</sup>. Jeymesson Raphael Cardoso Vieira (Presidente)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Goretti Pessoa de Araújo Burgos (Examinador Externo)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Luciana Teixeira de Siqueira (Examinador Externo)  
Universidade Federal de Pernambuco



# **UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**

## **REITOR**

Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

## **VICE-REITOR**

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Florisbela de Arruda Camara e Siqueira Campos

## **PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

Prof. Dr. Francisco de Sousa Ramos

## **CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

## **DIRETOR**

Prof. Dr. Nicodemos Teles de Pontes Filho

## **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

## **COORDENADOR**

Prof. Dr. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho

## **VICE-COORDENADOR**

Prof. Dr. Brivaldo Markman Filho

## **CORPO DOCENTE**

Prof<sup>a</sup>. Ana Lúcia Coutinho Domingues

Prof<sup>a</sup> Ângela Luiza Branco Pinto Duarte

Prof<sup>o</sup>. Ary Gomes Filho

Prof. Brivaldo Markman Filho

Prof<sup>o</sup>. Bruno Severo Gomes

Prof<sup>a</sup> Cláudia Diniz Lopes Marques

Prof. Décio Medeiros Peixoto

Prof. Dinaldo Cavalcanti de Oliveira

Prof. Edgar Guimarães Victor

Prof. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

Prof. Emanuel Sávio de Cavalcanti Sarinho

Prof<sup>o</sup>. Emília Chagas Costa

Prof<sup>a</sup>. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Prof. Hilton Justino de Oliveira

Prof. Jeymesson Raphael Cardoso Vieira

Prof<sup>a</sup>. Lucila Maria Valente

Prof. José Ângelo Rizzo

Prof. Lucio Villar Rabelo Filho

Prof<sup>o</sup>. Marcelo Renato Gruerino

Prof<sup>o</sup>. Marcelo Tavares Viana

Prof<sup>o</sup>. Paulo Sérgio Ramos Araújo

Prof<sup>a</sup>. Patrícia Érika de Melo Marinho

Prof<sup>a</sup> Romualda Castro do Rêgo Barros

Prof. Sandro Gonçalves de Lima

Prof<sup>a</sup>. Simone Cristina Soares Brandão

*Dedico este trabalho à minha família pelo apoio contínuo e irrestrito, em especial a minha mãe Azenilda de Paula, ao meu pai Silvio Melo e ao meu irmão Pablo Cabral.*

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por se mostrar presente em todos os momentos da minha vida.

Aos meus pais e meu irmão, pelo incentivo, pela força e por segurar minha mão nos momentos cruciais.

Aos pacientes pela confiança em mim depositada.

Aos amigos, pela sempre inestimável companhia e alegria.

Aos colegas do mestrado pelo companheirismo.

Aos colegas Bruno Almeida e Kammila Ravenna pelo inestimável auxílio na coleta de dados.

Ao meu orientador Paulo Sérgio, pela confiança em mim depositada.

A minha coorientadora Poliana Coelho, pela colaboração técnica e disponibilidade de ensinar.

A equipe do CIAC pelo acolhimento e auxílio inestimável.

A todos aqueles que de alguma forma colaboraram nesse processo, meu sincero agradecimento!



***“Importa, porém, caminhar hoje, amanhã e no dia seguinte”.***

Jesus.

## SUMÁRIO

LISTA DE QUADROS	xvii
LISTA DE TABELAS	xix
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	xxi
RESUMO	xxiii
ABSTRACT	xxv
<b>APRESENTAÇÃO</b>	27
<b>CAPÍTULO I – REFERENCIAL TEÓRICO</b>	
<b>1 REVISÃO DA LITERATURA</b>	33
1.1 CONCEITO E ETIOLOGIA DAS NEOPLASIAS MALIGNAS	33
1.2 EPIDEMIOLOGIA	35
1.3 INFLAMAÇÃO E CÂNCER	39
1.3.1 Proteína C Reativa (PCR)	41
1.3.2 Albumina	42
1.3.3 Índice Prognóstico Inflamatório Nutricional (IPIN) e Relação PCR/Albumina	43
1.4 ESTADO NUTRICIONAL E CÂNCER	44
1.4.1 Avaliação Nutricional no Paciente Oncológico	46
<b>2 JUSTIFICATIVA</b>	49
<b>3 OBJETIVOS</b>	51
3.1 OBJETIVO GERAL	51
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	51
<b>4 HIPÓTESES</b>	53
REFERÊNCIAS	54
<b>CAPÍTULO II – MÉTODOS</b>	
<b>1 DELINEAMENTO DO ESTUDO</b>	65
1.1 DESENHO DO ESTUDO	65
1.2 FLUXOGRAMA	65
<b>2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO</b>	67
<b>3 POPULAÇÃO DO ESTUDO</b>	69
3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	69

3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	69
3.3 TIPO DE AMOSTRAGEM	69
<b>4 DEFINIÇÃO DO TAMANHO AMOSTRAL</b>	71
<b>5 DEFINIÇÃO E CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS</b>	73
5.1 MÉTODOS E TÉCNICAS DE AVALIAÇÃO	76
5.1.1 Levantamento dos dados	76
5.1.2 Variáveis sócio-econômico-demográficas e dados clínicos	76
5.1.3 Avaliação Nutricional Subjetiva	77
5.1.4 Avaliação Antropométrica	77
5.1.5 Avaliação Laboratorial	80
5.1.5.1 Parâmetros Nutricionais	81
5.1.5.2 Parâmetros Clínicos Gerais	81
5.1.5.3 Perfil Inflamatório	82
5.1.5.4 Relação PCR/Albumina	82
<b>6 ANÁLISE ESTATÍSTICA</b>	83
<b>7 ASPECTOS ÉTICOS</b>	85
<b>REFERÊNCIAS</b>	86

### CAPÍTULO III – ARTIGO ORIGINAL

<b>Carta de Apresentação</b>	91
<b>Folha de Rosto</b>	93
<b>RESUMO</b>	95
<b>1 INTRODUÇÃO</b>	97
<b>2 MATERIAIS (OU SUJEITOS) E MÉTODOS</b>	98
<b>3 RESULTADOS</b>	101
<b>4 DISCUSSÃO</b>	102
<b>5 AGRADECIMENTOS</b>	105
<b>6 CONFLITO DE INTERESSES</b>	106
<b>REFERÊNCIAS</b>	106

### CAPÍTULO IV - CONCLUSÃO

<b>1 CONCLUSÕES</b>	117
---------------------	-----

### APÊNDICES

<b>Apêndice A – Formulário de Acompanhamento</b>	121
<b>Apêndice B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido</b>	123

## **ANEXOS**

<b>Anexo A – Comprovante de Submissão do Artigo Original ao Periódico</b>	127
<i>European Journal of Clinical Nutrition</i>	
<b>Anexo B – Regras de Submissão de Artigo para o <i>European Journal of Clinical Nutrition</i></b>	131
<b>Anexo C – Avaliação Subjetiva Global Produzida Pelo Paciente</b>	143
<b>Anexo D – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa</b>	145

## **LISTA DE QUADROS**

### **CAPÍTULO I – REFERENCIAL TEÓRICO**

Quadro 1 - Locais de câncer relacionados com agentes infecciosos classificados como cancerígenos para os seres humanos.	34
Quadro 2 - Estimativas para o ano de 2014 das taxas brutas de incidência por 100 mil habitantes e do número de casos novos de câncer, segundo sexo e localização primária, em Recife - PE.	38

### **CAPÍTULO II – MÉTODOS**

Quadro 1 - Variáveis, indicadores e classificação teórica.	73
Quadro 2 - Diagnóstico nutricional para adultos segundo o Índice de Massa Corporal.	78
Quadro 3 - Diagnóstico nutricional para idosos segundo o Índice de Massa Corporal.	78
Quadro 4 - Classificação nutricional segundo Percentual de Perda de Peso.	78
Quadro 5 - Classificação nutricional segundo a Circunferência do Braço e Prega Cutânea Tricipital.	79
Quadro 6 - Classificação nutricional segundo a Circunferência Muscular do Braço.	79
Quadro 7 - Risco de complicações metabólicas associadas à obesidade.	80
Quadro 8 - Métodos e valores de referência dos exames laboratoriais do Hospital de Câncer de Pernambuco, 2015.	81

## **LISTA DE TABELAS**

### **CAPÍTULO I – REFERENCIAL TEÓRICO**

Tabela 1 - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2014 por sexo, no Brasil, exceto pele não melanoma.	36
Tabela 2 - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2014 por sexo no Nordeste brasileiro, exceto pele não melanoma.	37

### **CAPÍTULO III – ARTIGO ORIGINAL**

Table 1 - Description of the demographic, clinical, nutritional, and inflammatory parameters as measures of central tendency and dispersion in women after resection of malignant tumors at the Cancer Hospital of Pernambuco – Recife (2015).	110
Table 2 - Demographic and clinical characteristics according to the risk of complications based on the C-reactive protein-to-albumin ratio of women after resection of malignant tumors at the Cancer Hospital of Pernambuco – Recife (2015).	111
Table 3 - Anthropometric profile and Patient-Generated Subjective Global Assessment by risk of complications based on the C-reactive protein-to-albumin ratio of women after resection of malignant tumors at the Cancer Hospital of Pernambuco – Recife (2015).	112
Table 4 - Laboratory test profile by risk of complications based on the C-reactive protein-to-albumin ratio of women after resection of malignant tumors at the Cancer Hospital of Pernambuco – Recife (2015).	113
Table 5 - Nutritional and inflammatory indicators' correlation with length of hospital stay (LOHS), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), and CRP-to-albumin ratio in women after resection of malignant tumors at the Cancer Hospital of Pernambuco – Recife (2015).	114

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

$\alpha$ -1-glicoproteína ácida ( $\alpha$ 1-GA)  
Ácido Desoxirribonucleico (DNA)  
*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II)  
Avaliação do Estado Nutricional (AEN)  
Avaliação Subjetiva Global (ASG)  
Avaliação Subjetiva Global Produzida Pelo Paciente (ASG-PPP)  
Circunferência da Cintura (CC)  
Circunferência do Braço (CB)  
Circunferência Muscular do Braço (CMB)  
Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)  
Contagem Total de Linfócitos (CTL)  
Desvio Padrão (DP)  
Fator de Necrose Tumoral  $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ )  
Fator de Transcrição Nuclear B (NF- $\kappa$ B)  
Fator de Transformação do Crescimento (TGF- $\beta$ )  
Fator Indutor de Hipóxia 1  $\alpha$  (HIF1  $\alpha$ )  
Fator Indutor de Proteólise (PIF)  
Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS)  
Índice de Massa Corporal (IMC)  
Índice Prognóstico Inflamatório e Nutricional (IPIN)  
Interleucinas (IL)  
Intervalos de Confiança (IC)  
Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA)  
Linfócitos Auxiliares (CD4+)  
Linfócitos Timo-dependentes (T)  
Papiloma Vírus Humano (HPV)  
Percentual de Perda de Peso (%PP)  
Pós-operatório (PO)  
Prega Cutânea Tricipital (PCT)  
Produtos Reatores do Oxigênio (PROs)  
Proteína C Reativa (PCR)  
Proteína C Reativa Ultrassensível (PCR US)

Sinal de Tradução e Ativação de Transcrição 3 (STAT3)

Síndrome Metabólica (SM)

Statistical Package for Social Sciences (SPSS)

Tempo de Internação (TI)

Unidade de Terapia Intensiva (UTI)

Valor de Referência (VR)

Vírus da Hepatite B (HBV)

Vírus da Hepatite C (HCV)

Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV).



## RESUMO

O câncer é uma das principais causas de morte no mundo. A desnutrição atinge aproximadamente 15-20% dos pacientes no momento do diagnóstico e até 80-90% em estágio avançado. O excesso de peso é um fator etiológico para diversos tipos de câncer. O tecido adiposo produz Proteína C Reativa (PCR). O tumor produz citocinas, especialmente interleucina 6, e essa é uma das principais precursoras da PCR levando a inflamação. O objetivo desse estudo foi avaliar o estado nutricional e inflamatório no pré-operatório e sua relação com o risco de desenvolvimento de complicações, tempo de internamento e desfecho clínico de pacientes cirúrgicos oncológicos. Estudo prospectivo, do tipo série de casos, realizado com mulheres adultas e idosas, admitidas no Hospital de Câncer de Pernambuco entre abril e outubro de 2015 para ressecção de neoplasia maligna. Os dados clínicos foram obtidos por consulta ao prontuário (data de nascimento, grau de escolaridade, histopatológico, tempo de diagnóstico, comorbidades, exames laboratoriais pré-operatórios, presença de complicação pós-operatória, tempo de internamento e desfecho clínico). A avaliação nutricional consistiu na aplicação da Avaliação Subjetiva Global Produzida Pelo Paciente (ASG-PPP), seguida da aferição das medidas antropométricas (peso, altura, circunferência da cintura – CC, circunferência do braço – CB e prega cutânea tricipital – PCT). A partir dessas medidas foram calculados o Índice de Massa Corporal (IMC), percentual de perda de peso (%PP) e Circunferência Muscular do Braço (CMB). Houve coleta de sangue para dosagem da albumina sérica e PCR ultrasensível (PCR US). A contagem total de linfócitos (CTL) e a albumina sérica foram utilizadas como parâmetros laboratoriais de avaliação nutricional. A presença de inflamação foi avaliada pelos níveis séricos de PCR US e o risco de complicações por meio da Relação PCR/albumina. Foi adotado o nível de significância de 5% para rejeição da hipótese de nulidade. Os dados coletados foram digitados e analisados estatisticamente no Programa Statistical Package for Social Sciences versão 13.0. O cálculo do intervalo de confiança foi realizado no Programa EPI INFO versão 7.1.5.2. A pesquisa foi iniciada após autorização do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos e as pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Participaram da pesquisa 122 pacientes, porém 15 tiveram a cirurgia cancelada, totalizando uma amostra com 107 pacientes. Sessenta e oito mulheres (63,6%) apresentaram risco de complicações pela Relação PCR/albumina. O IMC, a CB e a PCT todos na faixa de excesso, apresentaram associação com o risco de complicação (p 0,003; 0,008; 0,003, respectivamente). A relação PCR/albumina apresentou correlação positiva com o IMC, CB, PCT, CMB e CC (p 0,000; 0,000; 0,000; 0,027; 0,000, respectivamente). Resultado similar à PCR US, exceto para a CB que apresentou correlação negativa (p 0,000). O tempo de internamento apresentou correlação positiva com a CMB e ASG-PPP e negativa com a CTL (p 0,047; 0,035; 0,047, respectivamente). Nesse estudo houve alta prevalência de excesso de peso e obesidade abdominal. As pacientes com excesso de peso apresentaram maior risco de complicações e quanto maior os níveis de gordura maior a inflamação. As pacientes desnutridas passaram mais tempo internadas.

Palavras-chave: Estado nutricional. Desnutrição. Proteína C-reativa. Neoplasias. Cirurgia.

## ABSTRACT

Cancer is a leading cause of death worldwide. Malnutrition affects approximately 15-20% of patients at diagnosis and up to 80-90% at an advanced stage. Overweight is an etiological factor for many cancers. Adipose tissue produces C-reactive protein (CRP). The tumor produces cytokines, particularly interleukin-6 and this is a major precursor of CRP leading to inflammation. The objective of this study was to evaluate the nutritional and inflammatory status preoperatively and its relationship with the risk of developing complications, hospital stay and clinical outcome of cancer surgical patients. Prospective study of case series conducted with adult and elderly women, admitted in Pernambuco Cancer Hospital between April and October 2015 for malignant tumor resection. Clinical data were obtained by consulting the records (birth date, education level, histopathological, time of diagnosis, comorbidities, preoperative laboratory tests, presence of postoperative complications, length of stay and clinical outcome). Nutritional assessment is the application of Subjective Global Assessment Produced By Patient (PG-SGA), followed by anthropometric measurements (weight, height, waist circumference - WC, mid-upper arm circumference - MUAC and triceps skinfold thickness - TST). From these measurements we calculated the body mass index (BMI), weight loss percentage (% WL) and mid-upper arm muscle circumference (MUAMC). There was blood draw for serum albumin and ultrasensitive CRP (hs-CRP). The total lymphocyte count (TLC) and serum albumin were used as laboratory parameters for nutritional evaluation. The presence of inflammation was assessed by serum levels of hs-CRP and risk of complications by CRP-to-albumin ratio. The 5% significance level to reject the null hypothesis was adopted. The collected data were entered into statistically analyzed using the Statistical Package for Social Sciences program, version 13.0. The calculation of the confidence interval was conducted in the program EPI INFO version 7.1.5.2. The research was initiated after approval from the Ethics Committee on Human Research and the patients signed a consent form. The participants were 122 patients, but 15 had canceled the surgery, a total sample of 107 patients. Sixty-eight (63.6%) women were at risk of complications according to their CRP-to-albumin ratio. High BMI, mid-upper arm circumference (MUAC), and triceps skinfold thickness (TST) were associated with the risk of complications (p 0.003; 0.008; and 0.003, respectively). The CRP-to-albumin ratio was positively correlated with BMI, MUAC, TST, MUAMC, and WC (p 0.000; 0.000; 0.000; 0.027; and 0.000, respectively). A similar result was found for hs-CRP, except for MUAC, which was negatively correlated with hs-CRP (p 0.000). Length of hospital stay correlated positively with MUAMC and PG-SGA, and negatively with TLC (p 0.047; 0.035; and 0.047, respectively). In this study there was a high prevalence of overweight and abdominal obesity. Patients with excess weight were at higher risk of complications, and the risk of inflammation increased with percentage of body fat. Malnourished individuals had longer hospital stays.

**Keywords:** Nutritional status. Malnutrition. C-Reactive protein. Neoplasms. Surgery.

## APRESENTAÇÃO

O câncer é um termo genérico para um grande grupo de doenças que podem afetar qualquer parte do corpo, sendo caracterizado pela criação rápida de células anormais que crescem para além dos seus limites usuais, e que podem então invadir partes adjacentes do corpo e se espalhar para outros órgãos. Este processo é referido como metástase e esta é a principal causa de morte por câncer (WHO, 2013a).

Segundo estimativas, a incidência de câncer deverá saltar de 14,1 milhões em 2012 para 20 milhões em 2025 (IARC, 2014). No ano de 2011 o câncer já configurava a principal causa de mortes no mundo com 7,87 milhões de mortes, ultrapassando as doenças isquêmicas do coração que foram responsáveis por 7,02 milhões de óbitos no mesmo ano (WHO, 2013b).

Dentre os problemas enfrentados pelo indivíduo com câncer, a desnutrição é a mais frequente, sendo encontrada em 40-80% dos pacientes durante o curso da doença. Esse agravo atinge em torno de 15-20% dos pacientes no momento do diagnóstico e até 80-90% em estágio avançado (DEANS; WIGMORE, 2005). Porém, o excesso de peso também é um problema comum entre alguns grupos de pacientes oncológicos (IARC, 2014).

Com o agravo do quadro de desnutrição pode-se instalar a caquexia oncológica, uma síndrome multifatorial caracterizada pela perda ponderal induzida pelo tumor, redução progressiva de tecido muscular e adiposo, anorexia, imunossupressão, com consequente diminuição da capacidade funcional, e está fortemente relacionada ao pior prognóstico e diminuição da sobrevida nesses indivíduos (DEWEY et al., 2009; FOX et al., 2009; MORLEY; THOMAS; WILSON, 2006).

Em uma cirurgia ocorre amplificação da resposta inflamatória e ativação do eixo hipotálamo-hipofisário, com consequente ampliação da resposta hormonal ao estresse cirúrgico (LANG et al., 1993; LEE; WHITESIDE; HERKENHAM, 1998; TURNBULL; RIVIER, 1999), o que gera um aumento significativo na concentração das interleucinas (IL) (DI PADOVA; POZZI; TONDRE, 1991).

A hipersecreção de citocinas como as interleucinas IL-1, IL-6 e fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ) estimula respostas metabólicas de fase aguda, que modifica o padrão de síntese proteica. Há elevação de proteínas positivas de fase aguda, como a ceruloplasmina, fibrinogênio,  $\alpha$ -1-glicoproteína ácida ( $\alpha$ 1-GA) e PCR e redução das proteínas negativas de fase aguda, como a albumina, transferrina e pré-albumina, levando a alteração no padrão do metabolismo dos nutrientes (GAROFALO; PETRILLI, 2006).

O aumento dos níveis séricos de citocinas modifica o metabolismo dos nutrientes e o paciente oncológico apresenta aumento nos níveis séricos de citocinas, especialmente as pró-inflamatórias, sendo o mesmo é considerado um paciente inflamado. Esse estudo visa observar se os pacientes oncológicos com níveis aumentados de PCR em período pré-operatório apresentam maior risco de complicações no período pós-operatório, independente do estado nutricional prévio. Espera-se que os pacientes mais inflamados apresentem maior risco de complicações no período pós-operatório.

Esse trabalho constitui uma dissertação distribuída em quatro capítulos. O Capítulo I apresenta o referencial teórico do estudo. O Capítulo II corresponde aos métodos empregados para o desenvolvimento da pesquisa. O Capítulo III corresponde a um artigo original intitulado “*Nutritional and inflammatory factors related to the risk of complications in women before cancer surgery*”, submetido ao *European Journal of Clinical Nutrition* para publicação (Anexo A), de acordo com as instruções do periódico (Anexo B). No Capítulo IV são apresentadas as conclusões do trabalho realizado.

## REFERÊNCIAS

DEANS, C.; WIGMORE, S.J. Systemic inflammation, cachexia and prognosis in patients with cancer. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**, v. 8, n. 3, p. 265-264, 2005.

DEWEY, A.; BAUGHAN, D.A.; DEAN, C.; HIGGINS, B.; JOHNSON, I. Eicosapentaenoic acid (EPA an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 24, p. 1-33, 2009.

DI PADOVA, F. et al. Selective and early increase of IL-1 inhibitors, IL-6 and cortisol after elective surgery. **Clinical & Experimental Immunology**, v. 85, p. 137-142, 1991.

FOX, K.M.; BROOKS, J.M.; SHRAVANTHI, R.G.; MARKUS, R.; CHIOU, C.F. Estimation of Cachexia among Cancer Patients Based on Four Definitions. **Journal of Oncology**, v. 1, p. 1-7, 2009.

GAROFOLO, A.; PETRILLI, A.S. Balanço entre ácidos graxos ômega-3 e 6 na resposta inflamatória em pacientes com câncer e caquexia. *Revista de Nutrição*, v. 19, p. 611-621, 2006.

IARC. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **World Cancer Report**. Lião, 2014.

LANG, C.H. et al. Role of IL-1<sub>α</sub> in central nervous system immunomodulation of glucoregulation. **Brain Research**, v. 624, p. 53-60, 1993.

LEE, H.Y.; WHITESIDE, M.B.; HERKENHAM, M. Area postrema removal abolishes stimulatory effects of intravenous interleukin-1β on hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and c-fos mRNA in the hypothalamic paraventricular nucleus. **Brain Research Bulletin**, v. 46, p. 495-503, 1998.

MORLEY, J.E.; THOMAS, D.R.; WILSON, M.M.G. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 83, p. 735-743, 2006.

TURNBULL, A.V.; RIVIER, C.L. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action. **Physiological Reviews**, v.79, p. 1-71, 1999.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013a. Disponível em <http://www.who.int/cancer/en/>. Acessado em 27 de outubro de 2013 às 14h30min.

WHO. World Health Organization. The top 10 causes of death, 2013b. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>

# **CAPÍTULO I**

## **REFERENCIAL TEÓRICO**

## 1 REVISÃO DA LITERATURA

### 1.1 CONCEITO E ETIOLOGIA DAS NEOPLASIAS MALIGNAS

Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 tipos diferentes de doenças que tem em comum o crescimento desordenado de células anormais com potencial invasivo. Sua origem se dá por condições multifatoriais. Esses fatores causais podem agir em conjunto ou em sequência para iniciar ou promover o câncer (carcinogênese) (INCA, 2014).

O desenvolvimento da maioria dos cânceres requer múltiplas etapas que ocorrem ao longo de muitos anos. Assim, alguns tipos de câncer podem ser evitados pela eliminação da exposição aos fatores determinantes. Se o potencial de malignidade for detectado antes das células tornarem-se malignas, ou numa fase inicial da doença, tem-se uma condição mais favorável para seu tratamento e, conseqüentemente, para sua cura (INCA, 2014).

O tabaco é uma das principais causas de câncer no mundo. Como as partículas oriundas do fumo são muito pequenas conseguem se depositar nos bronquíolos e alvéolos. Componentes da fumaça (incluindo a nicotina) conseguem se mover dos pulmões e alcançar a grande circulação, o que resulta na exposição de vários tecidos a diferentes níveis de agentes cancerígenos, não apenas os órgãos onde há absorção primária (IARC, 2014).

Não é necessário fumar por toda a vida para ter maior risco de câncer associado ao fumo, mesmo uma ou duas décadas de tabagismo aumenta o risco. Para ex-fumantes o risco de câncer, embora reduzido, não cai para os níveis de uma pessoa que nunca fumou. A principal via para o câncer tem ligação com o ácido desoxirribonucleico (DNA) e consequente mutações, mas a fumaça do tabaco também contribui para o aumento do risco de câncer através da inflamação e mecanismos epigenéticos (DONG et al., 2013).

O álcool também está envolvido no desenvolvimento de diversos tipos de câncer. As bebidas alcoólicas são misturas complexas contendo diversos compostos cancerígenos, como o etanol, acetaldeído e aflatoxinas. O etanol é o agente cancerígeno mais importante, uma vez que media um efeito genotóxico no metabolismo de acetaldeído (LACHENMEIER; PRZYBYLSKI; REHM, 2012).

A investigação epidemiológica e biológica sobre a associação entre o consumo de álcool e o desenvolvimento de câncer estabeleceu que o consumo de álcool causa câncer da cavidade oral, faringe, laringe, esôfago, fígado, cólon e reto e mama feminina (IARC, 2010; IARC, 2012). Normalmente, para os tipos de câncer causados pelo consumo de álcool, uma associação de dose-resposta tem sido estabelecida. O baixo consumo de álcool não é

considerado um fator de risco para o desenvolvimento de neoplasias malignas, porém quando esse consumo é exagerado há relação de causalidade com as neoplasias citadas anteriormente (IARC, 2012; TRAMACERE et al., 2012).

Em países em desenvolvimento, as infecções crônicas ainda têm importante relação com o desenvolvimento de alguns tipos de câncer, como mostrado no quadro abaixo (IARC, 2014).

Quadro 1 - Locais de câncer relacionados com agentes infecciosos classificados como cancerígenos para os seres humanos.

<b>Local do tumor</b>	<b>Agente carcinogênico</b>
Estômago	<i>Helicobacter pylori</i>
Fígado	Vírus da Hepatite B – HBV Vírus da Hepatite C – HCV <i>Opisthorchis viverrini</i> <i>Clonorchis sinensis</i>
Cérvix	Papiloma vírus humano (HPV) com ou sem o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)
Anogenital (pênis, vulva, vagina, ânus)	Papiloma vírus humano (HPV) com ou sem HIV
Nasofaringe	Vírus Epstein–Barr
Orofaringe	Papiloma vírus humano (HPV) com ou sem uso de tabaco e consumo de álcool
Linfoma não- Hodgkin	<i>Helicobacter pylori</i> Vírus Epstein–Barr, com ou sem HIV Vírus da Hepatite C - HCV Vírus Linfotrópico das células T humanas tipo 1
Sarcoma de Kaposi	Sarcoma de Kaposi herpes vírus, com ou sem HIV
Linfoma Hodgkin	Vírus Epstein–Barr, com ou sem HIV
Bexiga	<i>Schistosoma haematobium</i>

Fonte: adaptado de IARC, 2014.

Com relação aos fatores reprodutivos e menstruais, evidências suportam que quanto mais tempo a mulher está exposta aos hormônios reprodutivos, maior a chance de desenvolver



câncer de mama (BERNSTEIN, 2002; CGHFBC et al., 2012), do endométrio (TRABERT et al., 2013) e do ovário (TRABERT et al., 2012).

Dentre os fatores dietéticos relacionados a etiologia do câncer, o alto consumo de carne vermelha, especialmente carne processada, está associado com o risco de câncer de cólon e reto (WCRF, 2007). O excesso de gordura corporal aumenta o risco de câncer de esôfago, cólon, pâncreas, endométrio, e rim, bem como do câncer da mama na pós-menopausa (VANIO; BIANCHINI, 2002). Entre os fatores dietéticos relacionados com o excesso de peso corporal, a redução do consumo de açúcar e bebidas adoçadas deve ser uma prioridade (MALIK; HU, 2011). Uma dieta rica em frutas, vegetais e grãos integrais, não parece ser tão fortemente protetora contra o câncer como inicialmente se acreditava, no entanto, este padrão alimentar é aconselhável devido aos benefícios para diabetes, doenças cardiovasculares e uma possível redução na incidência do câncer (SCHWARZFUCHS; GOLAN; SHAI, 2012).

O IARC (2014) cita ainda como importantes fatores etiológicos para o desenvolvimento de neoplasias malignas a ocupação, a exposição a radiação (ionizante, ultravioleta, e eletromagnética), sendo a exposição exagerada aos raios solares a principal causa do câncer de pele (MACKIE; HAUSCHILD; EGGERMONT, 2009), poluição da água, ar e solo, uso de drogas farmacêuticas e exposição a substâncias cancerígenas que ocorrem naturalmente na natureza (por exemplo as micotoxinas) (IARC, 2014).

## 1.2 EPIDEMIOLOGIA

Segundo estimativas a incidência de câncer deverá saltar de 14,1 milhões em 2012 para 20 milhões em 2025 (IARC, 2014). No ano de 2011 o câncer já configurava a principal causa de mortes no mundo com 7,87 milhões de mortes, ultrapassando as doenças isquêmicas do coração que foram responsáveis por 7,02 milhões de óbitos no mesmo ano (WHO, 2013).

De acordo com o IARC (2014) a incidência de câncer no mundo referente ao ano de 2012 foi de 14.090.149 novos casos (excluindo o câncer de pele não melanoma), sendo os 5 mais incidentes o câncer de pulmão com 1.824.701 casos (13%), mama com 1.676.633 casos (11,9%), de cólon e reto com 1.360.602 casos (9,7%), próstata com 1.111.689 casos (7,9%) e estômago com 951.594 casos (6,8%). A estimativa da mortalidade foi de 8.201.030 óbitos, estando em primeiro lugar o câncer de pulmão com 1.589.800 mortes (19,4%), seguido do câncer hepático com 745.517 mortes (9,1%), gástrico com 723.027 mortes (8,8%), de de cólon e reto com 693.881 mortes (8,5%) e de mama com 521.817 mortes (6,4%).

O Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) estimou para o biênio 2014/2015 no Brasil uma incidência de câncer de 302.350 casos em homens e 274.230 casos em mulheres (INCA, 2014). No Nordeste a incidência esperada no sexo masculino é de 47.520 novos casos, sendo 9.310 casos no estado de Pernambuco e 2.130 em Recife. No sexo feminino são esperados 51.540 novos casos, com 10.760 novos casos em Pernambuco e 2.630 em Recife. Abaixo as tabelas 1 e 2 apresentam os 10 principais tipos de câncer encontrados por sexo, no Brasil e no Nordeste, respectivamente. O quadro 2 apresenta as estimativas para o ano de 2014 das taxas brutas de incidência e do número de casos novos de câncer, segundo sexo e localização primária\* em Pernambuco/Recife.

Tabela 1 - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2014 por sexo, no Brasil, exceto pele não melanoma\*.

HOMENS			MULHERES		
Localização primária	Casos	%	Localização primária	Casos	%
Próstata	68.800	22,8%	Mama Feminina	57.120	20,8%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	16.400	5,4%	Cólon e Reto	17.530	6,4%
Cólon e Reto	15.070	5,0%	Colo do Útero	15.590	5,7%
Estômago	12.870	4,3%	Traqueia, Brônquio e Pulmão	10.930	4,0%
Cavidade Oral	11.280	3,7%	Glândula Tireoide	8.050	2,9%
Esôfago	8.010	2,6%	Estômago	7.520	2,7%
Laringe	6.870	2,3%	Corpo do Útero	5.900	2,2%
Bexiga	6.750	2,2%	Ovário	5.680	2,1%
Leucemias	5.050	1,7%	Linfoma não Hodgkin	4.850	1,8%
Sistema Nervoso Central	4.960	1,6%	Leucemias	4.320	1,6%

\*Números arredondados para 10 ou múltiplos de 10.

Fonte: adaptado de Estimativa | 2014 Incidência de Câncer no Brasil, INCA, 2014.

Tabela 2 - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2014 por sexo no Nordeste brasileiro, exceto pele não melanoma\*.

HOMENS			MULHERES		
Localização primária	Casos	%	Localização primária	Casos	%
Próstata	12.930	27,2%	Mama Feminina	10.490	20,4%
Estômago	2.790	5,9%	Colo do Útero	5.370	10,4%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	2.450	5,2%	Cólon e Reto	2.220	4,3%
Cavidade Oral	1.960	4,1%	Traqueia, Brônquio e Pulmão	1.830	3,6%
Cólon e Reto	1.680	3,5%	Estômago	1.820	3,5%
Esôfago	1.230	2,6%	Glândula Tireoide	1.610	3,1%
Laringe	1.220	2,6%	Ovário	1.150	2,2%
Leucemias	1.110	2,3%	Corpo do Útero	1.140	2,2%
Sistema Nervoso Central	1.070	2,3%	Cavidade Oral	1.060	2,1%
Linfoma não Hodgkin	930	2,0%	Leucemias	970	1,9%

\*Números arredondados para 10 ou múltiplos de 10.

Fonte: adaptado de Estimativa | 2014 Incidência de Câncer no Brasil, INCA, 2014.

Quadro 2 - Estimativas para o ano de 2014 das taxas brutas de incidência por 100 mil habitantes e do número de casos novos de câncer, segundo sexo e localização primária\*, em Recife - PE.

Localização Primária da Neoplasia Maligna	Estimativa dos Casos Novos							
	Homens				Mulheres			
	Estado		Capital		Estado		Capital	
	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta
Próstata	2.560	58,19	620	84,74	-	-	-	-
Mama Feminina	-	-	-	-	2.450	51,64	780	90,25
Colo do Útero	-	-	-	-	970	20,47	180	20,43
Traqueia, Brônquio e Pulmão	510	11,65	150	20,66	380	8,06	110	12,06
Cólon e Reto	330	7,63	110	14,05	520	10,88	210	23,91
Estômago	480	11,01	80	10,54	330	7,06	60	6,95
Cavidade Oral	410	9,23	80	10,64	200	4,17	40	4,76
Laringe	270	6,18	70	9,42	40	0,93	**	1,19
Bexiga	210	4,59	60	8,07	80	1,72	20	2,18
Esôfago	230	5,18	40	5,61	110	2,33	20	2,28
Ovário	-	-	-	-	270	5,75	110	12,35
Linfoma de Hodgkin	30	0,80	**	0,97	20	0,52	**	1,14
Linfoma não Hodgkin	210	4,63	60	7,67	190	4,00	60	6,53
Glândula Tireoide	70	1,56	**	1,74	330	7,00	90	11,07
Sistema Nervoso Central	210	4,66	50	6,39	160	3,39	110	12,38
Leucemias	190	4,42	40	5,31	190	3,93	40	4,94
Corpo do Útero	-	-	-	-	290	6,12	90	10,91
Pele Melanoma	90	2,06	20	2,71	60	1,24	**	1,48
Outras Localizações	1.480	33,76	350	47,71	1.590	33,49	320	37,56
<b>Subtotal</b>	<b>7.280</b>	<b>165,67</b>	<b>1.750</b>	<b>237,37</b>	<b>8.180</b>	<b>172,49</b>	<b>2.270</b>	<b>263,99</b>
Pele não Melanoma	2.030	46,21	380	51,28	2.580	54,40	360	42,40
<b>Todas as Neoplasias</b>	<b>9.310</b>	<b>211,87</b>	<b>2.130</b>	<b>288,91</b>	<b>10.760</b>	<b>226,90</b>	<b>2.630</b>	<b>305,85</b>

\*Números arredondados para 10 ou múltiplos de 10. \*\*Menores que 15 casos.

Fonte: adaptado de Estimativa | 2014 Incidência de Câncer no Brasil, INCA, 2014.

### 1.3 INFLAMAÇÃO E CÂNCER

A inflamação tem sido associada com o câncer e é uma das suas características (HANAHA; WEINBERG, 2011). Balkwill e Mantovani (2001) relataram que essa associação foi inicialmente descrita por Rudolf Virchow no século XIX, quando observou a presença de células inflamatórias ao redor dos tecidos neoplásicos e o fato destas células refletirem a origem do câncer nos locais de inflamação crônica.

A inflamação crônica é associada com o danos ao DNA e tecidos, incluindo alterações genéticas que conduzem a epigenética do câncer, enquanto que a inflamação aguda protege contra agentes infecciosos (ROOK; DALGLEISH, 2011). Porém, o conceito de que apenas mutações são necessárias para o desenvolvimento de um tumor é incompleto. Células do sistema imune inato e adaptativo são necessárias para que os tumores adquiram características teciduais malignas. Células do sistema imunológico afetam células malignas por meio de produção de citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento, prostaglandinas, produtos reativos do oxigênio (PROs) e nitrogênio (DENARDO; COUSSENS, 2007; VAN KEMPEN, DE VISSER; COUSSENS, 2006).

A inflamação influencia várias etapas da carcinogênese, desde a iniciação tumoral até a instalação de doença metastática (BALKWILL, 2006). O microambiente do tumor, incluindo os macrófagos e as células do estroma senescentes, pode facilitar a progressão tumoral e metástase (QIAN et al., 2011). Diversas evidências relacionam o câncer com a inflamação: o aumento no risco de câncer em portadores de doenças inflamatórias; presença de células e moléculas inflamatórias no microambiente tumoral; inibição da progressão tumoral e metástase na ausência de mediadores inflamatórios; e redução do risco de mortalidade por câncer no uso prolongado de anti-inflamatórios (BALKWILL, 2006).

Algumas teorias explicam o motivo de células tumorais surgirem em locais caracterizados por intensa presença de células imunes, como em sítios de inflamação crônica. A regeneração tecidual contínua encontrada na resposta inflamatória, aumenta a chance de ocorrência de mutações, e então de proliferação dessas células mutadas; a criação de uma microrregião mutagênica, através da produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio pelas células imunes recrutadas; e promoção de angiogênese (neovascularização), classicamente presente em processos inflamatórios, e já descrita como uma alteração fundamental para o desenvolvimento tumoral. Estes mecanismos, relacionados diretamente à inflamação, contribuem para o surgimento de malignidade nas células mais próximas (CONDEELIS; POLLARD, 2006; MUMM; OFT, 2008).

A presença de células e mediadores inflamatórios no tecido tumoral, a remodelação tecidual e angiogênese, de forma similar ao observado na inflamação crônica, caracterizam a relação entre o câncer e a inflamação (MANTOVANI et al., 2008). A associação entre inflamação e câncer pode ocorrer por duas vias: a via herdada e a via adquirida. A primeira pode ocorrer na herança de um único gene (por exemplo, na hemocromatose) ou na herança de genes de múltiplos complexos (por exemplo na doença inflamatória intestinal). As infecções por vírus, bactérias e parasitas são exemplos bem conhecidos de etiologia adquirida (HECHT, 2012).

A ativação de fatores de transcrição, como fator de transcrição nuclear B (NF- $\kappa$ B), sinal de tradução e ativação de transcrição 3 (STAT3) e fator indutor de hipóxia 1  $\alpha$  (HIF1  $\alpha$ ) em células tumorais ocorre pela convergência entre as duas vias; os fatores de transcrição por sua vez coordenam a liberação de mediadores inflamatórios, incluindo as citocinas, quimiocinas e prostaglandinas. Esses fatores reunidos recrutam e ativam as células de linhagem mielóide, como os mastócitos, macrófagos e eosinófilos. As citocinas ativam os mesmos fatores de transcrição ativados em células tumorais, nas células inflamatórias e do estroma, aumentando a produção de mediadores inflamatórios e concretizando o microambiente inflamatório relacionado ao câncer. Assim, observa-se muitos efeitos promotores de crescimento tumoral na inflamação relacionada ao câncer (MANTOVANI et al., 2008).

Componentes inflamatórios presentes no local do tumor regulam a sobrevivência de células tumorais e a eventual invasão e metástase. Citocinas imunossupressoras (IL-10, fator de transformação do crescimento - TGF- $\beta$ ), citocinas imunoestimuladoras (IL-1, IL-6, IL-23, TNF- $\alpha$ ), fatores de crescimento e quimiocinas desempenham o papel principal na interação entre as células tumorais, vasos sanguíneos e infiltração de leucócitos. Uma maior angiogênese, resistência aos hormônios (em tumores hormônio-dependentes, como no câncer de próstata) e inibição da imunidade adaptativa antitumor, são observadas na presença de mediadores inflamatórios no microambiente tumoral (GERMANO, ALLAVENA, MANTOVANI, 2008). Portanto, citocinas e quimiocinas tem um papel bem estabelecido na resposta imune ao câncer e carcinogênese. Estas moléculas estão relacionadas a iniciação tumoral, progressão e metástase (SMYTH et al., 2004).

A hipersecreção de citocinas como a IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$  estimula respostas metabólicas de fase aguda, que modifica o padrão de síntese proteica. Há elevação de proteínas positivas de fase aguda, como a ceruloplasmina, fibrinogênio,  $\alpha$ 1-GA e PCR e redução das proteínas negativas de fase aguda, como a albumina, transferrina e pré-albumina,

levando a alteração no padrão do metabolismo dos nutrientes (GAROFOLLO; PETRILLI, 2006).

### **1.3.1 Proteína C Reativa (PCR)**

As proteínas positivas de fase aguda participam dos mecanismos de defesa do organismo e sua variação temporal, qualitativa e quantitativa é útil na detecção de processos inflamatórios e no diagnóstico diferencial das inflamações agudas das crônicas. A IL-6 constitui o principal regulador da síntese das proteínas positivas de fase aguda, sem excluir, o TNF- $\alpha$  e a IL-1 (CORRÊA; BURINI, 2000).

A PCR é uma proteína positiva de fase aguda, sintetizada no fígado. Apresenta concentrações plasmáticas elevadas na ocorrência de processos inflamatórios de qualquer natureza, desde infecções e doenças imunoinflamatórias até cânceres (PEPYS; HIRSCHFIELD, 2003). Constitui-se como um marcador não específico, porém extremamente sensível de inflamação sistêmica e dano tecidual (KOENIG; KHUSEYINOVA, 2007; PEPYS; HIRSCHFIELD, 2003).

A síntese de PCR acontece principalmente em resposta ao aumento das concentrações de IL-1 e IL-6 (DU CLOS; MOLD, 2004), há ainda evidências da sua produção extra-hepática no tecido adiposo, endotelial, células da musculatura lisa e macrófagos (OUCHI et al., 2003; VENUGOPAL; DEVARAJ; JIALAL, 2005).

Os níveis séricos da PCR aumentam entre quatro a seis horas após a injúria tecidual ou inflamação, tendo seu pico entre 24 a 48 horas. A concentração sanguínea é regulada de forma positiva por citocinas como IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$ . Seu aumento depende da intensidade do processo patológico, possui meia-vida de 19 horas e amplifica a resposta imune (DU CLOS; MOLD, 2004; MARNELL; MOLD; DU CLOS, 2005; PEPYS; HIRSCHFIELD, 2003). Valores abaixo de 3mg/L são considerados normais (WINDGASSEN et al., 2011), valores entre 3 e 10mg/L são encontrados na resposta inflamatória de baixo grau como obesidade, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e síndrome metabólica (SM) (KAHN et al., 2006; SESSO et al., 2003; SOLÁ et al., 2009).

A PCR é um marcador útil no acompanhamento do curso clínico da doença e da resposta ao tratamento por ser, dentre as proteínas positivas de fase aguda, a que melhor reflete o curso da inflamação e/ou injúria, além de não apresentar variações diurnas e não ser afetada pela alimentação (DU CLOS; MOLD, 2004). Valores de PCR de até 0,5 mg/dL no

pré-operatório é um fator independente de prognóstico favorável e o aumento dos seus níveis séricos está associado a baixa sobrevida (SHIU et al., 2008).

Níveis elevados de PCR contribuem para a progressão de várias doenças, através de uma série de propriedades inflamatórias, sendo um preditor independente de morbidade e mortalidade em pacientes hospitalizados (KOMPOTI et al., 2008; MARSIK et al., 2008; ZACHO; TYBJAERG-HANSEN; NORDESTGAARD, 2010).

### 1.3.2 Albumina

A albumina é a proteína mais abundante do plasma, altamente solúvel e representa cerca de 50% de todas as proteínas plasmáticas (QUINLAN; MARTIN; EVANS, 2005). Exerce importantes funções fisiológicas e farmacológicas, como o transporte de metais, ácidos graxos, colesterol, pigmentos biliares e fármacos; é o maior antioxidante plasmático e o principal regulador da pressão oncótica e da distribuição dos fluidos corporais entre os diferentes compartimentos (ROCHE et al., 2008), sendo uma proteína negativa de fase aguda sintetizada no fígado (RHEE, 2011).

Em indivíduos saudáveis, suas concentrações séricas variam entre 3,5 a 5,0 g/dL, sua produção é de 10 a 15 gramas/dia e apresenta meia vida de 20 dias. Localiza-se principalmente no plasma (30-40%), porém é encontrada em tecidos como músculos e pele e em pequenas concentrações no líquido cefalorraquidiano, humor aquoso, líquido sinovial e fluido de revestimento broncoalveolar (QUINLAN; MARTIN; EVANS, 2005; ROCHE et al., 2008).

Na ocorrência de inflamação as proteínas negativas de fase aguda, incluindo a albumina, tem sua síntese diminuída, devido ao maior uso dos aminoácidos para a síntese das proteínas positivas de fase aguda e alguns mediadores inflamatórios (GABAY; KUSHNER, 1999). A síntese da albumina depende de uma interação entre a pressão coloidosmótica no fluido extracelular hepático, hormônios que estimulam sua síntese (corticosteroides e esteroides anabólicos), citocinas pró-inflamatórias que inibem sua síntese (principalmente IL-6 e TNF- $\alpha$ ) e o estado nutricional. Já o catabolismo ocorre em todos os tecidos, com predomínio (40-60%) dos músculos, fígado, pele e rins. A degradação diária é de aproximadamente 5% de todo o *turnover* proteico (NICHOLSON; WOLMARANS; PARK, 2000; QUINLAN; MARTIN; EVANS, 2005).

A albumina está frequentemente associada à gravidade do paciente, sendo a hipoalbuminemia um indicador prognóstico de pacientes cirúrgicos graves, pacientes de



unidade de terapia intensiva (UTI), pacientes com doenças inflamatórias, ou trauma cranioencefálico (BRADLEY et al., 1981; MC CLAIN, et. al., 1986). Nos pacientes geriátricos, a hipoalbuminemia ( $< 3,3\text{g/dL}$ ), na admissão hospitalar, pode ser utilizada como índice preditivo de mortalidade (D'ERASMO, et al., 1997), enquanto que, em UTI, o uso de ventilação mecânica é mais frequente em pacientes hipoalbuminêmicos, superando em sensibilidade o *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) (MC CLUSKEY, et al., 1996; SAPIJASZKO et al., 1996).

### 1.3.3 Índice Prognóstico Inflamatório Nutricional (IPIN) e Relação PCR/Albumina

O índice prognóstico inflamatório e nutricional (IPIN) foi descrito permitindo o correto acompanhamento da maioria das condições patológicas. Duas proteínas positivas de fase aguda (PCR e  $\alpha 1\text{-GA}$ ) e duas negativas (albumina e pré-albumina), foram combinadas em uma equação simples que estratifica os pacientes em estado crítico por risco de complicações ou morte. O sistema de pontuação fornece uma ferramenta sensível para o diagnóstico e prognóstico de pacientes com estresse (INGENBLEEK; CARPENTIER, 1985).

Ingenbleek e Carpentier (1985) obtiveram escores do IPIN que variaram entre 0,47 em adultos saudáveis e 236 em adultos que tiveram infecção e subsequentemente morreram. O cálculo deve ser realizado segundo a equação  $\text{IPIN} = [\alpha 1\text{-GA (mg/L)} + \text{PCR (mg/L)} / \text{albumina (g/L)} + \text{pré-albumina (mg/L)}]$ . O prognóstico é definido pelos valores:  $>30$  = paciente com risco de morte; entre 21 e 30 = paciente com alto risco de complicações; entre 11 e 20 = paciente com risco médio de complicações; 1-10 = paciente com baixo risco de complicações;  $<1$  = paciente sem infecção/inflamação.

Em 2003 foi realizado um estudo utilizando o IPIN em 50 pacientes consecutivos com câncer avançado. Foram avaliados os níveis séricos de PCR, albumina, pré-albumina, IL-6 e  $\alpha 1\text{-GA}$ . Os valores individuais para  $\alpha 1\text{-GA}$ , PCR e IL-6 estavam marcadamente elevados e os níveis de PCR eram muito elevados, em contraste com a albumina e pré-albumina. O IPIN foi significativamente elevado e maior do que o relatado em pacientes graves de terapia intensiva. Elevação nos níveis de IL-6 apresentou correlação com os valores do IPIN e da PCR (WALSH; MAHMOUD; BARNA, 2003).

Corrêa et al. (2002) com o objetivo de simplificar o cálculo do IPIN empregando um número menor de variáveis, com consequente redução do custo de análise, realizou uma comparação entre a relação PCR/albumina e o IPIN. Participaram do estudo 54 pacientes (portadores de doenças metabólicas) e 12 sadios (controle), totalizando 66 indivíduos de

ambos os sexos. O resultado do estudo mostrou que há possibilidade de substituição dos marcadores ( $\alpha$ 1-GA, ceruloplasmina,  $\alpha$ -1-antitripsina, proteína ligadora do retinol, transferrina e pré-albumina) mantendo-se o mesmo poder e sensibilidade para o prognóstico dos graus de risco de complicações. A equivalência de valores classificatórios dos graus de risco de complicações do estresse inflamatório quando se utiliza a relação PCR/albumina é apresentada: sem risco < 0,4; baixo risco = 0,4 - 1,2; médio risco = 1,2 - 2,0; alto risco > 2,0.

#### 1.4 ESTADO NUTRICIONAL E CÂNCER

Dentre os problemas enfrentados pelo indivíduo com câncer, a desnutrição é o mais frequente, sendo encontrada em 40-80% dos pacientes durante o curso da doença. Esse agravo atinge em torno de 15-20% dos pacientes no momento do diagnóstico e até 80-90% em estágio avançado (DEANS; WIGMORE, 2005).

O câncer leva a algumas alterações metabólicas, como as relacionadas com o metabolismo dos carboidratos, a intolerância à glicose, a resistência periférica à ação da insulina e a alteração na sensibilidade das células beta do pâncreas à liberação de insulina (EHRMANN-JÓSKO et al., 2006; FAROOKI; SCHNEIDER, 2007).

O metabolismo dos ácidos graxos e proteínas também sofrem modificações, sendo essas provocadas pela ação de citocinas (JANKOWSKA; KOSACKA, 2003; JATOI et al., 2006; KAYACAN et al., 2006). Há elevação dos lipídios circulantes e consumo de reservas decorrentes do aumento da lipólise e da diminuição da síntese de ácidos graxos, ocasionadas em função de alterações da atividade da lipase lipoproteica e de liberação de fatores tumorais lipolíticos (CERNE et al., 2007). A intensa perda de músculo esquelético observada em indivíduos com câncer é estimulada pelas citocinas, incluindo o TNF- $\alpha$ , a interleucina-1 beta, IL-6, interferon gama e fator indutor de proteólise (PIF) (MELSTROM et al., 2007).

Indivíduos desnutridos podem ter suas funções gastrointestinais alteradas, o que aumenta a chance de desenvolver 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; WAITZBERG, 2000).

Com o agravo do quadro de desnutrição pode-se instalar a caquexia oncológica, uma síndrome multifatorial caracterizada pela perda ponderal induzida pelo tumor, redução progressiva de tecido muscular e adiposo, anorexia, imunossupressão, com consequente

diminuição da capacidade funcional. Essa síndrome está fortemente relacionada ao pior prognóstico e diminuição da sobrevida nesses indivíduos (DEWEY et al., 2009; FOX et al., 2009; MORLEY; THOMAS; WILSON, 2006).

A caquexia possui caráter inflamatório e é mediada principalmente pela indução da secreção de citocinas pró-inflamatórias como as interleucinas (IL-1, IL-2, IL-6), interferon gama, TNF- $\alpha$  e PIF. A ação dessas citocinas resulta na redução da síntese proteica muscular e estimula a secreção de cortisol e catecolaminas. O quadro inflamatório gerado leva a depleção de tecido muscular e adiposo, aumento da neoglicogênese e do estado de hipercatabolismo (HARLE et al., 2005; HEBER; TCHEKMEDYIAN, 2006; MORLEY; THOMAS; WILSON, 2006).

O déficit nutricional contribui para o maior risco de complicações durante e após a cirurgia, aumento do tempo de hospitalização e comprometimento da qualidade de vida (INCA, 2015), por diminuir a capacidade imunológica do indivíduo através da redução na produção de imunoglobulinas, linfócitos timo-dependentes (T) e auxiliares (CD4+) e diminuição da ação bactericida dos neutrófilos, aumentando a susceptibilidade a infecções, sepse abdominal e pneumonia pós-operatória (MATEUS et al., 2007; PINHO, 2007).

Após o início da cirurgia, há um aumento significativo na concentração das interleucinas (DI PADOVA et al., 1991), ocorrendo amplificação da resposta inflamatória e ativação do eixo hipotálamo-hipofisário, com consequente ampliação da resposta hormonal ao estresse cirúrgico (LANG et al., 1993; LEE; WHITESIDE; HERKENHAM, 1998; TURNBULL; RIVIER, 1999).

A hipersecreção de citocinas como a IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$  estimula respostas metabólicas de fase aguda, que modifica o padrão de síntese proteica. Há elevação de proteínas positivas de fase aguda, como a ceruloplasmina, fibrinogênio,  $\alpha$ 1-GA e PCR e redução das proteínas negativas de fase aguda, como a albumina, transferrina e pré-albumina, levando a alteração no padrão do metabolismo dos nutrientes (GAROFOLLO; PETRILLI, 2006).

Em contrapartida, o excesso de tecido adiposo está associado ao aumento do risco de desenvolvimento de vários tipos de câncer (CHATURVEDI; MOORE; HILDESHEIM, 2013; WCRF, 2007). A base celular e molecular desta predisposição envolve o acúmulo de macrófagos no tecido adiposo, com o estabelecimento de um feedback pró-inflamatório para gerar citocinas inflamatórias e radicais livres (WEISBERG et al., 2003). A relação entre dieta, ganho de peso e obesidade é importante para a prevenção do câncer (SACKS et al., 2009).

Estudos epidemiológicos têm fornecido evidências convincentes de que a obesidade aumenta o risco de alguns cânceres: adenocarcinoma de esôfago, cólon em homens, pâncreas, mama na pós-menopausa, endométrio e rim (VANIO; BIANCHINI, 2002). A associação do Índice de Massa Corporal (IMC) com o risco de câncer em geral apresenta uma relação dose-resposta. Sendo assim, as pessoas que apresentam sobrepeso também têm uma chance elevada de desenvolver câncer, porém não como as obesas (IARC, 2014).

A magnitude do aumento do risco varia entre os locais de câncer. Para um aumento de 10kg/m<sup>2</sup> no IMC, os riscos relativos são aproximadamente 2,3 para o adenocarcinoma do esôfago, 1,5 para câncer de cólon em homens, 1,3 para câncer de pâncreas em mulheres, de 1,4 para câncer de mama pós-menopausa, 2,9 para o câncer endometrial, e mais de 1,5 para câncer de rim (IARC, 2014). Também há provas substanciais de que a obesidade aumenta os riscos de câncer da vesícula biliar em mulheres, melanoma maligno, câncer de ovário, câncer de tireoide, linfoma não-Hodgkin, mieloma múltiplo e leucemia (WCRF, 2007; RENEHAN et al., 2008).

A mortalidade por câncer (todos os sítios combinados) aumenta de forma linear com o aumento do IMC (RENEHAN et al., 2008) e vários estudos apontam excesso de peso em alguns grupos de pacientes (IARC, 2014).

#### **1.4.1 Avaliação Nutricional no Paciente Oncológico**

A avaliação do estado nutricional (AEN) no momento da admissão de um doente oncológico é uma prática recomendável (HÉBUTERNE et al., 2014; MUELLER et al., 2011; WU et al., 2013). Atualmente utilizam-se diferentes métodos de avaliação quer do risco quer do estado nutricional, que podem ser divididos em métodos objetivos e métodos subjetivos.

Os métodos objetivos de AEN tem por base a medição de diferentes parâmetros, que refletem o estado nutricional de uma forma independente do avaliador. Dentro deste tipo de métodos estão as avaliações antropométricas, da composição corporal e dos parâmetros laboratoriais. Embora sejam simples, não invasivos e reprodutíveis, não são aconselhados de forma isolada uma vez que, na sua maioria, são pouco sensíveis em doentes oncológicos (DEANS et al., 2009; DELMORE, 1997) e não sofrerem influencia apenas de fatores nutricionais (BARBOSA-SILVA, 2008).

A avaliação subjetiva global (ASG) é um instrumento de triagem e AEN criado na década de 80 para a avaliação de pacientes cirúrgicos. Essa ferramenta deve ser preenchida pelo profissional de saúde e permite classificar os doentes em 3 categorias distintas: bem

nutrido (A), com desnutrição moderada ou em risco nutricional (B) e com desnutrição severa (C). Baseia-se em critérios subjetivos sobre diferentes componentes da história nutricional do doente (perda de peso, ingestão alimentar, sintomas e capacidade física), necessidades metabólicas e um exame físico sumário (considerando a gordura subcutânea, presença de perda muscular e estado hídrico) (DETSKY et al., 1987).

Ottery et al. (1996) adaptaram a ASG para pacientes oncológicos, adicionando critérios relacionados ao tumor ou seu tratamento, sendo essa ferramenta denominada Avaliação Subjetiva Global Produzida Pelo Paciente (ASG-PPP). Em 2002, Bauer et al. adaptaram a ASG-PPP adicionando pontuação as respostas dadas pelos pacientes, gerando assim um escore em pontuação, além da classificação tradicional e Gonzalez et al. (2010) validaram essa ferramenta em língua portuguesa.

A ASG-PPP difere ainda da tradicional por ser parcialmente preenchida pelo paciente e pelo profissional de saúde, ter um valor numérico para cada componente da ferramenta, cujo valor absoluto varia de acordo com a gravidade ou impacto desse componente no estado nutricional (BAUER; CAPRAS; FERGUSON, 2002; MCCALLUM, 2006). A aplicação do instrumento resulta na classificação do estado nutricional em uma de 3 categorias possíveis: bem nutrido (A), em risco de desnutrição ou com desnutrição moderada (B) com desnutrição severa (C) e, ainda, um escore numérico. Este escore serve, no instrumento original, para triagem e encaminhamento dos doentes avaliados para 4 níveis de intervenção nutricional, sendo mais urgentes os maiores (LANGER; HOFFMAN; OTTERY, 2001).

A ASG-PPP é amplamente utilizada por ser simples, ter o foco no doente, incorporar a história clínica e o exame físico e não necessitar de exames laboratoriais ou bioquímicos para realizar o diagnóstico da desnutrição (WAKAHARA et al., 2007). É considerada o instrumento de referência para a AEN do doente oncológico (FARAMARZI, 2013; LANGER, HOFFMAN, OTTERY, 2001; MCCALLUM, 2006). Apresenta elevada sensibilidade e especificidade (BAUER; CAPRAS; FERGUSON, 2002; MCCALLUM, 2006), sendo muito utilizada para a validação de outros instrumentos (FARAMARZI, 2013; FLOOD et al., 2014; PERSSON; SJODINPO; GLIMELIUS, 1999).

Estudos apontam baixa concordância entre os métodos subjetivos e objetivos de AEN em doentes oncológicos (THORESEN et al., 2013; CUNHA et al., 2015). Cunha et al. (2015) avaliaram 173 pacientes oncológicos admitidos para tratamento cirúrgico em um hospital referência em oncologia de Salvador. Esse estudo comparou métodos antropométricos (IMC, Circunferência Muscular do Braço – CMB e Prega Cutânea Tricipital - PCT) e subjetivos (ASG e ASG-PPP) de AEN. Foi observada baixa concordância entre os parâmetros

antropométricos e subjetivos, com menor prevalência de desnutrição sendo diagnosticada pelos parâmetros antropométricos.

Gómez-Candela et al. (2003) em uma coorte com 30 pacientes observaram uma prevalência de 26% de desnutrição por meio de avaliação antropométrica, enquanto que pela ASG-PPP a prevalência foi de 63%. Já Conde et al. (2008) em um estudo descritivo, observacional e transversal com 80 pacientes em pré-operatório de cirurgia oncológica para ressecção de tumor digestivo observaram prevalência de desnutrição similar entre parâmetros antropométricos e ASG-PPP (% de perda ponderal grave 53%; hipoalbuminemia 49%; ASG-PPP 50%).

Takara et al. (2012) estudaram pacientes em pós-operatório de cirurgia para ressecção de tumor da cabeça e pescoço da Santa Casa de São Paulo e observaram que a média dos parâmetros laboratoriais (proteínas totais, albumina, leucócitos e linfócitos) estava dentro dos limites de normalidade. Já Maio et al. (2009) em um estudo descritivo do tipo série de casos com 48 pacientes em pré-operatório de tumor de cabeça e pescoço observaram entre os indicadores clínicos, antropométricos e laboratoriais proteicos, as seguintes prevalências de déficits: hemoglobina (48%), albumina (44%), ASG (37%), proteína ligadora de retinol (33%), percentual perda de peso moderada a grave (31%), contagem total de linfócitos (25%), pré-albumina (14%) e IMC (14%).

Cunha et al. (2015), concluem que as possíveis causas destas discrepâncias são, por um lado a subjetividade na escolha final do diagnóstico nutricional e, por outro, a necessidade de mais prática para realizar as técnicas antropométricas com acurácia.

## 2 JUSTIFICATIVA

O câncer é considerado um problema de Saúde Pública por sua elevada prevalência e aumento constante da sua incidência. O aumento da prevalência e incidência do câncer é multifatorial, sendo algumas das causas o aumento da expectativa de vida da população, maus hábitos alimentares e o aumento da prevalência da obesidade.

A alta prevalência e incidência dessa patologia implica em um elevado gasto financeiro do sistema público de saúde para detecção e tratamento da doença. Diante deste fato, verifica-se a importância de uma avaliação precoce completa no indivíduo portador da doença com o objetivo de estabelecer Políticas Públicas de Saúde para melhorar a resposta do paciente ao tratamento, seja ele clínico ou cirúrgico.

Dentre os vários aspectos clínicos dos pacientes com neoplasias malignas, os estados nutricional e inflamatório são extremamente importantes por influenciarem diretamente no prognóstico tanto no tratamento clínico, como no tratamento cirúrgico. É importante a avaliação precoce do estado nutricional e inflamatório nesses pacientes, a fim de detectar qualquer alteração e traçar planos de ação para a melhora desses aspectos.

O status inflamatório de indivíduos portadores de neoplasias malignas influencia na condição nutricional. Os estados nutricional e inflamatório influenciam diretamente na morbimortalidade desses indivíduos, sendo importante estudar qual o papel destes elementos e suas influências nas complicações e no desfecho clínico nesse grupo.

Os pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico com melhor estado nutricional e menos inflamados provavelmente tem menos complicações no período pós-operatório e melhor prognóstico. Esses aspectos auxiliam na redução do tempo de internação hospitalar e consequentemente dos custos hospitalares, sendo assim mais vantajoso tanto para os pacientes, como para os órgãos de saúde.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar os estados nutricional e inflamatório no pré-operatório e sua relação com o risco de desenvolvimento de complicações clínicas, tempo de internação e desfecho clínico de pacientes cirúrgicos oncológicos, admitidos no Hospital de Câncer de Pernambuco (HCP).

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Caracterizar a população do estudo quanto aos aspectos demográficos e clínicos.
- Avaliar o estado nutricional dos pacientes no pré-operatório por indicadores subjetivo, antropométricos e laboratoriais.
- Avaliar o estado inflamatório dos pacientes no pré-operatório por meio laboratorial.
- Observar a frequência de complicações nos pacientes durante o internamento no pós-operatório.
- Avaliar a associação do estado nutricional com a relação PCR/albumina.
- Observar a correlação dos indicadores nutricionais e inflamatórios no pré-operatório com o tempo de internação hospitalar.



#### **4 HIPÓTESES**

- Em portadores de neoplasias malignas submetidos a tratamento cirúrgico, o estado inflamatório e o estado nutricional, no período pré-operatório, apresentam relação com o risco de desenvolvimento de complicações clínicas, tempo de internação e desfecho clínico.
- A prevalência de alteração do estado nutricional em pacientes oncológicos é elevada.
- A prevalência de inflamação nos pacientes oncológicos é elevada.
- Alteração no estado nutricional está associada a alteração na relação PCR/albumina.
- O estado nutricional e o estado inflamatório apresentam correlação com o tempo de internação hospitalar.

## REFERÊNCIAS

- BALKWILL, F.; MANTOVANI, A. Inflammation and cancer: back to Virchow? **The Lancet**, v. 357, n. 9255, p. 539-545, 2001.
- BALKWILL, F. TNF- $\alpha$  in promotion and progression of cancer. **Cancer and Metastasis Reviews**, v. 25, n. 3, p. 409-416, 2006.
- BARBOSA-SILVA, M. Cristina G. Subjective and objective nutritional assessment methods: what do they really assess? **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**, v. 11, n. 3, p. 248-254, 2008.
- BAUER, J.; CAPRA, S.; FERGUSON, M. ORIGINAL COMMUNICATION Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 56, p. 779-785, 2002.
- BERNSTEIN, L. Epidemiology of endocrine-related risk factors for breast cancer. **Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia**, v. 7, n. 1, p. 3-15, 2002.
- BRADLEY, J.A. et al. Serum protein levels in critically ill surgical patients. **Intensive care medicine**, v. 7, n. 6, p. 291-295, 1981.
- CERNE, D. et al. Lipoprotein lipase activity and gene expression in lung cancer and in adjacent non cancer lung tissue. **Experimental Lung Research**, New York, v. 33, n. 5, p. 217-225, jun./jul. 2007.
- CGHFBC - COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER et al. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. **The Lancet Oncology**, v. 13, n. 11, p. 1141-1151, 2012.
- CHATURVEDI, A.K.; MOORE, S.C.; HILDESHEIM, A. Invited commentary: circulating inflammation markers and cancer risk—implications for epidemiologic studies. **American Journal of Epidemiology**, v. 177, n. 1, p. 14-19, 2013.
- CONDE, L.C.; LÓPEZ, T.F.; BLANCO, P.N.; DELGADO, J.A., CORREA, J.J.V.; LORENZO, F.F.G. Prevalencia de desnutrición en pacientes con neoplasia digestiva previa cirugía. **Nutrición Hospitalaria**, v. 23, n. 1, p. 46-53, 2008.
- CONDEELIS, J.; POLLARD, J.W. Macrophages: obligate partners for tumor cell migration, invasion, and metastasis. **Cell**, v. 124, n. 2, p. 263-266, 2006.
- CORRÊA, C.R.; BURINI, R.C. Proteínas plasmáticas reativas positivas à fase aguda. **Jornal Brasileiro de Patologia**, v. 36, n. 1, p. 26-34, 2000.
- CORRÊA, C.R. et al. Comparação entre a relação PCR/albumina e o índice de prognóstico inflamatório nutricional (IPIN). **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 38, p.183-190, 2002.

CUNHA, C.M. et al. Nutritional assessment in surgical oncology patients: a comparative analysis between methods. **Nutricion Hospitalaria**, v. 31, n. 2, p. 916-921, 2015.

DEANS, C.; WIGMORE, S.J. Systemic inflammation, cachexia and prognosis in patients with cancer. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**, v. 8, n. 3, p. 265-264, 2005.

DEANS, D.A.C. et al. The influence of systemic inflammation, dietary intake and stage of disease on rate of weight loss in patients with gastro-oesophageal cancer. **British journal of cancer**, v. 100, n. 1, p. 63-69, 2009.

DELMORE, G. Assessment of nutritional status in cancer patients: widely neglected? **Supportive care in cancer**, v. 5, n. 5, p. 376-380, 1997.

DENARDO, D.G.; COUSSENS, L.M. Balancing immune response: crosstalk between adaptive and innate immune cells during breast cancer progression. **Breast Cancer Resourch**, v. 9, n. 4, p. 212, 2007.

D'ERASMO, E. et al. Serum albumin level at admission: mortality and clinical outcome in geriatric patients. **The American journal of the medical sciences**, v. 314, n. 1, p. 17-20, 1997.

DETSKY, A.S. et al. What is subjective global assessment of nutritional status? **Journal of parenteral and enteral nutrition**, v. 11, n. 1, p. 8-13, 1987.

DEWEY, A.; BAUGHAN, D.A.; DEAN, C.; HIGGINS, B.; JOHNSON, I. Eicosapentaenoic acid (EPA an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 24, p. 1-33, 2009.

DI PADOVA, F.; POZZI, C.; TONDRE, M.J. et al - Selective and early increase of IL-1 inhibitors, IL-6 and cortisol after elective surgery. **Clinical & Experimental Immunology**, v. 85, p. 137-142, 1991.

DONG, J. et al. Genome-wide association study identifies a novel susceptibility locus at 12q23.1 for lung squamous cell carcinoma in han chinese. **PLoS Genetics**, v. 9, n. 1, p. e1003190, 2013.

DU CLOS, T.W.; MOLD C. C-reactive protein: an activator of innate immunity and a modulator of adaptive immunity. **Immunologic Research**, v. 30, n. 3, p. 261 -277, 2004.

EHRMANN-JÓSKO, A. et al. Impaired glucose metabolism in colorectal cancer. **Scandinavian journal of gastroenterology**, Oslo, v. 41, n. 9, p. 1079-1086, set. 2006.

FARAMARZI, E. et al. Validation of nutritional risk index method against patient-generated subjective global assessment in screening malnutrition in colorectal cancer patients. **Chinese Journal of Cancer Research**, v. 25, n. 5, p. 544, 2013.

FAROOKI, A.; SCHNEIDER, S. H. Insulin resistance and cancer-related mortality. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 25, n. 12, p. 1628-1629, abr. 2007.

FLOOD, Anna et al. The use of hand grip strength as a predictor of nutrition status in hospital patients. **Clinical nutrition**, v. 33, n. 1, p. 106-114, 2014.

FOX, K.M.; BROOKS, J.M.; SHRAVANTHI, R.G.; MARKUS, R.; CHIOU, C.F. Estimation of Cachexia among Cancer Patients Based on Four Definitions. **Journal of Oncology**, v. 1, p. 1-7, 2009.

GABAY, C.; KUSHNER, I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. **New England Journal of Medicine**, v. 340, n. 6, p. 448-454, 1999.

GAROFALO, A.; PETRILLI, A.S. Balanço entre ácidos graxos ômega-3 e 6 na resposta inflamatória em pacientes com câncer e caquexia. **Revista de Nutrição**, v. 19, p. 611-621, 2006.

GERMANO, G.; ALLAVENA, P.; MANTOVANI, A. Cytokines as a key component of cancer-related inflammation. **Cytokine**, v. 43, n. 3, p. 374-379, 2008.

GÓMEZ-CANDELA, C. et al. Subjective global assessment in neoplastic patients. **Nutricion Hospitalaria**, v. 18, n. 6, p. 353-357, 2002.

GONZALEZ, M.C., et al. Validação da versão em português da avaliação subjetiva global produzida pelo paciente. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, São Paulo, v. 25, n. 2, p. 102-108, abr./jun. 2010.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. **Cell**, v. 144, n. 5, p. 646-674, 2011.

HARLE, L.; BROWN, T.; IAHERU, D.; DOBS, A.S. Omega-3 fatty acids for the treatment of cancer cachexia: issues in designing clinical trials. **Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v. 11, p. 1039-1046, 2005.

HEBER, D.; TCHEKMEDYIAN, N.S. Cancer anorexia and cachexia. In: HEBER, D. (editor). **Nutritional Oncology**. London, p. 645-659, 2006.

HÉBUTERNE, X. et al. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 38, n. 2, p. 196-204, 2014.

HECHT, S.S. Lung carcinogenesis by tobacco smoke. **International Journal of Cancer**, v. 131, n. 12, p. 2724-2732, 2012.

IARC. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **World Cancer Report**. Lião, 2014.

IARC WORKING GROUP ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS. A review of human carcinogens. Part E: Personal habits and indoor combustions / **IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans/World Health Organization, International Agency for Research on Cancer**. v. 100E, Lião, 2012

IARC - WORKING GROUP ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS et al. Alcohol consumption and ethyl carbamate. **IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans/World Health Organization, International Agency for Research on Cancer**, v. 96, Lião, 2010.

INCA. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Consenso nacional de nutrição oncológica – 2. ed. rev. ampl. atual. – Rio de Janeiro: INCA, 2015.

INCA. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2014.

INGENBLEEK, Y.; CARPENTIER, Y.A.; A prognostic inflammatory and nutritional index scoring critically ill patients. **International Journal of Vitamin and Nutrition Research**, v. 55, p. 91-110, 1985.

JANKOWSKA, R.; KOSACKA, M. Cancer cachexia syndrome in patients with lung cancer. **Wiadomości Lekarskie**, Warszawa, v. 56, n.7-8, p. 308-312, 2003.

JATOI, A. et al. The proteolysis-inducing factor: in search of its clinical relevance in patients with metastatic gastric/esophageal cancer. **Diseases of the Esophagus**, Milano, v. 19, n. 4, p. 241-247, 2006.

KAHN, S.E. et al. ADOPT Study Group. Obesity is a major determinant of the association of C-reactive protein levels and the metabolic syndrome in type 2 diabetes. **Diabetes**, v. 55, n. 8, p. 2357-2364, 2006.

KAYACAN, O. et al. Impact of TNF-alpha and IL-6 levels on development of cachexia in newly diagnosed NSCLC patients. **American Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 29, n. 4, p. 328-335, ago. 2006.

KOENIG, W.; KHUSEYINOVA, N. Biomarkers of atherosclerotic plaque instability and rupture. **Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology**, v. 27, n. 1, p. 15-26, 2007.

KOMPOTI, M. et al. Serum C-reactive protein at admission predicts in- hospital mortality in medical patients. **European Journal of Internal Medicine**, v. 19, n. 4, p. 261 -265, 2008.

LACHENMEIER, D.W.; PRZYBYLSKI, M.C.; REHM, J. Comparative risk assessment of carcinogens in alcoholic beverages using the margin of exposure approach. **International Journal of Cancer**, v. 131, n. 6, p. E995-E1003, 2012.

LANG, C.H. et al. Role of IL-1<sub>α</sub> in central nervous system immunomodulation of glucoregulation. **Brain Research**, v. 624, p. 53-60, 1993.

LANGER, C.J.; HOFFMAN, J.P.; OTTERY, F.D. Clinical significance of weight loss in cancer patients: rationale for the use of anabolic agents in the treatment of cancer-related cachexia. **Nutrition**, v. 17, n. 1, p. S1-S21, 2001.

LEE, H.Y.; WHITESIDE, M.B.; HERKENHAM, M. Area postrema removal abolishes stimulatory effects of intravenous interleukin-1beta on hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and c-fos mRNA in the hypothalamic paraventricular nucleus. **Brain Research Bulletin**, v. 46, p. 495-503, 1998.

MACKIE, R. M.; HAUSCHILD, A.; EGGERMONT, A.M.M. Epidemiology of invasive cutaneous melanoma. **Annals of Oncology**, v. 20, n. suppl 6, p. vi1-vi7, 2009.

MAIO, R. et al. Estado nutricional e atividade inflamatória no pré-operatório em pacientes com cânceres da cavidade oral e da orofaringe. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 55, n. 4, p. 345-353, 2009.

MALIK, V.S.; HU, F.B. Sugar-sweetened beverages and health: where does the evidence stand? **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 94, n. 5, p. 1161-1162, 2011.

MANTOVANI, A. et al. Cancer-related inflammation. **Nature**, v. 454, n. 7203, p. 436-444, 2008.

MARNELL, L.; MOLD, C.; DU CLOS, T.W. C-reactive protein: Ligands, receptors and role in inflammation. **Clinical Immunology**, v. 117, n. 2, p. 104-111, 2005.

MARSIK, C. et al. C-Reactive Protein and All-Cause Mortality in a Large Hospital-Based Cohort. **Clinical Chemistry**, v. 54, n. 2, p. 343-349, 2008.

MATEUS, C. et al. Relationship between performance status and malnutrition non-selected cancer patients: A nation-wide one-day survey. **Journal of Clinical Oncology**. ASCO – Annual Meeting Proceedings. Part I. New York: Jun. v. 25, n. 18, p. 25-52, 2007.

MCCALLUM, P.D. Nutrition screening and assessment in oncology. In: ELLIOTT, L.; MOLSEED, L.L.; MCCALLUM, P.D. **The Clinical Guide to Oncology**, American Dietetic Association, 2006. cap. 4, p. 44-53.

MC CLAIN, C.J. et al. Serum and urine zinc response in head-injured patients. **Journal of Neurosurgery**, v. 64, n. 2, p. 224-230, 1986.

MC CLUSKEY, A. et al. The prognostic value of serial measurements of serum albumin concentration in patients admitted to an intensive care unit. **Anaesthesia**, v. 51, n. 8, p. 724-727, 1996.

MELSTROM, L. G. et al. Mechanisms of skeletal muscle degradation and its therapy in cancer cachexia. **Histology and Histopathology**, Murcia, v. 22, n.7, p. 805-814, jul. 2007.

MOREIRA, J.C.; WAITZBERG, D.L. Consequências funcionais da desnutrição. In: WAITZBERG, D. L. et al. **Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica**. São Paulo: Atheneu, 2000. p. 399-410.

MORLEY, J.E.; THOMAS, D.R.; WILSON, M.M.G. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 83, p. 735-743, 2006.

MUELLER, C. et al. ASPEN clinical guidelines nutrition screening, assessment, and intervention in adults. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 35, n. 1, p. 16-24, 2011.

MUMM, J. B.; OFT, M. Cytokine-based transformation of immune surveillance into tumor-promoting inflammation. **Oncogene**, v. 27, n. 45, p. 5913-5919, 2008.

NICHOLSON, J. P.; WOLMARANS, M. R.; PARK, G. R. The role of albumin in critical illness. **British Journal of Anaesthesia**, v. 85, n. 4, p. 599-610, 2000.

OUCHI, N. et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. **Circulation**, v. 107, n. 5, p. 671-674, 2003.

OTTERY, Faith D. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. **Nutrition**, v. 12, n. 1, p. S15-S19, 1996.

PEPYS, M.B.; HIRSCHFIELD, G.M. C-reactive protein: a critical update. **Journal of Clinical Investigation**, v. 111, n. 12, p. 1805-1812, 2003.

PERSSON, C.; SJÖDÉN, P.O.; GLIMELIUS, B. The Swedish version of the patient-generated subjective global assessment of nutritional status: gastrointestinal vs urological cancers. **Clinical Nutrition**, v. 18, n. 2, p. 71-77, 1999.

PINHO, N.B. **Efeito da orientação nutricional e da terapia nutricional enteral e oral no período pré-operatório em indivíduos com tumor de cabeça e pescoço submetidos ao tratamento cirúrgico**. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Nutrição Josué de Castro, 2007. p. 90.

QIAN, B.Z. et al. CCL2 recruits inflammatory monocytes to facilitate breast-tumour metastasis. **Nature**, v. 475, n. 7355, p. 222-225, 2011.

QUINLAN, G.J.; MARTIN, G.S.; EVANS, T.W. Albumin: biochemical properties and therapeutic potential. **Hepatology**, v. 41, n. 6, p. 1211-1219, 2005.

RENEHAN, A.G. et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. **The Lancet**, v. 371, n. 9612, p. 569-578, 2008.

RHEE, P. Albumin. **Journal of Trauma**, v. 70, n. 5, p. 22-24, 2011.

ROCHE, M. et al. The antioxidant properties of serum albumin. **FEBS Letters**, v. 582, n. 13, p. 1783-1787, 2008.

ROOK, G.A.W.; DALGLEISH, A. Infection, immunoregulation, and cancer. **Immunological Reviews**, v. 240, n. 1, p. 141-159, 2011.

SACKS, F.M. et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. **New England Journal of Medicine**, v. 360, n. 9, p. 859-873, 2009.

SAPIJASZKO, M.J.A. et al. Nonrespiratory predictor of mechanical ventilation dependency in intensive care unit patients. **Critical care medicine**, v. 24, n. 4, p. 601-607, 1996.

SCHWARZFUCHS, D.; GOLAN, R.; SHAI, I. Four-year follow-up after two-year dietary interventions. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 14, p. 1373-1374, 2012.

SESSO, H.D. et al. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. **Journal of the American Medical Association**, v. 290, n. 22, p.2945-2951, 2003.

SHIU, Y.C. et al. Is C-Reactive Protein a Prognostic Factor of Colorectal Cancer? **Desease of the Colon and Rectum**, v. 51, p. 443-449, 2008.

SMYTH, M.J. et al. Cytokines in cancer immunity and immunotherapy. **Immunological Reviews**, v. 202, n. 1, p. 275-293, 2004.

SOLÁ, E. et al. Parameters of inflammation in morbid obesity: lack of effect of moderate weight loss. **Obesity Surgery**, v. 19, n. 5, p. 571 -576, 2009.

TAKARA, T.F.M., et al. Avaliação nutricional em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. **Revista Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço**, v. 41, n. 2, p. 70-4, 2012.

THORESEN, L. et al. Nutritional status, cachexia and survival in patients with advanced colorectal carcinoma. Different assessment criteria for nutritional status provide unequal results. **Clinical Nutrition**, v. 32, n. 1, p. 65-72, 2013.

TRABERT, B. et al. Is estrogen plus progestin menopausal hormone therapy safe with respect to endometrial cancer risk? **International Journal of Cancer**, v. 132, n. 2, p. 417-426, 2013.

TRABERT, B. et al. Ovarian cancer and menopausal hormone therapy in the NIH-AARP diet and health study. **British Journal of Cancer**, v. 107, n. 7, p. 1181-1187, 2012.

TRAMACERE, I. et al. A meta-analysis on alcohol drinking and the risk of Hodgkin lymphoma. **European Journal of Cancer Prevention**, v. 21, n. 3, p. 268-273, 2012.

TURNBULL, A.V.; RIVIER, C.L. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action. **Physiological Reviews**, v.79, p. 1-71, 1999.

VAN KEMPEN, L.C.L.; DE VISSER, K.E.; COUSSENS, L.M. Inflammation, proteases and cancer. **European Journal of Cancer**, v. 42, n. 6, p. 728-734, 2006.

VANIO, H.; BIANCHINI, F (Ed.). **IARC handbooks of cancer prevention**. Lião: IARC Press International Agency for Research on Cancer, 2002.

VENUGOPAL, S. K.; DEVARAJ, S.; JIALAL, I. Macrophage conditioned medium induces the expression of C-reactive protein in human aortic endothelial cells: potential for paracrine/autocrine effects. **American Journal of Pathology**, v. 166, n. 4, p. 1265–1271, 2005.



WAKAHARA, Toshitatsu et al. Nutritional screening with Subjective Global Assessment predicts hospital stay in patients with digestive diseases. **Nutrition**, v. 23, n. 9, p. 634-639, 2007.

WALSH, D.; MAHMOUD, F.; BARNA, B. Assessment of nutritional status and prognosis in advanced cancer: interleukin-6, C-reactive protein, and the prognostic and inflammatory nutritional index. **Supportive Care in Cancer**, v. 11, n. 1, p. 60-62, 2003.

WCRF - WORLD CANCER RESEARCH FUND/AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH (2007). Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. Washington, DC: American Institute for Cancer Research.

WEISBERG, S.P. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. **Journal of clinical investigation**, v. 112, n. 12, p. 1796, 2003.

WHO World Health Organization. The top 10 causes of death, 2013. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>.

WINDGASSEN, E.B. et al. C-reactive protein and high-sensitivity C-reactive protein: an update for clinicians. **Postgraduate Medicine**, v. 123, n. 1, p. 114-119, 2011.

WU, J. et al. Weight loss and resting energy expenditure in male patients with newly diagnosed esophageal cancer. **Nutrition**, v. 29, n. 11, p. 1310-1314, 2013.

ZACHO, J.; TYBJAERG-HANSEN, A.; NORDESTGAARD, B.G. C-reactive protein and all-cause mortality-the Copenhagen City Heart Study. **European Heart Journal**, v. 31, n.13, p. 1624-1632, 2010.

# **CAPÍTULO II**

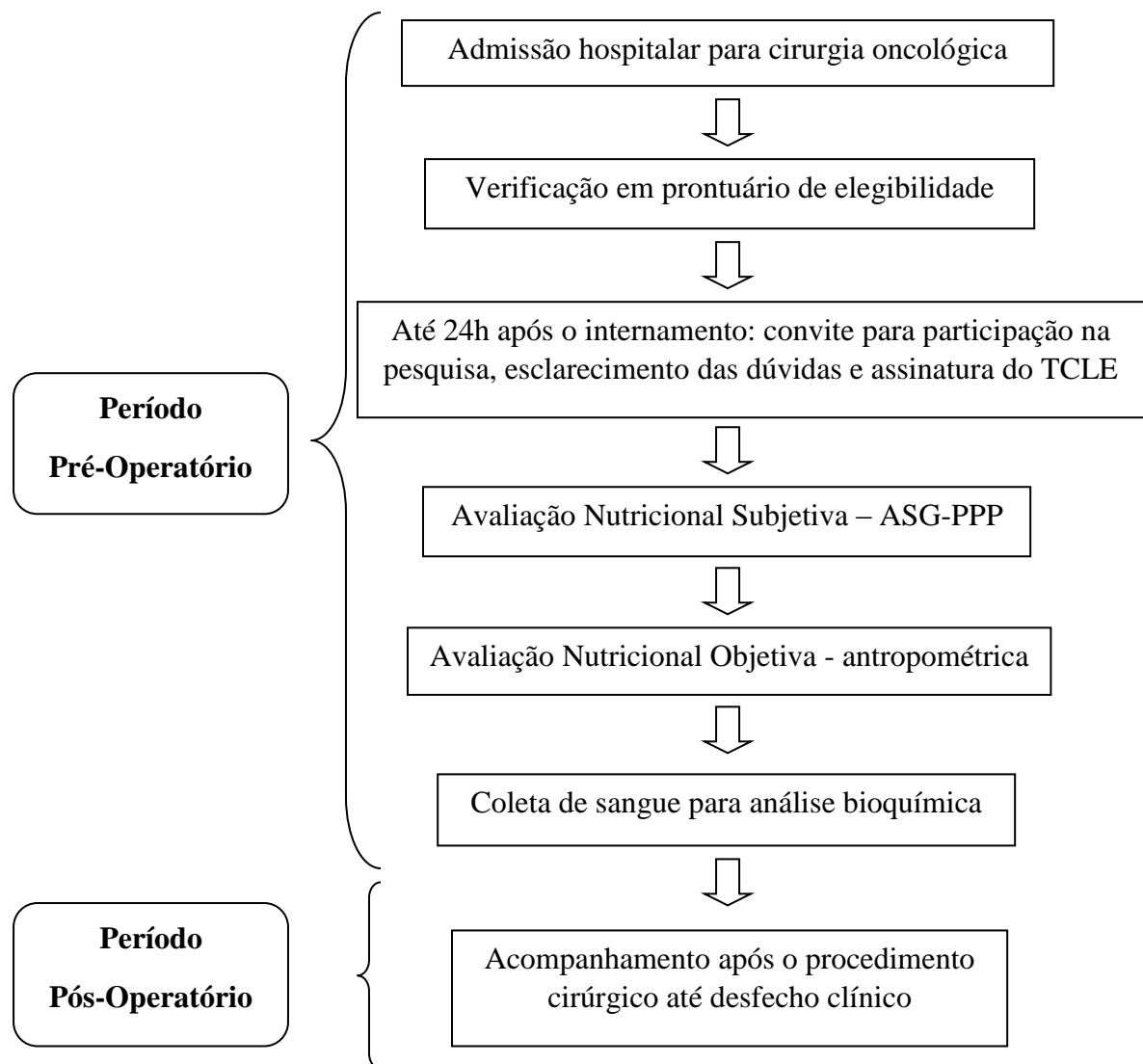
## **MÉTODOS**

## 1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

### 1.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo prospectivo, longitudinal, do tipo série de casos.

### 1.2 FLUXOGRAMA



## **2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO**

Estudo realizado com os pacientes admitidos no Hospital de Câncer de Pernambuco no período de abril a outubro de 2015.

### **3 POPULAÇÃO DO ESTUDO**

Pacientes do sexo feminino, adultas e idosas, admitidas para cirurgias oncológicas.

#### **3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

- Sexo feminino;
- Idade mínima de 20 anos;
- Diagnóstico confirmado de neoplasia maligna por histopatológico;
- Pacientes internadas para ressecção de tumores malignos sólidos.

#### **3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

- Pacientes impossibilitadas de serem submetidas à avaliação antropométrica e/ou subjetiva;
- Gestantes e lactantes;
- Pacientes com metástases confirmadas, terminais ou em tratamento paliativo;
- Portadores de doenças inflamatórias crônicas (Lúpus Eritematoso Sistêmico, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, Vírus da Imunodeficiência Humana, Doença Inflamatória Intestinal, Doença Hepática Crônica e Artrite Reumatoide) ou com infecção ativa;
- Pacientes já submetidos ou em tratamento de quimioterapia ou radioterapia;
- Pacientes em corticoterapia;
- Pacientes internados para ressecção de tumores de pele, procedimentos ambulatoriais e/ou pequenas cirurgias.

#### **3.3 TIPO DE AMOSTRAGEM**

Amostra por conveniência.

#### **4 DEFINIÇÃO DO TAMANHO AMOSTRAL**

Por se tratar de uma série de casos com amostra por conveniência, não se faz necessário um cálculo amostral.

## 5 DEFINIÇÃO E CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS

Segue abaixo um quadro com um breve resumo das variáveis utilizadas no estudo, seus indicadores e classificação teórica.

Quadro 1 - Variáveis, indicadores e classificação teórica.

VARIÁVEIS	INDICADORES	CLASSIFICAÇÃO TEÓRICA
Idade	Anos	Independente, quantitativa, discreta.
Faixa Etária	Adulto Idoso	Independente, qualitativa, nominal, dicotômica.
Grau de Instrução	≤ ensino fundamental 1 ≤ ensino fundamental 2 Ensino médio e superior	Independente, qualitativa, ordinal, politômica.
Local do Tumor	Cabeça e pescoço / digestório Mama Ginecológico	Independente, qualitativa, nominal, politômica.
Histopatológico	Carcinoma Adenocarcinoma	Independente, qualitativa, nominal, dicotômica.
Tempo de Diagnóstico	Dias	Independente, quantitativa, discreta.
Comorbidades	Sem comorbidades HAS e/ou DM2	Independente, qualitativa, nominal, dicotômica.
Peso	Quilograma (Kg)	Independente, quantitativa, contínua.
Altura	Metros (m)	Independente, quantitativa, contínua.
IMC	Quilogramas/altura <sup>2</sup> (Kg/m <sup>2</sup> )	Independente, quantitativa, contínua.
IMC categorizado	Baixo peso e eutrofia Sobrepeso Obesidade	Independente, qualitativa, ordinal, politômica.

Circunferência do braço (CB)	Centímetros (cm)	Independente, quantitativa, contínua.
Adequação CB	Eutrofia Déficit Excesso	Independente, qualitativa, ordinal, politômica.
PCT	Milímetros (mm)	Independente, quantitativa, contínua.
Adequação PCT	Eutrofia Déficit Excesso	Independente, qualitativa, ordinal, politômica.
CMB	Centímetros (cm)	Independente, quantitativa, contínua.
Adequação CMB	Eutrofia Déficit	Independente, qualitativa, ordinal, dicotômica.
Percentual de Perda de Peso	Percentual (%)	Independente, quantitativa, contínua.
Percentual de Perda de Peso Categorizada	Com perda de peso grave Sem perda de peso grave	Independente, qualitativa, nominal, dicotômica.
Circunferência da Cintura	Centímetros (cm)	Independente, quantitativa, contínua.
Circunferência da Cintura Categorizada	Com risco cardiovascular muito elevado Sem risco cardiovascular muito elevado	Independente, qualitativa, ordinal, dicotômica.
Avaliação Subjetiva Global Produzida Pelo Paciente	Pontos	Independente, quantitativa, discreta.
Avaliação Subjetiva Global Produzida Pelo Paciente Categorizada	Bem nutrido Risco ou desnutrido	Independente, qualitativa, ordinal, dicotômica.
Hemoglobina	g/dL	Independente, quantitativa, contínua.
Hemoglobina Categorizada	Normal Alterada	Independente, qualitativa, ordinal, dicotômica.



Hematócrito	%	Independente, quantitativa, contínua.
Hematócrito Categorizado	Normal Alterada	Independente, qualitativa, ordinal, dicotômica.
Leucócitos	mm <sup>3</sup>	Independente, quantitativa, contínua.
Leucócitos Categorizado	Normal Alterada	Independente, qualitativa, ordinal, dicotômica.
Linfócitos	mm <sup>3</sup>	Independente, quantitativa, contínua.
Linfócitos Categorizados	Normal Alterada	Independente, qualitativa, ordinal, dicotômica.
Ureia	mg/dL	Independente, quantitativa, contínua.
Ureia Categorizada	Normal Alterada	Independente, qualitativa, ordinal, dicotômica.
Creatinina	mg/dL	Independente, quantitativa, contínua.
Creatinina Categorizada	Normal Alterada	Independente, qualitativa, ordinal, dicotômica.
Albumina	g/dL	Independente, quantitativa, contínua.
Albumina Categorizada	Normal Alterada	Independente, qualitativa, ordinal, dicotômica.
PCR US	mg/dL	Independente, quantitativa, contínua.
PCR US Categorizada	Normal Elevada	Independente, qualitativa, ordinal, dicotômica.
Tempo de Internação	Dias	Independente, quantitativa, discreta.
Tempo de Internação Categorizado	Até 7 dias Mais de 7 dias	Independente, qualitativa, nominal, dicotômica.
Complicações	Sim	Independente, qualitativa,

	Não	nominal, dicotômica.
Desfecho clínico	Alta Óbito	Independente, qualitativa, nominal, dicotômica.
Relação PCR/Albumina	Relação	Dependente, quantitativa, contínua.
Relação PCR/Albumina Categorizada	Com risco de complicações Sem risco de complicações	Dependente, qualitativa, ordinal, dicotômica.

Fonte: a autora.

## 5.1 MÉTODOS E TÉCNICAS DE AVALIAÇÃO

### 5.1.1 Levantamento dos dados

Para o registro dos dados coletados foi utilizado um formulário (APÊNDICE A), operacionalizado unicamente pela pesquisadora. Nesse formulário foram registradas as informações sobre dados pessoais, clínicos, antropométricos, laboratoriais e ASG-PPP.

Os dados pessoais e clínicos foram obtidos por leitura do prontuário e/ou entrevista com as pacientes. O diagnóstico nutricional foi obtido por avaliação nutricional realizada pela pesquisadora e por avaliação de exame laboratorial. Após a avaliação do estado nutricional e inflamatório os pacientes foram acompanhados pela pesquisadora para registro do surgimento ou não de complicações no pós-operatório (infecções gerais, deiscência de anastomose ou outras), até a alta ou o óbito, sendo possível observar o tempo de internação e desfecho clínico.

### 5.1.2 Variáveis sócio-econômico-demográficas e dados clínicos

As variáveis sócio-econômico-demográficas e dados clínicos coletados foram: nome completo, número do prontuário, data de nascimento, idade, exame histopatológico, tempo de diagnóstico, comorbidades e doenças associadas.

A escolaridade foi avaliada pelo número de anos completos de estudo e classificada de acordo com os critérios estabelecidos pela Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP, 2015) em: analfabeto/Fundamental I incompleto, Fundamental I completo/Fundamental II incompleto, Fundamental II completo/Médio incompleto, Médio completo/Superior incompleto, Superior completo. Para fins de análise estatística a

escolaridade foi dividida em três categorias:  $\leq$  ensino fundamental 1,  $\leq$  ensino fundamental 2 e ensino médio e superior.

### **5.1.3 Avaliação Nutricional Subjetiva**

A avaliação nutricional subjetiva foi realizada nas primeiras 24 horas após a admissão hospitalar através da ASG-PPP, adaptada para pacientes oncológicos e validada em língua portuguesa (GONZALEZ et al., 2010) (ANEXO C).

Inicialmente foram somados os pontos da paciente e o mesmo foi classificado de acordo com as recomendações do autor em: A – Bem Nutrido, B – Desnutrição Moderada / Risco, C – Desnutrido Grave. Para fins de análise estatística foi utilizada a classificação “Bem Nutrido” e “Risco ou Desnutrido”.

### **5.1.4 Avaliação Antropométrica**

As medidas antropométricas das pacientes foram aferidas imediatamente após a aplicação da ASG-PPP, usando as técnicas padrões.

A avaliação antropométrica constou de aferição de peso, histórico sobre perda ponderal, altura, CB, PCT e Circunferência da Cintura (CC). A partir desses dados foram calculados os seguintes parâmetros de avaliação nutricional: IMC, percentual de perda de peso (%PP), adequação da CB, adequação da PCT, CMB e adequação da CMB.

As medidas de peso e altura foram realizadas segundo a técnica original recomendada por Lohman et al. (1998) com os pacientes descalços e utilizando roupas leves. Os participantes foram pesados utilizando-se uma balança eletrônica digital, tipo plataforma, com capacidade máxima de 200kg e precisão de 50g e a estatura foi medida com o paciente na posição de Frankfurt, por meio de fita métrica inextensível com precisão de 1mm.

O IMC foi calculado e o resultado encontrado interpretado de acordo com os valores indicados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (WHO, 1995/1997) para adultos e por Lipschitz (1994) para os idosos de acordo com os quadros 2 e 3, respectivamente. Para fins de análise estatística, as pacientes foram classificadas em três categorias quanto a esse parâmetro: baixo peso ou eutrófico, sobrepeso e obesidade.

Quadro 2 - Diagnóstico nutricional para adultos segundo o Índice de Massa Corporal.

IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	CLASSIFICAÇÃO
< 16,0	Magreza grau I
16,0 – 16,9	Magreza grau II
17,0 – 18,4	Magreza grau III
18,5 – 24,9	Eutrofia
25,0 – 29,9	Pré-obeso
30,0 – 34,9	Obesidade grau I
35,0 – 39,9	Obesidade grau II
≥ 40,0	Obesidade grau III

Fonte: adaptado de WHO, 1995/1997.

Quadro 3 - Diagnóstico nutricional para idosos segundo o Índice de Massa Corporal.

IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	CLASSIFICAÇÃO
<22	Magreza
22 – 27	Eutrofia
> 27	Excesso de peso

Fonte: adaptado de LIPSCHITZ, 1994.

Para cálculo do %PP, o peso usual foi informado pela paciente e o percentual da perda de peso obtido pela equação abaixo:

$$\%PP = \frac{(\text{Peso usual} - \text{Peso atual})}{\text{Peso usual}} \times 100$$

A classificação nutricional segundo o %PP foi feita de acordo com os pontos de corte propostos por Blackburn et al. (1977). Para fins de análise estatística, as pacientes foram separadas em dois grupos: sem perda de peso grave e com perda de peso grave.

Quadro 4 - Classificação nutricional segundo Percentual de Perda de Peso.

TEMPO	PERDA SIGNIFICATIVA DE PESO (%)	PERDA GRAVE DE PESO (%)
1 semana	1 – 2%	> 2%
1 mês	5%	> 5%
3 meses	7,5%	> 7,5%
6 meses	10%	> 10%

Fonte: adaptado de BLACKBURN et al., 1977.

A CB foi aferida com fita antropométrica flexível e inextensível, com precisão de 1mm, no ponto médio entre o acrômio e o olecrano e com o braço relaxado. A PCT foi aferida com adipômetro científico, com precisão de 1mm, na parte posterior do braço, na altura do ponto médio usado para a CB, sendo essa aferida em triplicata e sua média utilizada. Foi adotado um valor máximo de diferença entre as aferições de 5mm, caso a diferença fosse superior a esse valor a medição era repetida do início. Sempre que possível o braço utilizado para as medidas foi o não dominante (BISHOP; BOWEN; RITCHEY, 1981); a CMB foi calculada a partir dos valores da CB e PCT, pela seguinte equação:

$$\text{CMB (cm)} = \text{CB (cm)} - \pi \times [\text{PCT (mm)} / 10].$$

As reservas adiposa e proteica foram avaliadas através das medidas da PCT e CMB, respectivamente. Para o cálculo de adequação da CB, PCT e CMB os valores obtidos foram comparados aos valores do percentil 50 (P50) de acordo com a equação:

$$(\text{Medida obtida} \times 100) / \text{Valor P50}.$$

Os valores de referência adotados para o P50 nos pacientes foram de acordo com o sexo e idade. Para as pacientes com menos de 75 anos foram adotados os valores de referência de Frisancho (1981; 1990) para todos os parâmetros. Para as pacientes com 75 anos ou mais foram utilizados os valores de referência de Burr e Phillips (1984) para a CB e da NHANES III (1988; 1991) para PCT e CMB.

Os resultados da CB, PCT e CMB foram classificados de acordo com Blackburn e Thornton (1979). Para fins de análise estatística para a CB e PCT os pacientes foram divididos em três grupos: eutrofia, excesso e déficit. Já para a CMB as pacientes foram divididas em dois grupos: eutrofia e déficit.

Quadro 5 - Classificação nutricional segundo a Circunferência do Braço e Prega Cutânea Tricipital.

<b>Desnutrição Grave</b>	<b>Desnutrição Moderada</b>	<b>Desnutrição Leve</b>	<b>Eutrofia</b>	<b>Sobrepeso</b>	<b>Obesidade</b>
<b>&lt; 70%</b>	70 – 80%	81 – 90%	91 – 110%	111– 120%	>120%

Fonte: adaptado de BLACKBURN; THORNTON, 1979.

Quadro 6 - Classificação nutricional segundo a Circunferência Muscular do Braço.

<b>Desnutrição Grave</b>	<b>Desnutrição Moderada</b>	<b>Desnutrição Leve</b>	<b>Eutrofia</b>
<b>&lt; 70%</b>	70 – 80%	81 – 90%	91 – 110%

Fonte: adaptado de BLACKBURN; THORNTON, 1979.

A obesidade abdominal foi avaliada por meio da aferição da CC, a mesma foi medida utilizando uma fita métrica inextensível de fibra de vidro com escala de 0-200 cm e resolução de 0,1cm, sendo a medida realizada no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca (MARTINS; MARINHO, 2003). Os valores foram interpretados de acordo com a recomendação da OMS (1998) e para fins de análise estatística as pacientes foram divididas em dois grupos, com risco e sem risco.

Quadro 7 - Risco de complicações metabólicas associadas à obesidade.

<b>SEXO</b>	<b>RISCO</b>	
	<b>Elevado</b>	<b>Muito Elevado</b>
Homem	≥94 cm	≥ 102 cm
Mulher	≥ 80 cm	≥ 88 cm

Fonte: adaptado de OMS, 1998.

### 5.1.5 Avaliação Laboratorial

A coleta de sangue foi realizada pelos flebotomistas do hospital na manhã do dia da cirurgia com o paciente em jejum de 08 horas. O material coletado foi utilizado para a dosagem da albumina sérica e PCR ultrasensível. Os demais exames laboratoriais utilizados (hemograma completo, ureia e creatinina) foram coletados do prontuário e eram no máximo de três meses antes da cirurgia, por se tratar de exames pré-operatórios.

Para as dosagens de PCR US e albumina, a amostra sanguínea foi coletada em um tubo de 05 mL (Sistema Vacutainer® BD Biosciences - Abingdon, RU) com ativador de coágulo e gel separador. Após a coleta, a amostra foi transportada em temperatura ambiente até o laboratório do hospital (CIAC) onde, imediatamente, foi iniciado o processamento da mesma.

Para todos os exames laboratoriais utilizados foram adotados os valores de referência informados pelo fabricante dos kits de análise (ABBOTT Diagnóstica Laboratórios do Brasil, análise realizada nos instrumentos ARCHITECT cSystems – Hurd Drive Irving, Texas, USA) utilizados pelo laboratório responsável pelas análises, no quadro 8 estão descritos os métodos e valores de referência das dosagens laboratoriais do Hospital de Câncer de Pernambuco.

Quadro 8 - Métodos e valores de referência dos exames laboratoriais do Hospital de Câncer de Pernambuco, 2015.

<b>EXAME LABORATORIAL</b>	<b>MÉTODO DE DOSAGEM</b>	<b>EQUIPAMENTO DE ANÁLISE</b>	<b>VALOR DE REFERÊNCIA</b>
Hemoglobina	Cianometahemoglobina	Abbott Cell-Dyn Ruby™ versão 1.0	12,0 – 16,0g/dL
Hematócrito	Microhematócrito	Abbott Cell-Dyn Ruby™ versão 1.0	35,0 – 47,0%
Leucócitos	Automação / Microscopia Ótica	Abbott Cell-Dyn Ruby™ versão 1.0	4000 – 10800/mm <sup>3</sup>
Linfócitos Totais	Automação / Microscopia Ótica	Abbott Cell-Dyn Ruby™ versão 1.0	800 – 3780/mm <sup>3</sup>
Ureia	Enzimático / Colorimétrico	Abbott Architect® C4000 versão 1.1	10 – 40mg/dL
Creatinina	Enzimático / Colorimétrico	Abbott Architect® C4000 versão 1.1	0,6 – 1,1mg/dL
Albumina Sérica	Enzimático / Colorimétrico	Abbott Architect® C4000 versão 1.1	3,5 – 5,0g/dL
PCR US	Turbidimétrica / Imunoturbidimétrica	Abbott Architect® C4000 versão 1.1	0 – 0,5 mg/dL

Fonte: adaptado de ABBOTT Diagnóstica Laboratórios do Brasil.

#### 5.1.5.1 Parâmetros Nutricionais

Para avaliação do estado nutricional foram utilizados o hemograma (contagem total de linfócitos – CTL) e albumina sérica. Para fins de análise estatística as variáveis foram categorizadas em dois grupos: normal (valores dentro dos parâmetros de referência) e alterada (valores fora dos parâmetros de referência).

#### 5.1.5.2 Parâmetros Clínicos Gerais

Para avaliação do estado clínico geral foram utilizados o hemograma, ureia sérica e creatinina sérica. Para fins de análise estatística as variáveis foram categorizadas em dois

grupos: normal (valores dentro dos parâmetros de referência) e alterada (valores fora dos parâmetros de referência).

#### 5.1.5.3 Perfil Inflamatório

Para avaliação de infecção ativa foram coletados do prontuário os valores de leucócitos totais, linfócitos totais, e presença de desvio à esquerda e a interpretação do hemograma, sendo esses exames de rotina em período pré-operatório (pacientes com infecção ativa foram excluídos do estudo, conforme citado nos critérios de exclusão). Para avaliação de inflamação foi utilizado o valor da PCR US.

Para fins de análise estatística essa variável foi categorizada em normal (paciente sem inflamação) e elevada (paciente com inflamação).

#### 5.1.5.4 Relação PCR/Albumina

O risco de desenvolver complicações no período pós-operatório foi avaliado pela relação PCR/Albumina, proposta por Corrêa et al. (2002). Para obtenção dessa variável foi dividido o valor da PCR US pelo valor da albumina sérica e classificado da seguinte forma: sem risco  $\leq 0,4$ ; baixo risco =  $0,4 - 1,2$ ; médio risco =  $1,2 - 2,0$ ; alto risco  $\geq 2,0$  (CORRÊA et al., 2002). Para fins de análise estatística os pacientes foram categorizados em sem risco e com risco.



## 6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados foram digitados e analisados estatisticamente no Programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versão 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Apenas os cálculos dos Intervalos de Confiança (IC) foram realizados no Programa EPI INFO versão 7.1.5.2 (CDC, 2015.)

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi aplicado para avaliar a normalidade da distribuição das variáveis quantitativas estudadas. Na descrição dos dados, as variáveis quantitativas que apresentaram distribuição normal foram apresentadas em média e desvio padrão (DP), já as que apresentaram distribuição não normal foram apresentadas em mediana e intervalo interquartilico. As variáveis categóricas foram descritas considerando as frequências absolutas e relativas de cada categoria das variáveis correspondentes.

Foi realizada uma análise descritiva dos dados. Para verificar associações entre as variáveis dicotômicas, foi aplicado o teste do qui-quadrado de Pearson ou teste de Fisher, quando os critérios para a utilização do primeiro não foram alcançados, sendo adotado o nível de significância de 5% para rejeição da hipótese de nulidade.

Para a avaliação da correlação dos indicadores nutricionais com o tempo de internação e os indicadores inflamatórios no pré-operatório foi utilizada a Correlação de Spearman, sendo adotado como nível de significância estatística o valor de  $p < 0,05$ .

## 7 ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto de pesquisa foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) em Seres Humanos do Hospital de Câncer de Pernambuco, de acordo com a Resolução no 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, com aprovação em 12 de agosto de 2014, de acordo com o parecer consubstanciado do CEP de número 905.162 (ANEXO D) e CAAE 31752414.3.0000.5205.

Todos os pacientes foram previamente informados sobre os objetivos da pesquisa, bem como os parâmetros a serem adotados. Mediante sua aprovação, foi assinado um termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE B).

Todos os pesquisadores envolvidos neste trabalho estão devidamente cadastrados no Curriculum Lattes. Endereço eletrônico dos pesquisadores envolvidos:

1. Palena Cabral da Silva (<http://lattes.cnpq.br/7269565155890987>)
2. Paulo Sérgio Ramos de Araújo (<http://lattes.cnpq.br/4426158561241966>)
3. Poliana Coelho Cabral (<http://lattes.cnpq.br/9196345444973053>)

## REFERÊNCIAS

- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EMPRESAS DE PESQUISA – ABEP. Critério Padrão de Classificação Econômica Brasil. Disponível em: <http://www.abep.org/criterio-brasil>  
Acesso em: 04 nov. 2015.
- BISHOP, C.W.; BOWEN, P.E.; RITCHEY, S.J. Norms for nutritional assessment of American adults by upper arm anthropometry. **American Journal of Clinical Nutrition**. v. 34, p. 2530-2539, nov. 1981.
- BLACKBURN, G.L. et al. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 1, n.1, p. 11-22, 1977.
- BLACKBURN, G.L.; THORNTON, P.A. Nutritional assessment of the hospitalized patients. **Medical Clinics of North America**., v. 63, p. 1103-1115, 1979.
- BURR, M.L., PHILLIPS, K.M. Anthropometric norms in the elderly. **British Journal of Nutrition**, v. 51, p. 165-169, 1984.
- CDC. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). EPI INFO, versão 7.1.5.2. Atlanta: CDC, 2015. On-line. (Software).
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTIC. National Health and nutrition examination survey (NHANES III). Atlanta: National Heart, Lung and blood Institute. 1991.
- CORRÊA, C.R. et al. Comparação entre a relação PCR/albumina e o índice de prognóstico inflamatório nutricional (IPIN). **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 38, p.183-190, 2002.
- FRISANCHO, A.R. Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status. Ann Arbor: **The University of Michigan Press**; 1990. p.48-53.
- FRISANCHO, A.R. New norms of upper limb and muscle areas for assessment of nutritional status. **American Journal Clinical Nutrition**, v.34, n.11, p. 2540-2545, 1981.
- GONZALEZ, M.C., et al. Validação da versão em português da avaliação subjetiva global produzida pelo paciente. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, São Paulo, v. 25, n. 2, p. 102-108, abr./jun. 2010.
- LIPSCHITZ, D.A. Screening for nutritional status in the elderly. **Primary care**, v. 21, p. 55-67, 1994.
- LOHMAN, T.G.; ROCHE, A.F.; MARTORELL, R. Anthropometric standardization reference manual. Abridged Edition. **Human Kinetics Books**. Champaign, Illinois, 1988.
- MARTINS, I.S.; MARINHO, S.P. O potencial diagnóstico dos indicadores da obesidade centralizada. **Revista de Saúde Pública**, v. 37, p.760-767, 2003.

SPSS Inc. Statistical Analysis Using SPSS, versão 13.0. Chicago, IL, USA. (Software).

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity: preventing and managing the global epidemic of obesity: report of a WHO consultation on obesity.** Geneva: World Health Organization; 1998. 276p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation on obesity.** Geneva: World Health Organization, 1997. 98p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Physical status: the use and interpretation of anthropometry: WHO - Technical Report Series.** Geneva: World Health Organization, 1995.854.

# **CAPÍTULO III**

## **ARTIGO ORIGINAL**

## Cover letter

This original study called “Nutritional and inflammatory factors related to the risk of complications in women before cancer surgery” is being submitted for publication assessment. The study has never been published and/or submitted for assessment by any other journal. Its objective was to assess whether nutritional and inflammatory factors associate and correlate with the risk of complications in women submitted to cancer surgery given the frequent occurrence of inflammation and weight changes in individuals with malignant tumors and the existence of conflicting data on the subject.

Authors:

---

### Palena Cabral da Silva

Dietitian – Master’s student at the Center of Health  
Sciences of the Federal University of Pernambuco –  
UFPE

---

### Maria Goretti Pessoa de Araújo Burgos

Dietitian – Post-doctor in nutrition; Assistant  
Professor of the Department of Nutrition of the  
Federal University of Pernambuco  
- UFPE

---

### Poliana Coelho Cabral

Dietitian - Doctor in Nutrition  
Associate Professor Department of Nutrition of the  
Federal University of Pernambuco - UFPE

---

### Paulo Sérgio Ramos de Araújo

Physician – Doctor in Tropical Medicine  
Assistant Professor of the Department of Medicine  
and of the graduate program in Health Sciences of  
the Federal University of Pernambuco – UFPE and  
researcher of the Research Center Aggeu Magalhães  
- CPqAM/FIOCRUZ

Conflicts of interest: the authors have no conflicts of interest.

Artigo Original Submetido a Avaliação do Periódico *European Journal of Clinical Nutrition*.

## Original Article

Running title: Nutritional status and inflammation in oncology.

Title: Nutritional and inflammatory factors related to the risk of complications in women before cancer surgery.

Authors:

Palena Cabral da Silva – Center of Health Sciences of the Federal University of Pernambuco.

Responsible for data collection, literature review, study design, data analysis and interpretation, manuscript writing and review, and study correction.

Maria Goretti Pessoa de Araújo Burgos – Department of Nutrition of the Federal University of Pernambuco. Responsible for study design, correction, and review.

Poliana Coelho Cabral - Department of Nutrition of the Federal University of Pernambuco. Responsible for study design, data analysis and interpretation, and study correction and review.

Paulo Sérgio Ramos de Araújo – Department of Tropical Medicine of the Federal University of Pernambuco; Graduate Program in Health Sciences; Research Center Aggeu Magalhães - CPqAM/FIOCRUZ. Responsible for study design, correction, and review.

Corresponding author: Palena Cabral da Silva.

Address: Av. Prof. Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária, Recife – PE – CEP 50670-901.

Telephone number: (81) 99177.4102      Facsimile number: (81) 2126-8517

e-mail: palenacs@hotmail.com

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest.

## ABSTRACT

**Introduction/Objectives:** The occurrence of inflammation and changes in the nutritional status of cancer patients is high. The objective of this study was to assess whether nutritional and inflammatory factors are associated with the risk of complications in women submitted to cancer surgery.

**Subjects/Methods:** A total of 107 female adults and older adults waiting for malignant tumor resection were studied. Nutritional status was assessed by anthropometry, Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA), and laboratory tests. Inflammatory status was determined by serum high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), and the risk of developing complications, by the CRP-to-albumin ratio.

**Results:** Sixty-eight (63.6%) women were at risk of complications according to their CRP-to-albumin ratio. High body mass index (BMI), mid-upper arm circumference (MUAC), and triceps skinfold thickness (TST) were associated with the risk of complications ( $p$  0.003; 0.008; and 0.003, respectively). The CRP-to-albumin ratio was positively correlated with BMI, MUAC, TST, mid-upper arm muscle circumference (MUAMC), and waist circumference (WC) ( $p$  0.000; 0.000; 0.000; 0.027; and 0.000, respectively). A similar result was found for hs-CRP, except for MUAC, which was negatively correlated with hs-CRP ( $p$  0.000). Length of hospital stay correlated positively with MUAMC and PG-SGA, and negatively with total lymphocyte count ( $p$  0.047; 0.035; and 0.047, respectively).

**Conclusions:** The prevalences of excess weight and abdominal obesity were high. Patients with excess weight were at higher risk of complications, and the risk of inflammation increased with percentage of body fat. Malnourished individuals had longer hospital stays.

**Descriptors:** Nutritional status, inflammation, cancer, surgery.



## 1 INTRODUCTION

The incidence of cancer, a severe disease, has increased in the last years<sup>1</sup>. Nutritional deficits contribute to a greater risk of complications during and after surgery, longer hospital stays, and compromised quality of life<sup>2</sup>. On the other hand, epidemiological studies have provided convincing evidence that obesity increases the risk of esophageal (adenocarcinoma), colon (in men), pancreatic, breast (after menopause), endometrial, and kidney cancers<sup>1</sup>. Obesity is related to systemic inflammation because adipose tissue synthesizes C-reactive protein (CRP)<sup>3</sup>.

CRP is a useful marker for monitoring the clinical course of some diseases and response to treatment, since it is positive acute-phase proteins that best reflect the course of inflammation and/or injury<sup>4</sup>. CRP  $\leq 0.5$  mg/dL before surgery is an independent favorable prognostic factor, while higher CRP is associated with low survival<sup>5</sup>.

The synthesis of albumin during inflammation decreases<sup>6</sup>, and hypoalbuminemia is a prognostic indicator for major surgery patients, intensive care unit (ICU) patients, patients with inflammatory diseases, or patients with traumatic brain injury<sup>7,8</sup>.

The Prognostic Inflammatory and Nutritional Index (PINI) has been used in inflamed patients because of its good relationship with complications. However, its high cost led to the proposal of a simplified PINI version based on the relationship between CRP and albumin<sup>9</sup>. Some studies have presented new interpretations for this relationship in an attempt to increase its accuracy<sup>10,11</sup>, and some studies are investigating this relationship in cancer patients<sup>10-12</sup>.

Given the frequent occurrence of inflammation and weight changes in patients with malignant tumors, the objective of this study was to assess whether nutritional and inflammatory factors associate and correlate with the risk of complications in women submitted to cancer surgery.

## 2 MATERIALS (OR SUBJECTS) AND METHODS

This is a prospective, longitudinal case series with a convenience sample from a reference hospital in Pernambuco, Brazil. The study included women aged more than 20 years hospitalized between April and October 2015 for the resection of malignant tumors confirmed by histologic examination. The exclusion criteria were: patients who could not be submitted to anthropometry and/or subjective nutritional assessment; pregnancy; breastfeeding; metastases; terminal disease; palliative care; chronic inflammatory disease; active infection; past or present chemotherapy or radiotherapy; corticosteroid therapy; hospitalization for the resection of skin tumors; and outpatient and/or videoscopic procedures.

Information about length of hospital stay, personal and clinical data, Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA), and anthropometry were recorded in a specific form. Personal (age and education level) and clinical (time since diagnosis, tumor location, histology, and comorbidities) data were collected by interviewing the patient and/or from the medical records. Length of hospital stay (LOHS), postoperative complications (PC), and clinical outcome were collected daily by the researcher until the patient was discharged or deceased.

Nutritional assessment occurred within the first 24 hours of hospital admission. First, a PG-SGA validated for Brazilian Portuguese was filled out<sup>13</sup>. Then, based on their scores, the patients were classified as recommended by the author as: A – well nourished; B – moderately malnourished / risk; or C - severely malnourished. In the statistical analyses, the patients were grouped as either “Well nourished” or “At risk or malnourished.”

Once the PG-SGA was filled out, the following anthropometric data were collected: weight, height, mid-upper arm circumference (MUAC), triceps skinfold thickness (TST), and waist circumference (WC). The following were then calculated: body mass index (BMI),

percentage weight loss (%WL), mid-upper arm muscle circumference (MUAMC), and MUAC, TST, and MUAMC adequacies.

Weight and height were collected as originally recommended by Lohman et al.<sup>14</sup> Weight was measured by a digital platform scale with a maximum capacity of 200 kg and accuracy of 50 g, and height, by an inelastic tape measure accurate to 1 mm. The patients were measured in light clothes and barefoot, and in the Frankfurt plane for height.

BMI was calculated by dividing the weight by the square of the height. Adults were classified as recommended by the World Health Organization (WHO)<sup>15,16</sup>, and older adults, as recommended by Lipschitz.<sup>17</sup> In the statistical analyses, the patients were classified into three categories: underweight or normal weight; pre-obese; and obese.

Percentage weight loss (%WL) was calculated as follows:  $\%WL = [(Usual\ weight - Current\ weight) \times 100] / Usual\ weight$ . The result was then classified using the cut-off points recommended by Blackburn et al.<sup>18</sup> In the statistical analyses, the patients were divided into two groups: with and without severe weight loss.

MUAC was measured midpoint between the acromion process and the olecranon process, with the arm hanging by the side, by an inelastic, flexible tape measure accurate to 1 mm. TST was measured by a scientific adipometer accurate to 1 mm on the back side of the arm, at the same midpoint where MUAC was measured. MUAMC was calculated as follows:  $MUAMC\ (cm) = MUAC\ (cm) - \pi \times [TST\ (mm) / 10]$  (ref. 19).

MUAC, TST, and MUAMC adequacies were given by comparing the three measured values with the respective fiftieth percentile (P50) values for sex and age, as recommended by Frisancho<sup>20,21</sup>, using the equation:  $(Measured\ value \times 100) / P50\ value$ . The results were classified as recommended by Blackburn & Thornton<sup>22</sup>. In the statistical MUAC and TST analyses, the patients were divided into three groups: normal, excessive, and inadequate. For MUAMC, the patients were divided into two groups: normal and inadequate.

WC was measured midpoint between the iliac crest and lowest rib<sup>23</sup> by an inelastic fiberglass tape measure with a length of 200 cm and accuracy of 0.1 cm. Abdominal obesity was then classified as recommended by the WHO<sup>24</sup>. In the statistical analyses, the patients were divided into two groups, at severe risk and not at severe risk.

Biochemical assessment was based on the following preoperative laboratory tests performed no more than 90 days before surgery: hemoglobin (reference value - RV: 12.0 – 16.0 g/dL), hematocrit (RV: 35.0 – 47.0%), leukocytes (RV: 4000 – 10800/mm<sup>3</sup>), lymphocytes (RV: 800 – 3780/mm<sup>3</sup>), serum urea (RV: 10 – 40 mg/dL), and serum creatinine (RV: 0.6 – 1.1 mg/dL). For determination of serum albumin (RV: 3.5 – 5.0 g/dL) and hs-CRP (RV: 0.0 – 0.5 mg/dL), blood was collected after an eight-hour overnight fast on the morning of the surgery. Blood was collected in a 05 mL clot activator tube (Sistema Vacutainer® BD Biosciences - Abingdon, UK) with gel separator. The blood samples were transported at room temperature to the hospital laboratory and analyzed immediately. The reference values used were those provided by the analysis kit manufacturers (ABBOTT, analyzed by the devices ARCHITECT cSystems – Hurd Drive Irving, Texas, USA). In the statistical analyses, the variables were categorized into two groups: normal (values within the reference parameters) and abnormal (values above or below the reference parameters).

The risk of developing complications was assessed by the CRP-to-albumin ratio, as proposed by Corrêa et al.<sup>9</sup> This ratio was obtained by dividing hs-CRP by serum albumin and then classified as follows: no risk < 0.4; low risk = 0.4 – 1.2; moderate risk = 1.2 – 2.0; high risk > 2.0 (ref. 9). In the statistical analyses, the patients were categorized as at risk and not at risk.

The collected data were analyzed by the software Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Part of the statistical analyses was performed by the software EPI INFO version 7.1.5.2 (CDC, 2015).

The Kolmogorov-Smirnov test assessed whether the numeric variables had normal distribution. Numeric variables with normal distribution were expressed as mean and standard deviation (SD), and those without normal distribution, as median and interquartile range (P25 and P75).

The data were analyzed descriptively. Associations between dichotomous variables were investigated by Pearson's chi-square test or Fisher's exact test when necessary. The null hypothesis was rejected at the 5% level of significance.

Spearman's correlation assessed whether the nutritional indicators correlated with LOHS, hs-CRP, and CRP-to-albumin ratio. The significance level was set at 5%.

The study was approved by the Human Research Ethics Committee of the Cancer Hospital of Pernambuco under protocol number 905 162 and complied with Resolution 466/2012 of the Brazilian National Health Council. All patients were informed in advance about the study objectives and the study parameters. Those who agreed to participate in the study signed an informed consent form.

### **3 RESULTS**

A total of 122 patients were assessed, but 15 of these did not undergo surgery, so the final sample had 107 patients. Table 1 shows the demographic, clinical, nutritional, and inflammatory parameters expressed as measures of central tendency and dispersion. The mean age, BMI, and WC were  $55.2 \pm 13.3$  years,  $27.8 \pm 5.2$  kg/m<sup>2</sup>, and  $91.1 \pm 11.1$  cm respectively. The median hs-CRP was 2.14mg/dL (1.25 – 4.28). Almost half the sample (45.8%) had no more than elementary education.

According to the CRP-to-albumin ratio, 68 (63.6%) women were at risk of complications. Table 2 shows that none of the demographic and clinical variables are statistically associated with risk of complications according to the CRP-to-albumin ratio.

Nutritional status according to the PG-SGA was not associated with the risk of complications. Of the anthropometric variables, only BMI, MUAC, and TST were associated with risk of complications (Table 3). Total lymphocyte count (TLC) was the laboratory variable that best diagnosed malnutrition (50.9%), and only serum albumin was associated with risk of complications (Table 4).

Table 5 shows how the CRP-to-albumin ratio, hs-CRP, and LOHS correlate with the anthropometric, laboratory, and PG-SGA variables. CRP-to-albumin ratio had a weak to moderate positive correlation with BMI, MUAC, TST, MUAMC, and WC. A similar result was found for hs-CRP, except for MUAC, which presented a negative moderate correlation with the CRP-to-albumin ratio. LOHS had a weak positive correlation with MUAMC and PG-SGA, and a weak negative correlation with TLC. Serum albumin was only tested against LOHS and hs-CRP, presenting a weak negative correlation with the latter.

Twelve (11.2%) study patients had postoperative complications. The most prevalent complication was bruising around the surgical incision ( $n = 3$ ;  $\% = 2.8$ ). One (0.9%) patient presented anastomotic dehiscence, and two (1.8%) developed an infection.

## 4 DISCUSSION

The study was conducted at a public reference hospital that treats about 55% of the cancer patients from the state of Pernambuco, Brazil. This hospital performs 60% of the breast tumor appointments and 80% of the head and neck surgeries<sup>25</sup>. The incidence of breast,

head and neck, and thyroid tumors is high in Brazilian women<sup>2</sup>, justifying the main primary tumor sites of the study population.

The mean age ( $55.2 \pm 13.3$  years) of the study sample was similar to the mean ages reported by some recent studies<sup>26-29</sup>. Roughly 50% of the participants have a low level of education (elementary school or less), which is in agreement with Oliveira et al.<sup>30</sup> The low education level of the sample may stem from the fact that the study was conducted at a public hospital that treats mainly low-income individuals.

The mean BMI was  $27.8 \pm 5.20$  kg/m<sup>2</sup>, and the prevalence of excess weight was 58.9%. This result reflects the high prevalence of breast and thyroid tumors in the sample as the etiology of both is related to obesity<sup>31</sup>. Many studies have reported a high prevalence of excess weight in cancer patients<sup>26,27,30,32</sup>; two of these studies included breast tumor patients, one included patients with different types of tumors, and one included patients admitted for gastrointestinal surgery. The mean WC was  $91.1 \pm 11.1$  cm, and more than 50% of the sample were at very high risk of cardiovascular diseases, corroborating two studies of patients with breast tumors<sup>26,30</sup>. Patients with central obesity have higher levels of interleukin 6 (IL-6) in the portal vein, and IL-6 has a strong positive correlation with arterial CRP. Abdominal obesity is involved in the regulation of hepatic production of acute phase reactants that activate inflammation pathways<sup>33</sup>.

The median hs-CRP of the study sample was higher than the normal upper limit, corroborating some studies<sup>34,35</sup>, and the median CRP-to-albumin ratio was above the reference value<sup>9</sup>, indicating that most of the sample were at risk of complications.

The study demographic and clinical variables were not associated with the CRP-to-albumin ratio. Ranzani et al.<sup>36</sup> studied 334 ICU patients with severe sepsis or septic shock and found that the CRP-to-albumin ratio on admission was associated with worse clinical outcomes, and this association was stronger than that between CRP and worse clinical

outcomes. Liu et al.<sup>11</sup> studied 455 patients before gastrectomy for gastric tumor and found that the CRP-to-albumin ratio was associated with patient's age and tumor location, concluding that its prognostic ability exceeds that of other inflammation-based prognostic scores.

BMI, MUAC, and TST were associated with risk of complications according to the CRP-to-albumin ratio. Fat tissue produces CRP<sup>3</sup>, which leads to chronic inflammation<sup>4</sup>, an independent prognostic factor<sup>5</sup>. None of the laboratory variables were associated with risk of complications even though hypoalbuminemia is an independent prognostic factor in many clinical situations, including inflammatory diseases<sup>7, 8</sup>.

TLC diagnosed the highest prevalence of depletion in the study patients. Lima & Maio<sup>12</sup> studied 30 patients before gastrointestinal tract (GIT) tumor resection and found a prevalence of immunocompromised patients of 70%. Rocha & Fortes<sup>32</sup> studied 69 patients before GIT tumor resection and found a low lymphocyte count in 74% of the sample.

The CRP-to-albumin ratio presented a moderate positive correlation with adiposity-related anthropometric measurements. The CRP-to-albumin ratio increased with percentage of body fat, and consequently, with risk of complications. Hs-CRP was similarly correlated with the nutritional indicators, except for MUAC, which presented a weak negative correlation with hs-CRP. Babaei et al.<sup>37</sup> found that CRP was positively correlated with BMI, WC, and percentage of body fat. Lima & Maio<sup>12</sup> found a positive correlation between CRP and %WL. Lima & Maio<sup>12</sup> studied patients before GIT tumor resection and found a high prevalence of malnutrition according to many parameters, except for BMI. The present study found a low prevalence of malnutrition and a high prevalence of excess weight, which may justify the disagreement between the two studies.

The CRP-to-albumin ratio had a weak positive correlation with MUAMC. This correlation may stem from the small number of patients with low MUAMC (5.6%). Had the number of patients with low MUAMC been higher, this correlation may not have been found.



LOHS had a weak positive correlation with MUAMC and PG-SGA, and a weak negative correlation with TLC. This finding confirms that LOHS increases as nutritional status deteriorates, corroborating literature data<sup>2</sup>. Serum albumin had a weak negative correlation with hs-CRP, which has been reported elsewhere<sup>12</sup>. The synthesis of albumin decreases during inflammation<sup>6</sup>. The frequencies of postoperative complications and death were low, despite the high frequency of risk of complications presented by the study sample.

This study has some important limitations. First, it included only patients from a public hospital, which may have influenced the income distribution of the sample and consequently, its food habits. Second, systemic inflammation assessment was based exclusively on hs-CRP, which may vary in response to many factors. However, many exclusion criteria were used to minimize the number of factors capable of increasing hs-CRP. Third, the study did not investigate tumor stage, which can influence both the inflammatory status and nutritional status.

In conclusion, the prevalences of excess weight and abdominal obesity in the study sample were high. The PG-SGA found a higher frequency of malnutrition than the anthropometric parameters, and TLC revealed that more than half the sample had a debilitated immune system. The patients with excess weight were at higher risk of complications, and inflammation increased with the percentage of body fat. Malnourished patients had longer hospital stays. Finally, one must emphasize the importance of nutritional care in cancer patients and monitoring of their systemic inflammation markers, regardless of their baseline nutritional status. Future studies should assess the risk of complications in clinical and surgical patients with excess weight.

## 5 ACKNOWLEDGEMENTS

We thank the dietitians Bruno Almeida and Kamilla Ravenna for helping with data collection.

## 6 CONFLICTS OF INTEREST

The authors do not have any conflicts of interest.

## REFERENCES

1. International Agency for Research on Cancer. IARC handbooks of cancer prevention. Lião (França): IARC; 2002.
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Consenso nacional de nutrição oncológica – 2. ed. rev. ampl. atual. – Rio de Janeiro (Brasil): INCA; 2015.
3. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation*. 2003; 107(5): 671-674.
4. Du Clos TW, Mold C. C-reactive protein: an activator of innate immunity and a modulator of adaptive immunity. *Immunol. Res.* 2004; 30(3): 261-277.
5. Shiu YC, Lin JK, Huang CJ, Jiang JK, Wang LW, Huang HC, et al. Is C-reactive protein a prognostic factor of colorectal cancer? *Dis Colon Rectum*. 2008;51(4):443-449.
6. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999;340(6): 448-454.
7. Bradley JA, Cunningham KJ, Jackson VJ, Hamilton DNH, Ledingham MI. Serum protein levels in critically ill surgical patients. *Intensive Care Med*. (1981);7(6): 291-295.

- 296 8. Mc Clain CJ, Twyman DL, Ott LG, Rapp RP, Tibbs PA, Norton JA, et. al. Serum and urine  
297 zinc response in head injured patients. J. Neurosurg. 1986;64(2):224-320.
- 298 9. Corrêa CR, Angeleli AYO, Camargo NR, Barbosa L, Burini RC. Comparação entre a  
299 relação PCR/albumina e o índice prognóstico inflamatório nutricional (IPIN). J. Bras. Patol.  
300 Med. Lab. 2002;38(3):183-190.
- 301 10. Kinoshita A, Onoda H, Imai N, Iwaku A, Oishi M, Tanaka K, et al. The C-reactive  
302 protein/albumin ratio, a novel inflammation-based prognostic score, predicts outcomes in  
303 patients with hepatocellular carcinoma. Ann Surg Oncol. 2015;22(3):803–10.
- 304 11. Liu X, Sun X, Liu J, Kong P, Chen S, Zhan Y, et al. Preoperative C-Reactive Protein/  
305 Albumin Ratio Predicts Prognosis of Patients after Curative Resection for Gastric Cancer.  
306 Transl Oncol. 2015;8(4):339-345.
- 307 12. Lima KVG, Maio R. Nutritional status, systemic inflammation and prognosis of patients  
308 with gastrointestinal câncer. Nutr Hosp. 2012;27(3):707-714.
- 309 13. Gonzalez MC, Borges LR, Silveira DH, Assunção MCF, Orlandi SP. Validação da versão  
310 em português da avaliação subjetiva global produzida pelo paciente. Rev Bras Nutr Clin.  
311 2010;25(2):102-108.
- 312 14. Lohman T G, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual.  
313 Abridged Edition. Human Kinetics Books. Champaign, Illinois, 1988.
- 314 15. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic:  
315 report of a WHO consultation on obesity. Genebra: World Health Organization, 1997. 98p.
- 316 16. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry:  
317 WHO - Technical Report Series. Genebra: World Health Organization, 1995.854p.
- 318 17. Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. Prim Care. 1994;21(1):55-  
319 67.

- 320 18. Blackburn GL, Bistrian BR, Maini BS, Schlamm HT, Smith MF. Nutritional and  
321 metabolic assessment of the hospitalized patient. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1977;1(1):11-  
322 22.
- 323 19. Bishop CW, Bowen PE, Ritchey SJ. Norms for nutritional assessment of American adults  
324 by upper arm anthropometry. Am J Clin Nutr. 1981;34:2530-2539.
- 325 20. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of  
326 nutritional status. Am J Clin Nutr. 1981;34(11), 2540-2545.
- 327 21. Frisancho AR. Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional  
328 status. Ann Arbor: University of Michigan Press, 1990.
- 329 22. Blackburn GL, Thornton PA. Nutritional assessment of the hospitalized patient. Med Clin  
330 North Am. 1979;63(5):11103-11115.
- 331 23. Martins IS, Marinho SP. The potential of central obesity antropometric indicators as  
332 diagnostic tools. Rev. Saúde Pública. 2003;37(6):760-767.
- 333 24. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic of  
334 obesity: report of a WHO consultation on obesity. Geneva: World Health Organization; 1998.  
335 276p.
- 336 25. Hospital do Câncer de Pernambuco. Nossos números: atendimento por localidade  
337 [Internet]. Recife: Hospital de Câncer de Pernambuco; 2015. Disponível em:  
338 <http://www.hcp.org.br/index.php/institucional/nossos-numeros>
- 339 26. Bering T, Maurício SF, Silva JB, Toulson MI, Correia D. Nutritional and metabolic status  
340 of breast cancer women. Nutr Hosp. 2015;31(2):751-758.
- 341 27. Silva FRM, Oliveira MGOA, Souza ASR, Figueroa JN, Santos CS. Factors associated  
342 with malnutrition in hospitalized cancer patients: a croos-sectional study. Nutr J. 2015;14:123.

- 343 28. Takara TFM, Morikawa W, Vivacqua RR, Trevisan C, Ando ET, Carvalho GM, Suehara  
344 AB. Avaliação nutricional em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Rev. Bras. Cir.  
345 Cabeça Pescoço. 2012;41(2):70-74.
- 346 29. Maio R, Berto JC, Corrêa CR, Campana AO, Paiva SAR. Estado nutricional e atividade  
347 inflamatória no pré-operatório em pacientes com cânceres da cavidade oral e da orofaringe.  
348 Rev Bras Cancerol. 2009;55(4), 345-353.
- 349 30. Oliveira DR, Carvalho ESC, Campos LC, Leal JA; Sampaio EV; Cassali GD. Avaliação  
350 nutricional de pacientes com câncer de mama atendidas no Serviço de Mastologia do Hospital  
351 das Clínicas, Belo Horizonte (MG), Brasil. Cien Saude Colet. 2014;19(5):1573-1580.
- 352 31. International Agency for Research on Cancer. World Cancer Report. Lião (França):  
353 IARC; 2014.
- 354 32. Rocha NP, Fortes RC. Total lymphocyte count and serum albumin as predictors of  
355 nutritional risk in surgical patients. ABCD, Arq Bras Cir Dig. 2015;28(3):193-196.
- 356 33. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion  
357 is associated with systemic inflammation in obese humans. Diabetes. 2007; 56(4):1010-1013.
- 358 34. Walsh D, Mahmoud F, Barna B. Assessment of nutritional status and prognosis in  
359 advanced cancer: interleukin-6, C-reactive protein, and the prognostic and inflammatory  
360 nutritional index. Support Care Cancer. 2003;11(1):60-62.
- 361 35. Pastore, CA, Orlandi SP, González MC. Association between an inflammatory-nutritional  
362 index and nutritional status in cancer patients. Nutr Hosp. 2013;28(1): 188-193.
- 363 36. Ranzani OT, Zampieri FG, Forte DN, Azevedo LC, Park M. C-reactive protein/albumin  
364 ratio predicts 90-day mortality of septic patients. PloS one. 2013;8(3):e59321.
- 365 37. Babaei Z, Moslemi D, Parsian H, Khafri S, Pouramir M, Mosapour A. Relationship of  
366 obesity with serum concentrations of leptin, CRP and IL-6 in breast cancer survivors. J Egypt  
367 Natl Canc Inst. 2015;27(4):223-229.

**Table 1.** Description of the demographic, clinical, nutritional, and inflammatory parameters as measures of central tendency and dispersion in women after resection of malignant tumors at the Cancer Hospital of Pernambuco – Recife (2015).

Variable	Mean or Median	Standard deviation or Interquartile range
*Age (years)	55.18	± 13.26
**Time since diagnosis (days)	68.00	31.00 – 130.00
**Length of hospital stay (days)	2.00	2.00 – 3.00
*Hemoglobin (g/dL)	13.15	± 1.20
*Hematocrit (%)	39.44	± 3.45
*Leukocytes (mm <sup>3</sup> )	6802.70	± 1929.72
*Urea (mg/dL)	30.89	± 10.14
*Creatinine (mg/dL)	0.71	± 0.12
*BMI <sup>1</sup> (kg/m <sup>2</sup> )	27.83	± 5.17
**%WL <sup>2</sup> (%)	0.60	0.00 – 4.42
*MUAC <sup>3</sup> (cm)	33.07	± 4.95
*TST <sup>4</sup> (mm)	27.44	± 10.02
*MUAMC <sup>5</sup> (cm)	24.45	± 3.00
*WC <sup>6</sup> (cm)	91.11	± 11.12
**PG-SGA <sup>7</sup> (points)	4.00	2.00 – 7.00
*Lymphocytes (mm <sup>3</sup> )	2160.00	± 726.52
**Albumin (g/dL)	3.80	3.60 – 4.00
**Hs-CRP <sup>8</sup> (mg/dL)	2.14	1.25 – 4.28
**CRP-to-Albumin ratio	0.56	0.3233 – 1.1059

\* Variables with normal distribution with measure of central tendency presented as mean, and measure of dispersion presented as standard deviation; \*\* Variables with non-normal distribution with measure of central tendency presented as median, and measure of dispersion presented as interquartile range; <sup>1</sup>Body mass index; <sup>2</sup>Percentage weight loss; <sup>3</sup>Mid-upper arm circumference; <sup>4</sup>Triceps skinfold thickness; <sup>5</sup> Mid-upper arm muscle circumference; <sup>6</sup>Waist circumference; <sup>7</sup>Patient-generated subjective global assessment; <sup>8</sup> High-sensitivity C-reactive protein.

**Table 2.** Demographic and clinical characteristics according to the risk of complications based on the C-reactive protein-to-albumin ratio of women after resection of malignant tumors at the Cancer Hospital of Pernambuco – Recife (2015).

			Risk of complications according to the C-reactive protein-to-albumin ratio						
Variables	Total		At risk			No risk		p*	
	(n	%)	(n	%)	95%CI	(n	%)		95%CI
Education level								0.604	
≤elementary school 1	49	45.8	30	61.2	32.3-56.6	19	38.8	32.7-65.0	
≤elementary school 2	25	23.4	18	72.0	16.8-38.8	07	28.0	8.1-34.1	
High school or above	33	30.8	20	60.6	19.3-41.87	13	39.4	19.6-50.3	
Age group (years)									0.066
20-59	63	58.9	45	71.4	53.6-76.9	18	28.6	30.4-62.6	
≥60	44	41.1	23	52.3	23.1-46.4	21	47.7	37.4-69.6	
Tumor location									0.082
Head and neck / Digestive tract	24	22.9	19	79.2	18.4-40.9	05	20.8	4.9-28.9	
Breast	60	57.1	33	55.0	37.0-61.6	27	45.0	53.9-84.0	
Gynecologic	21	20.0	15	71.4	13.5-34.5	06	28.6	6.6-31.9	
Histopathology									0.320**
Carcinoma	91	89.2	56	61.5	74.8-93.1	35	38.5	80.5-99.1	
Adenocarcinoma	11	10.8	09	81.8	6.9-25.2	02	18.2	0.9-19.5	
Comorbidities									0.560
No comorbidities	53	51.5	31	58.5	35.9-61.2	22	41.5	39.8-71.8	
HBP <sup>2</sup> and/or DM <sup>23</sup>	50	48.5	33	66.0	38.8-64.1	17	34.0	28.2-60.2	
Length of hospital stay									1.000**
≤ 07 days	104	97.2	66	63.5	88.8-99.5	38	36.5	84.9-99.9	
> 07 days	03	2.80	02	66.7	0.5-11.2	01	33.3	0.1-15.1	
Clinical outcome									1.000**
Discharge	105	98.1	67	63.8	91.0-99.9	38	36.2	84.9-99.9	
Death	02	1.9	01	50.0	0.1-9.0	01	50.0	0.1-15.1	

\*Pearson's chi-squared test; \*\*Fisher's exact test; The total number of individuals differs because of the number of respondents. <sup>1</sup>C-reactive protein; <sup>2</sup>High blood pressure; <sup>3</sup> Diabetes Mellitus type 2.

**Table 3.** Anthropometric profile and Patient-Generated Subjective Global Assessment by risk of complications based on the C-reactive protein-to-albumin ratio of women after resection of malignant tumors at the Cancer Hospital of Pernambuco – Recife (2015).

			Risk of complications according to the C-reactive protein-to-albumin ratio						
Variables	Total		At risk			No risk			p*
	(n	% )	(n	%)	95%CI	(n	%)	95%CI	
BMI <sup>2</sup>									0.003
Under- and normal weight	44	41.1	20	45.5	19.3-41.9	24	54.5	44.7-76.2	
Pre-obesity	22	20.6	15	68.2	13.3-34.1	07	31.8	8.1-34.1	
Obesity	41	38.3	33	80.5	36.4-60.9	08	19.5	9.9-36.9	
Severe weight loss									0,704**
No	100	93.5	64	64.0	84.9-98.1	36	36.0	78.0-98.0	
Yes	07	6.5	04	57.1	1.9-15.1	03	42.9	2.0-22.0	
MUAC <sup>3</sup>									0,008
Normal weight	48	44.9	26	54.2	27.0-50.9	22	45.8	39.8-71.8	
Underweight	07	6.5	02	28.6	0.5-11.1	05	71.4	4.8-28.2	
Excess weight	52	48.6	40	76.9	46.2-70.4	12	23.1	17.6-47.7	
TST <sup>4</sup>									0,003
Normal weight	15	14.0	10	66.7	7.7-25.9	05	33.3	4.8-28.2	
Underweight	41	38.3	18	43.9	16.8-38.8	23	56.1	42.2-74.0	
Excess weight	51	47.7	40	78.4	46.2-70.4	11	21.6	15.6-45.1	
MUAMC <sup>5</sup>									0,666**
Normal weight	101	94.4	65	64.4	86.8-98.9	36	35.6	78.0-98.0	
Underweight	06	5.6	03	50.0	1.1-13.2	03	50.0	2.00-22.0	
WC <sup>6</sup>									0,066**
Not very high risk	44	41.1	23	52.3	23.1-46.4	21	47.7	37.4-69.6	
Very high risk	63	58.9	45	71.4	53.6-76.9	18	28.6	30.4-62.6	
PG-SGA <sup>7</sup>									0,524**
Well nourished	71	66.4	47	66.2	56.6-79.5	24	33.8	44.7-76.2	
Risk or malnourished	36	33.6	21	58.3	20.5-43.4	15	41.7	23.8-55.4	

\*Pearson's chi-squared test; \*\* Fisher's exact test; The total number of individuals differs because of the number of respondents. <sup>1</sup>C-reactive protein; <sup>2</sup>Body mass index; <sup>3</sup>Mid-upper arm circumference; <sup>4</sup>Triceps skinfold thickness; <sup>5</sup>Mid-upper arm muscle circumference; <sup>6</sup>Waist circumference; <sup>7</sup>Patient-generated subjective global assessment.



**Table 4.** Laboratory test profile by risk of complications based on the C-reactive protein-to-albumin ratio of women after resection of malignant tumors at the Cancer Hospital of Pernambuco – Recife (2015).

		Risk of complications according to the CRP-to-albumin ratio						
Variables	Total (n    % )	At risk			No risk			p*
		(n    %)	95%CI		(n    %)	95%CI		
Hemoglobin								0.778**
Normal	92    86.0	59    64.1	75.9-93.4		33    35.9	68.8-93.6		
Abnormal	15    14.0	09    60.0	6.6-24.1		06    40.0	6.4-31.2		
Hematocrit								1,000**
Normal	94    89.5	59    62.8	78.8-95.3		35    37.2	74.8-96.7		
Abnormal	11    10.5	07    63.6	4.7-21.2		04    36.4	3.3-25.2		
Leukocytes								1,000**
Normal	97    90.7	62    63.9	81.1-96.4		35    36.1	74.8-96.7		
Abnormal	10    9.3	06    60.0	3.6-18.9		04    40.0	3.3-25.2		
Lymphocytes								0,798
Not depleted	52    49.1	34    65.4	38.4-63.1		18    34.6	30.4-62.6		
Depleted	54    50.9	33    61.1	37.0-61.6		21    38.9	37.4-69.6		
Serum urea								0,684
Normal	87    81.3	54    62.1	67.6-87.9		33    37.9	68.8-93.6		
Abnormal	20    18.7	14    70.0	12.1-32.5		06    30.0	6.4-31.2		
Serum creatinine								0,766**
Normal	92    87.6	58    63.0	75.5-93.3		34    37.0	74.3-96.6		
Abnormal	13    12.4	09    69.2	6.7-24.5		04    30.8	3.4-25.7		
Serum albumin								0,058
Not depleted	84    78.5	49    58.3	59.7-81.9		35    41.7	74.8-96.7		
Depleted	23    21.5	19    82.6	18.1-40.3		04    17.4	3.3-25.2		

Obs.: abnormal means the level is either above or below the normal range. \*Pearson's chi-squared test; \*\*Fisher's exact test; The total number of individuals differs because of the number of respondents. <sup>1</sup>C-reactive protein.

**Table 5.** Nutritional and inflammatory indicators' correlation with length of hospital stay (LOHS), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), and CRP-to-albumin ratio in women after resection of malignant tumors at the Cancer Hospital of Pernambuco – Recife (2015).

Variable	LOHS <sup>1</sup> r*	p-value	Hs- CRP <sup>2</sup> r*	p-value	CRP-to- albumin ratio r*	p-value
<b>BMI<sup>3</sup></b>	-0.046	0.635	<b>0.439</b>	<b>0.000</b>	<b>0.425</b>	<b>0.000</b>
<b>%WL<sup>4</sup></b>	0.176	0.070	-0.033	0.734	-0.022	0.821
<b>MUAC<sup>5</sup></b>	0.022	0.825	<b>-0.408</b>	<b>0.000</b>	<b>0.379</b>	<b>0.000</b>
<b>TST<sup>6</sup></b>	-0.100	0.305	<b>0.447</b>	<b>0.000</b>	<b>0.411</b>	<b>0.000</b>
<b>MUAMC<sup>7</sup></b>	<b>0.193</b>	<b>0.047</b>	<b>0.216</b>	<b>0.025</b>	<b>0.214</b>	<b>0.027</b>
<b>WC<sup>8</sup></b>	0.105	0.281	<b>0.384</b>	<b>0.000</b>	<b>0.357</b>	<b>0.000</b>
<b>PG-SGA<sup>9</sup></b>	<b>0.204</b>	<b>0.035</b>	-0.058	0.556	-0.045	0.645
<b>Hemoglobin</b>	-0.095	0.332	-0.050	0.608	-0.062	0.526
<b>Hematocrit</b>	-0.021	0.833	0.023	0.815	0.011	0.915
<b>Lymphocytes</b>	<b>-0.194</b>	<b>0.047</b>	0.012	0.899	0.012	0.899
<b>Albumin</b>	-0.122	0.212	<b>-0.229</b>	<b>0.017</b>	-	-
<b>Hs-CRP</b>	0.156	0.107	-	-	-	-
<b>CRP-to- albumin ratio</b>	0.160	0.099	-	-	-	-

<sup>1</sup> Length of hospital stay; <sup>2</sup> High-sensitivity C-reactive protein; <sup>3</sup> Body mass index; <sup>4</sup> Percentage weight loss; <sup>5</sup> Mid-upper arm circumference; <sup>6</sup> Triceps skinfold thickness; <sup>7</sup> Mid-upper arm muscle circumference; <sup>8</sup> Waist circumference; <sup>9</sup> Patient-generated subjective global assessment; \* Spearman's correlation.

# **CAPÍTULO IV**

# **CONCLUSÕES**

## 1 CONCLUSÕES

Neste estudo com pacientes oncológicos pré-cirúrgicos foi observada alta prevalência de inflamação pela PCR US e de alteração do estado nutricional por meio da avaliação antropométrica, bioquímica e subjetiva. Na população estudada houve baixa prevalência de complicação e mortalidade no período pós-operatório.

A amostra era predominantemente de indivíduos com baixa escolaridade e equitativa com relação a faixa etária. O câncer de mama foi o mais predominante, ocorrendo principalmente o carcinoma.

Detectou-se elevada prevalência de excesso de peso e obesidade abdominal. Os pacientes apresentaram elevada prevalência de imunodeficiência pela CTL mais de um quarto da população apresentava hipoalbuminemia. A ferramenta que detectou maior prevalência de déficit nutricional foi a CTL, em segundo lugar a PCT e em terceiro a ASG-PPP.

O excesso de peso e o excesso de tecido adiposo associaram-se com o risco de complicações avaliado pela relação PCR/albumina. Os parâmetros laboratoriais não apresentaram associação com o risco de complicações avaliado pela relação PCR/albumina.

O tempo de internamento apresentou correlação positiva com a CMB e ASG-PPP e negativa com os linfócitos. Os resultados encontrados com a CMB devem ser reanalisados em outros estudos, uma vez que nesse estudo a prevalência de desnutrição por esse parâmetro foi muito baixa e pode ter influenciado os resultados.

A PCR US correlacionou-se positivamente com o IMC, PCT, CMB e CC demonstrando que os pacientes com excesso de peso estavam mais inflamados; e negativamente com a CB e albumina sérica, resultado esperado visto que a PCR é uma proteína positiva de fase aguda e a albumina negativa.

O risco de complicações avaliado pela relação PCR/albumina correlacionou-se positivamente com o IMC, CB, PCT, CMB e CC, demonstrando que os indivíduos com excesso de peso apresentaram maior risco de complicações.

# APÊNDICES

### Apêndice A – Formulário de Acompanhamento

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Questionário nº \_\_\_\_ Número do prontuário \_\_\_\_

Paciente: \_\_\_\_\_ Leito \_\_\_\_\_

Grau de instrução: \_\_\_\_\_

Data nascimento \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_

Data de admissão: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Data da cirurgia: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Alta ( ) Óbito ( ) Transferência ( )

Número de dias de internamento \_\_\_\_\_

Local da neoplasia:
Histopatológico:
Cirurgia realizada:
Tempo de diagnóstico da neoplasia:
Patologias associadas:
Comorbidades:

Resultado da ASG-PPP: \_\_\_\_\_

P atual \_\_\_\_ P habitual \_\_\_\_ Altura \_\_\_\_  $A^2$  \_\_\_\_ IMC \_\_\_\_ %PP \_\_\_\_

PCT<sub>1</sub> \_\_\_\_ CB \_\_\_\_ Média da PCT: \_\_\_\_

PCT<sub>2</sub> \_\_\_\_ CMB \_\_\_\_ CC \_\_\_\_

PCT<sub>3</sub> \_\_\_\_

Hb \_\_\_\_ Htco \_\_\_\_ Leucócitos Totais \_\_\_\_ Linfócitos Totais \_\_\_\_

Presença de desvio à esquerda \_\_\_\_ PCR US \_\_\_\_ Albumina \_\_\_\_

Interpretação do hemograma \_\_\_\_\_

Complicações pós-operatórias:

Infecção ( ) Sim ( ) Não

Deiscência de anastomose ( ) Sim ( ) Não

Outras: \_\_\_\_\_

## **Apêndice B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

### **SOCIEDADE PERNAMBUCANA DE COMBATE AO CÂNCER**

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

Você está sendo convidado(a) para participar como voluntário(a), em uma pesquisa. Após ser esclarecido(a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa você não será penalizado(a) de forma alguma. Em caso de dúvida você pode procurar o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Câncer de Pernambuco (HCP) localizado na Avenida Cruz Cabugá, 1597 Santo Amaro - Recife/PE CEP: 50040-000 ou contatá-lo pelo telefone (81) 32178197.

#### **INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:**

**Título do projeto: ESTADO NUTRICIONAL E INFLAMATÓRIO NO PRÉ-OPERATÓRIO E SUA INFLUÊNCIA SOBRE A EVOLUÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES CIRÚRGICOS ONCOLÓGICOS.**

**Pesquisador responsável:** Nutricionista Palena Cabral da Silva.

**Endereço e telefone para contato:** Rua Professor Moraes Rego, s/n - Prédio das Pós-Graduações do CCS - 2º Andar, Cidade Universitária. CEP: 50670-420 - Recife-PE, Fone 81 2126-8517 – Se precisar pode ligar a cobrar para o número 9970.2188.

**Pesquisadores participantes:** Nutricionista Palena Cabral da Silva. Fone: (81) 99702188.

Médico Infectologista Paulo Sérgio Ramos de Araújo. Fone: (81) 99726433.

Nutricionista Poliana Coelho Cabral. Fone: (81) 92729094

1. O estudo tem como objetivo avaliar o estado nutricional e inflamatório no pré-operatório e sua influência sobre o desenvolvimento de complicações, tempo de internação e desfecho clínico de pacientes cirúrgicos oncológicos.
2. Serão coletadas algumas medidas do corpo: peso, altura, circunferência do braço e prega cutânea tricipital; dados clínicos: diagnóstico, tempo do diagnóstico, se há presença de infecção, cirurgia realizada, complicações pós-cirúrgicas (se houver) e tempo de internação; e será coletada amostra de sangue para exame.
3. Serão dadas respostas a perguntas ou esclarecimentos a qualquer dúvida relacionada com os objetivos da pesquisa.
4. Quanto aos benefícios individuais, o participante receberá orientação nutricional adequada ou será encaminhado para atendimento em um ambulatório de nutrição caso seja diagnosticado qualquer distúrbio nutricional.
5. Os resultados gerados nesse estudo servirão de base para o conhecimento do impacto da inflamação em complicações cirúrgicas em pacientes com câncer, visando o planejamento do tratamento nutricional baseado também nesse fator.
6. O risco que pode existir é o do constrangimento em relação a qualquer pergunta do questionário, ficando o participante livre para responder ou não e a possibilidade de hematoma (dor e arroxeados) no momento da coleta de sangue, porém esta será realizada pela equipe do laboratório do Hospital de Câncer de Pernambuco, todos preparados para agir no caso de alguma intercorrência. Além disso, toda entrevista e coleta de dados serão realizadas em ambiente fechado, com o objetivo de manter a privacidade ao máximo.
7. Será garantido total sigilo para todas as informações coletadas.

8. O participante pode se recusar a participar em qualquer momento da pesquisa, inclusive após ter assinado esse termo de consentimento livre e esclarecido.

Nome e assinatura do pesquisador: \_\_\_\_\_

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO: Eu, \_\_\_\_\_, RG/CPF: \_\_\_\_\_ abaixo assinado, concordo em participar do estudo “Estado nutricional e inflamatório no pré-operatório e sua influência sobre a evolução clínica de pacientes cirúrgicos oncológicos”. Fui devidamente informado e esclarecido pela pesquisadora Palena Cabral da Silva sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade.

Local e data: \_\_\_\_\_

Nome e assinatura: \_\_\_\_\_

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar:

Testemunha 1: Nome: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Testemunha 2: Nome: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Observações complementares:




**ANEXOS**

## Anexo A – Comprovante de Submissão do Artigo Original ao Periódico *European Journal of Clinical Nutrition*

European Journal of Clinical Nutrition

[http://mts-ejcn.nature.com/cgi-bin/main.plex?form\\_type=apprv\\_ms&j...](http://mts-ejcn.nature.com/cgi-bin/main.plex?form_type=apprv_ms&j...)

 manuscript tracking system



tracking system home | author instructions | reviewer instructions |  help | tips | logout | journal home

Manuscript Approved (2016EJCN0168).

Home Page for Prof Palena Cabral da Silva

Author Tasks

[Author Instructions](#)

[Submit Manuscript](#)

 [Live Manuscripts \(1\)](#)

General Tasks

[Modify Unavailability Dates](#)

[Modify My NPG Account](#) [Click here to view your submitted manuscripts, article download statistics and your refereeing activity](#)

[Logout](#)

---



tracking system home | author instructions | reviewer instructions | help | tips | logout | journal home | terms of use



[tracking system home](#) | 
 [author instructions](#) | 
 [reviewer instructions](#) | 
 [help](#) | 
 [tips](#) | 
 [logout](#) | 
 [journal home](#)

<b>Manuscript #</b>	2016EJCN0168
<b>Current Revision #</b>	0
<b>Submission Date</b>	19th Feb 16
<b>Current Stage</b>	Initial QC Started
<b>Title</b>	Nutritional and inflammatory factors related to the risk of complications in women before cancer surgery.
<b>Running Title</b>	Nutritional status and inflammation in oncology.
<b>Manuscript Type</b>	Original Article
<b>Special Issue</b>	N/A
<b>Category</b>	Protein, malnutrition and wasting diseases
<b>Word Count</b>	2607
<b>Corresponding Author</b>	Prof. Palena Silva (Federal University of Pernambuco)
<b>Contributing Authors</b>	Prof. Maria Goretti de Araújo Burgos , Prof. Poliana Cabral , Prof. Paulo Sérgio de Araújo
<b>Abstract</b>	<p>Introduction/Objectives: The occurrence of inflammation and changes in the nutritional status of cancer patients is high. The objective of this study was to assess whether nutritional and inflammatory factors are associated with the risk of complications in women submitted to cancer surgery.</p> <p>Subjects/Methods: A total of 107 female adults and older adults waiting for malignant tumor resection were studied. Nutritional status was assessed by anthropometry, Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA), and laboratory tests. Inflammatory status was determined by serum high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), and the risk of developing complications, by the CRP-to-albumin ratio.</p> <p>Results: Sixty-eight (63.6%) women were at risk of complications according to their CRP-to-albumin ratio. High body mass index (BMI), mid-upper arm circumference (MUAC), and triceps skinfold thickness (TST) were associated with the risk of complications (p 0.003; 0.008; and 0.003, respectively). The CRP-to-albumin ratio was positively correlated with BMI, MUAC, TST, mid-upper arm muscle circumference (MUAMC), and waist circumference (WC) (p 0.000; 0.000; 0.000; 0.027; and 0.000, respectively). A similar result was found for hs-CRP, except for MUAC, which was negatively correlated with hs-CRP (p 0.000). Length of hospital stay correlated positively with MUAMC and PG-SGA, and negatively with total lymphocyte count (p 0.047; 0.035; and 0.047, respectively).</p> <p>Conclusions: The prevalences of excess weight and abdominal obesity were high. Patients with excess weight were at higher risk of complications, and the risk of inflammation increased with percentage of body fat. Malnourished individuals had longer hospital stays.</p>
<b>Section Editor</b>	Not Assigned
<b>Techniques</b>	Not Applicable;
<b>Subject Terms</b>	Health sciences/Health care/Nutrition Health sciences/Diseases/Cancer/Cancer metabolism
<b>Conflict of Interest Statement</b>	There is <b>NO</b> conflict of interest to disclose.
<b>Clinical Trial</b>	No
<b>Applicable Funding Source</b>	No Applicable Funding
<b>Databank Requirements</b>	I have no data to deposit in a repository

#### Manuscript Items

1. Author Cover Letter [PDF \(708KB\)](#)
2. Merged File containing manuscript text and 5 Table files. [PDF \(278KB\)](#)
  - a. Article File [PDF \(124KB\)](#)
  - b. Table 1 [PDF \(24KB\)](#)
  - c. Table 2 [PDF \(73KB\)](#)
  - d. Table 3 [PDF \(26KB\)](#)
  - e. Table 4 [PDF \(27KB\)](#)
  - f. Table 5 [PDF \(25KB\)](#)
3. Related Manuscript File [PDF \(21KB\)](#)

**More Manuscript Info and Tools**[Send Manuscript Correspondence](#)[Check Status](#)[tracking system home](#) | [author instructions](#) | [reviewer instructions](#) | [help](#) | [tips](#) | [logout](#) | [journal home](#) | [terms of use](#)

## Anexo B – Regras de Submissão de Artigo para o *European Journal of Clinical Nutrition*



<a href="#">About the Journal</a> .....	1	<a href="#">Post-Acceptance</a> .....	5
<a href="#">Article Type Specifications</a> .....	2	<a href="#">Costs</a> .....	7
<a href="#">Preparation of Articles</a> .....	3	<a href="#">Editorial Policies</a> .....	7
<a href="#">How to Submit</a> .....	5	<a href="#">Further Information</a> .....	11

### ABOUT THE JOURNAL

#### Aims and Scope

The *European Journal of Clinical Nutrition* is an international, peer-reviewed journal covering all aspects of human and clinical nutrition. The journal welcomes original research, reviews, clinical case reports and short communications based on clinical, metabolic and epidemiological studies that describe methodologies, mechanisms, associations and benefits of nutritional interventions for clinical disease and health promotion. Topics of interest include but are not limited to:

- Food and health (including functional foods and consumer protection)
- Interventions and public health nutrition
- Nutrition epidemiology
- Maternal and pediatric nutrition
- Nutrigenomics and molecular nutrition
- Body composition, energy expenditure and physical activity
- Carbohydrates, glycemic index and diabetes mellitus
- Lipids and cardiovascular/metabolic health
- Protein, malnutrition and wasting diseases
- Enteral and parenteral nutrition
- Vitamins and plant food
- Minerals, trace elements and bone health

#### Editorial Note

Manuscripts based on animal nutrition and in vitro studies will not be considered. Papers reporting validation of generally accepted methodologies in specific population groups and prevalence or incidence data on nutritional problems from countries have very low priority. When validation studies and prevalence or incidence data specific to countries are submitted for publication to *EJCN*, they will be processed only if they are submitted as a short

communication with the clear understanding that supplementary data will be made available by the authors to anyone interested in compiling regional or global comparisons.

#### Journal Details

##### Editor-in-Chief:

Manfred J Muller  
Department of Human Nutrition and Food Science, Christian-Albrechts-University of Kiel, Germany  
[mmueller@nutrfoodsc.uni-kiel.de](mailto:mmueller@nutrfoodsc.uni-kiel.de)

##### Editorial office:

Nature Publishing Group, The Macmillan Building, 4 Crinan Street, London UK  
[ejcn@nature.com](mailto:ejcn@nature.com)

**Impact factor:** 2.709 (2014 *Journal Citation Reports*, Thomson Reuters, 2015)

**Frequency:** 12 issues a year

##### Abstracted in:

Current Contents  
Current Contents Clinical Medicine  
Current Contents Life Sciences  
EMBASE/Excerpta Medica  
Elsevier BIOBASE/Current Awareness in Biological Sciences  
MEDLINE/Index Medicus  
Science Citation Index  
BIOSIS  
CAB Abstracts  
CAB Health and Nutrition Newsletter

## ARTICLE TYPE SPECIFICATIONS

ARTICLE DESCRIPTION	ABSTRACT AND KEYWORDS	WORD LIMIT	TABLES/ FIGURES	REFERENCES
<b>Original Articles</b> (Please see 'Preparation of Original Articles' below for further details) These are reports of current basic or clinical research. <i>EJCN</i> strongly encourages authors adhere to the reporting guidelines relevant to their specific research design. Any clinical trials submitted to <i>EJCN</i> must adhere to the registration requirements listed in the <a href="#">Editorial Policies</a> .	Structured abstract: • Background/ Objectives • Subjects/ Methods • Results • Conclusions	Abstract: 250 words  Article: 3,000 words max excluding abstract, references, figures and tables.	Max of 6	Max of 50. Please use as recent as possible.
<b>Clinical Case Reports</b> These fall short of the criteria for full Original Articles (e.g. preliminary experiments limited by sample size or duration, or novel hypotheses). Apart from including an abstract, there is no strict obligation to divide the text into sections but structuring according to case history, major findings, discussion and conclusions (i.e. what can we learn from this case?) is recommended.	Unstructured abstract	Abstract: 150 words  Article: 1,000 words max excluding abstract, references, figures and tables.	Max of 2	Max of 10
<b>Short Communications</b> These are studies that fall short of the criteria for full Original Articles (e.g. preliminary experiments limited by sample size or duration, or novel hypotheses). Apart from including an abstract, there is no obligation to divide the text into sections.	Unstructured abstract	Abstract: 150 words  Article: 1,000 words max excluding abstract, references, figures and tables.	Max of 2	Max of 10
<b>Reviews</b> Reviews are comprehensive analyses of specific topics that are solicited by the Editor. Proposals for reviews may be submitted by sending a covering letter and abstract to the Editor for consideration. PLEASE NOTE: All reviews should include search criteria and selection criteria in a Methods Section, along with the total number of articles identified and the total number selected for inclusion in the review. All invited reviews will undergo peer review prior to acceptance.	Unstructured abstract	Abstract: 250 words  Article: 5,000 words max excluding abstract, references, figures and tables.	Max of 8	Max of 100
<b>Mini-reviews</b> Mini-Reviews should focus on a clearly defined topic of current interest, and describe recent developments in the field	Unstructured abstract	Abstract: 200 words  Article: 3,000 words max excluding abstract, references, figures and tables.	Max of 6	Max of 50
<b>Perspectives</b> Perspectives are a hybrid between a commentary and a review, providing an opinion-driven perspective on a particular research topic or field of interest to the <i>EJCN</i> readership. Authors should present a (provocative) view that can be supported by data and literature with the goal of sparking debate and stimulating future research avenues.	No abstract required	2,000 words max excluding, references, figures and tables.	Max of 4	Max of 25
<b>Letters to the Editor</b> Letters to the Editor will be considered for publication, subject to editing. Letters must contain information critical to a certain area or must be referencing data recently published in <i>EJCN</i> . A Letter must reference the original source but can use an arbitrary title.	No abstract required.	1,000 words max excluding, references, figures and tables.	Max of 2	Max of 10, not including reference to the original article, if it is an <i>EJCN</i> article.

<b>Editorials (by Editor invitation only)</b> Proposals for Editorials may be submitted; however, authors should only send an outline of the proposed paper for initial consideration.	No abstract required.	1,000 words	Max of 2	Max of 5
<b>Commentaries</b> Commentaries discuss a paper published in a specific issue and should set the problems addressed by the paper in the wider context of the field.	No abstract required.	1,000 words	Max of 1	Max of 10

## PREPARATION OF ARTICLES

Please note that original articles must contain the following components. Please see below for further details.

- Cover letter
- Title page (excluding acknowledgements)
- Abstract
- Introduction
- Materials (or Subjects) and Methods
- Results
- Discussion
- Acknowledgements
- Conflict of Interest
- References
- Figure legends
- Tables
- Figures

Reports of clinical trials must adhere to the registration and reporting requirements listed in the [Editorial Policies](#).

**Cover Letter:** The uploaded covering letter must state the material is original research, has not been previously published and has not been submitted for publication elsewhere while under consideration. If the manuscript has been previously considered for publication in another journal, please include the previous reviewer comments, to help expedite the decision by the Editorial team. Add note about including conflict of interest statement.

**Title Page:** The title page should bear the title of the paper, the full names of all the authors and their affiliations, together with the name, full postal address, telephone and fax numbers and e-mail address of the author to whom correspondence and offprint requests are to be sent (this information is also asked for on the electronic submission form). The title page must also contain a Conflict of Interest statement (see [Editorial Policy](#) section).

- The title should be brief, informative, of 150 characters or less and should not make a statement or conclusion.
- The running title should consist of no more than 50 letters and spaces. It should be as brief as possible, convey the essential message of the paper and contain no abbreviations.
- Authors should disclose the sources of any support for the work, received in the form of grants and/or equipment and drugs.
- If authors regard it as essential to indicate that two or more co-authors are equal in status, they may be identified by an asterisk symbol with the caption 'These authors contributed equally to this work' immediately under the address list.

**Abstract:** Original Articles must be prepared with a structured abstract designed to summarise the essential features of the paper in a logical and concise sequence under the following mandatory headings:

- **Background/Objectives:** What was the main question or hypothesis tested?
- **Subjects/Methods:** How many subjects were recruited, how many dropped out? Was the study randomised, case-controlled etc? Interventions/methods used and duration of administration.
- **Results:** Indicate 95% confidence intervals and exact *P* value for effects.
- **Conclusions:** Answer (significant or not) to main question.

**Materials/Subjects and Methods:** This section should contain sufficient detail, so that all experimental procedures can be reproduced, and include references. Methods, however, that have been published in detail elsewhere should not be described in detail. Authors should provide the name of the manufacturer and their location for any specifically named medical equipment and instruments, and all drugs should be identified by their pharmaceutical names, and by their trade name if relevant.

**Results and Discussion:** The Results section should briefly present the experimental data in text, tables or figures. Tables and figures should not be described extensively in the text, either. The discussion should focus on the interpretation and the significance of the findings with concise objective comments that describe their relation to other work in the area. It should not repeat information in the results. The final paragraph should highlight the main conclusion(s), and provide some indication of the direction future research should take.

**Acknowledgements:** These should be brief, and should include sources of support including sponsorship (e.g. university, charity, commercial organisation) and sources of material (e.g. novel drugs) not available commercially.

**Conflict of Interest:** Authors must declare whether or not there are any competing financial interests in relation to the work described. This information must be included at this stage and will be published as part of the paper. Conflict of interest should be noted in the cover letter and also on the title page. Please see the Conflict of Interest documentation in the [Editorial Policy](#) section for detailed information.

**References:** Only papers directly related to the article should be cited. Exhaustive lists should be avoided. References should follow the Vancouver format. In the text they should appear as numbers starting at one and at the end of the paper they should be listed (double-spaced) in numerical order corresponding to the order of citation in the text. Where a reference is to appear next to a number in the text, for example following an equation, chemical formula or biological acronym, citations should be written as (ref. X) and not as superscript.

Example. "detectable levels of endogenous Bcl-2 (ref. 3), as confirmed by western blot"



All authors should be listed for papers with up to six authors; for papers with more than six authors, the first six only should be listed, followed by *et al.* Abbreviations for titles of medical periodicals should conform to those used in the latest edition of Index Medicus. The first and last page numbers for each reference should be provided. Abstracts and letters must be identified as such. Papers in press may be included in the list of references.

Personal communications must be allocated a number and included in the list of references in the usual way or simply referred to in the text; the authors may choose which method to use. In either case authors must obtain permission from the individual concerned to quote his/her unpublished work.

#### Examples:

*Journal article, up to six authors:*

Belkaid Y, Rouse BT. Natural regulatory T cells in infectious disease. *Nat Immunol* 2005; 6: 353–360.

*Journal article, e-pub ahead of print:*

Bonin M, Pursche S, Bergeman T, Leopold T, Illmer T, Ehninger G *et al.* F-ara-A pharmacokinetics during reduced-intensity conditioning therapy with fludarabine and busulfan. *Bone Marrow Transplant* 2007; e-pub ahead of print 8 January 2007; doi:10.1038/sj.bmt.1705565

*Journal article, in press:*

Gallardo RL, Juneja HS, Gardner FH. Normal human marrow stromal cells induce clonal growth of human malignant T-lymphoblasts. *Int J Cell Cloning* (in press).

*Complete book:*

Atkinson K, Champlin R, Ritz J, Fibbe W, Ljungman P, Brenner MK (eds). *Clinical Bone Marrow and Blood Stem Cell Transplantation*, 3rd edn. Cambridge University Press: Cambridge, UK, 2004.

*Chapter in book:*

Coccia PF. Hematopoietic cell transplantation for osteopetrosis. In: Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR (eds). *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*, 3rd edn. Blackwell Publishing Ltd: Malden, MA, USA, 2004, pp 1443–1454.

*Abstract:*

Syrjala KL, Abrams JR, Storer B, Heiman JR. Prospective risk factors for five-year sexuality late effects in men and women after haematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37(Suppl 1): S4 (abstract 107).

*Correspondence:*

Caocci G, Pisu S. Overcoming scientific barriers and human prudence [letter]. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38: 829–830.

**Figure Legends:** These should be brief, specific and appear on a separate manuscript page after the References section.

**Tables:** Tables should only be used to present essential data; they should not duplicate what is written in the text. **It is imperative that any tables used are editable**, ideally presented in Excel. Each must be uploaded as a separate workbook with a title or caption and be clearly labelled, sequentially. Please make sure each table is cited within the text and in the correct order, e.g. (Table 3). Please save the files with extensions .xls / .xlsx / .ods / or .doc or .docx. Please ensure that you provide a 'flat' file, with single values

in each cell with no macros or links to other workbooks or worksheets and no calculations or functions.

**Figures:** Figures and images should be labelled sequentially and cited in the text. Figures should not be embedded within the text but rather uploaded as separate files. Detailed guidelines for submitting artwork can be found by downloading our [Artwork Guidelines](#). The use of three-dimensional histograms is strongly discouraged when the addition of the third dimension gives no extra information.

**Reuse of Display Items:** See the [Editorial Policy](#) section for information on using previously published tables or figures.

**Supplementary Information:** Supplementary information (SI) is peer-reviewed material directly relevant to the conclusion of an article that cannot be included in the printed version owing to space or format constraints. The article must be complete and self-explanatory without the SI, which is posted on the journal's website and linked to the article. SI may consist of data files, graphics, movies or extensive tables. Please see our [Artwork Guidelines](#) for information on accepted file types.

Authors should submit supplementary information files in the FINAL format as they are not edited, typeset or changed, and will appear online exactly as submitted. When submitting SI, authors are required to:

- Include a text summary (no more than 50 words) to describe the contents of each file.
- Identify the types of files (file formats) submitted.
- Include the text "Supplementary information is available at (journal name)'s website" at the end of the article and before the references.

**Availability of Data and Materials:** Please see our [Editorial Policies](#) for information regarding data, protocols, sequences, or structures.

**Subject Ontology:** Choosing the most relevant and specific subject terms from our subject ontology will ensure that your article will be more discoverable and will appear on appropriate subject specific pages on nature.com, in addition to the journal's own pages. Your article should be indexed with at least one, and up to four unique subject terms that describe the key subjects and concepts in your manuscript. Click [here](#) for help with this.

#### House Style

- Text should be double spaced with a wide margin.
- All pages and lines are to be numbered. To add page numbers in MS Word, go to Insert then Page Numbers. To add line numbers go to File, Page Setup, then click the Layout tab. In the Apply to box, select Whole document, click Line Numbers then select the Add line numbering check box, followed by Continuous.
- Do not make rules thinner than 1pt (0.36mm).
- Use a coarse hatching pattern rather than shading for tints in graphs.
- Colour should be distinct when being used as an identifying tool.
- Spaces, not commas should be used to separate thousands.
- At first mention of a manufacturer, the town (and state if USA) and country should be provided.



- Statistical methods: For normally distributed data, mean (SD) is the preferred summary statistic. Relative risks should be expressed as odds ratios with 95% confidence interval. To compare two methods for measuring a variable the method of Bland & Altman (1986, *Lancet* 1, 307–310) should be used; for this, calculation of P only is not appropriate.
- Units: Use metric units (SI units) as fully as possible. Preferably give measurements of energy in kilojoules or Megajoules with kilocalories in parentheses (1 kcal = 4.186 kJ). Use % throughout.
- Abbreviations: On first using an abbreviation place it in parentheses after the full item. Very common abbreviations such as FFA, RNA, need not be defined. Note these abbreviations: gram g; litre l; milligram mg; kilogram kg; kilojoule kJ; megajoule MJ; weight wt; seconds s; minutes min; hours h. Do not add s for plural units.

### Language Editing

Authors who are not native speakers of English sometimes receive negative comments from referees or editors about the language and

grammar usage in their manuscripts, which can contribute to a paper being rejected. To reduce the possibility of such problems, we strongly encourage such authors to take at least one of the following steps:

- Have your manuscript reviewed for clarity by a colleague whose native language is English.
- Review the tips for technical writing here: [http://www.nature.com/authors/author\\_resources/how\\_write.html](http://www.nature.com/authors/author_resources/how_write.html).
- Use an English language editing service such as [Nature Publishing Group Language Editing](#). An editor will improve the English to ensure that your meaning is clear and to identify problems that require your review.

Please note that the use of a language editing service is at the author's own expense and does not guarantee that the article will be selected for peer review or accepted.

## HOW TO SUBMIT

### Pre-submission Enquiries

Pre-submission enquiries should be sent to the editorial office: e-mail [ejcn@nature.com](mailto:ejcn@nature.com).

### Online Submission

We only accept manuscript submission via our [online manuscript submission system](#). Before submitting a manuscript, authors are encouraged to consult both our [Editorial Policies](#) and the [Submission Instructions](#) for our online manuscript submission system. If you have not already done so, please [register for an account](#) with our online manuscript system. You will be able to monitor the status of your manuscript online throughout the editorial process.

### Submission of Revisions

Authors submitting a revised manuscript after review are asked to include the following:

- (1) A rebuttal letter, indicating point-by-point how you have addressed the comments raised by the reviewers. If you disagree with any of the points raised, please provide adequate justification in your letter.
- (2) A marked-up version of the manuscript that highlights changes made in response to the reviewers' comments in order to aid the Editors and reviewers.
- (3) A 'clean' (non-highlighted) version of the manuscript.

## POST-ACCEPTANCE

Once a manuscript is accepted, the corresponding author must complete and sign a Licence to Publish form on behalf of all authors and return it to the editorial office. Failure to promptly return the form will result in delay of publication.

Nature Publishing Group does not require authors of original research papers to assign copyright of their published contributions. Authors grant NPG an exclusive licence to publish, in return for which they can re-use their papers in their future printed work. NPG's [author licence page](#) provides details of the policy.

### Standard Publication

Manuscripts published under the standard method of publication will be behind a paywall, requiring readers to pay to view the article, either via their institutional or personal subscription or on a pay-per-view basis. Please click here for a copy of the standard [Licence to Publish](#) form.

Government employees from the United States, Canada and the UK are required to sign and submit the relevant form below:

- [US Government Employee Licence to Publish form](#)
- [Canadian Government Employee Licence to Publish form](#)

- [UK Government Employee Licence to Publish form](#)

### Open Access Publication

Authors can indicate during submission whether they wish to pay an article processing charge (detailed in the [Costs](#) section) for their article to be published open access. Publishing open access will mean the paper is freely accessible online immediately upon publication. By paying this charge authors are also permitted to post the final, published PDF of their article on a website, institutional repository or other free public server, immediately on publication.

Authors wishing to publish open access must complete an [Open Access Licence to Publish](#) and a [Payment form](#).

Government employees from the United States, Canada and the UK who wish to publish open access are required to sign and submit the relevant government open access licence form below:

- [US Government Employee Open Access Licence to Publish form](#)
- [Canadian Government Employee Open Access Licence to Publish form](#)
- [UK Government Employee Open Access Licence to Publish form](#)

Open Access articles can be published under one of three Creative Commons licences, at the free choice of the authors. Authors should note that some funders require papers to be published under a specific licence and so should check the funder mandate to ensure compliance:

1. Under the **Creative Commons Attribution-Noncommercial-Share Alike 4.0 International Licence** (CC BY-NC-SA), users are free to share (copy, distribute and transmit) and remix (adapt) the contribution under the following conditions ([read full legal code](#)):

- Attribution: Users must attribute the contribution in the manner specified by the author or licensor (but not in any way that suggests that they or their use of the contribution is endorsed by the author or licensor).
- Noncommercial: Users may not use this work for commercial purposes.
- Share Alike: If users alter, transform, or build upon this work, they may distribute the resulting work only under the same or similar licence to this one.

2. Under the **Creative Commons Attribution-Noncommercial-No Derivative Works 4.0 International Licence** (CC BY-NC-ND), users are free to share (copy, distribute and transmit) the contribution under the following conditions ([read full legal code](#)):

- Attribution: Users must attribute the contribution in the manner specified by the author or licensor (but not in any way that suggests that they or their use of the contribution is endorsed by the author or licensor).
- Non-commercial: Users may not use this contribution for commercial purposes.
- No derivative works: Users may not alter, transform, or build upon this work.

3. Under the **Creative Commons Attribution 4.0 International Licence**, users are free to share (copy, distribute and transmit) and remix (adapt) the contribution, even commercially, under the following conditions ([read full legal code](#)):

- Attribution: Users must attribute the contribution in the manner specified by the author or licensor (but not in any way that suggests that they or their use of the contribution is endorsed by the author or licensor)

**NOTE:** Papers published under this licence are charged a higher article processing charge as this licence grants greater end user rights, including commercial reuse of the work. For more information on this licence please see the [press release](#).

Visit Nature Publishing Group's [open access funding page](#) for information about research funders and institutions that provide funding for open access.

NPG also offers an APC support service to make it easier for NPG authors to discover and apply for open access funding. For advice on what funding is available to you and help in approaching funders and institutions, please contact us at [openaccess@nature.com](mailto:openaccess@nature.com).

For more information about NPG's open access publishing options and policies, please see our open access homepage

With regards to payment, usual credit terms are 30 days from receipt of invoice. Failure to pay your invoice within the stated credit term may result in the Open Access status of the paper being rescinded, with the paper being placed behind the paywall.

You may also be subject to such penalties as restrictions on your ability to publish with Nature Publishing Group in the future, involvement of a third party debt collection agency and legal proceedings.

For further information on Open Access please see the [FAQs](#) page. Please note that editors and reviewers will be blind to your choice to ensure an impartial decision on your paper.

### Open Access Waiver

Please note that Harvard University FAS, MIT, Princeton, UCSF, University of Hawaii at Manoa, California Institute of Technology (Caltech) and the Georgia Institute of Technology have enacted Open Access policies that conflict with our own. If any corresponding or contributing authors are from these institutions, you will need to provide a waiver from the institution of every affected author, which can be obtained from the institution. This waiver should be submitted at the same time as the Open Access Licence to Publish form.

### Manuscript Deposition Service

Nature Publishing Group (NPG) offers a free Manuscript Deposition Service to authors of original research articles in order to help authors fulfil funder and institutional mandates. The corresponding author must opt in to this service during submission. NPG's Manuscript Deposition Service enables authors who have received funding to meet the open access or public access policies of all of the participating funders, making it simple and free for researchers to comply. The accepted version of the manuscript is made publicly accessible six months after print publication and links back to the journal's website. For further information, please see [here](#).

### Self-Archiving

Authors are also encouraged to submit their version of the accepted, peer-reviewed manuscript to their funding body's archive for public release six months after print publication. In addition, authors are encouraged to archive their version of the manuscript in their institution's repositories (as well as on their personal web sites), also six months after the original publication. Authors should cite the publication reference and DOI number on any deposited version, and provide a link from it to the published article on the NPG website.

This policy complements the policies of the US National Institutes of Health, the Wellcome Trust and other research funding bodies around the world. NPG recognises the efforts of funding bodies to increase access of the research they fund, and strongly encourages authors to participate in such efforts.

### Proofs

The corresponding author will receive an e-mail containing a URL linking to the proofing site. Proof corrections must be returned within 48 hours of receipt. Failure to do so may result in delayed publication. Extensive corrections cannot be made at this stage.

### Advance Online Publication

The final version of the manuscript is published online in advance of print. AOP represents the official version of the manuscript and will subsequently appear unchanged, in print.

## COSTS

### Open Access Publication

If the authors choose to publish their manuscript open access, the article processing charge is £2,100/ \$3,300/ €2,400 (VAT or local taxes will be added where applicable) for papers published under the **Creative Commons Attribution-Noncommercial-Share Alike 4.0 Unported Licence** and the **Creative Commons Attribution-Noncommercial-No Derivative Works 4.0 Unported Licence**. The charge is £2,300/ \$3,600/ €2,600 (VAT or local taxes will be added where applicable) for articles published under the **Creative Commons Attribution 4.0 Unported Licence**. Papers published under this licence are charged a higher article processing charge as this licence grants greater end user rights including commercial reuse of the work. For more information on this licence please see the [press release](#).

### Colour Charges

There is a charge if authors choose to publish their figures in colour in print publication:

Number of colour illustrations		1	2	3	4	5	6	7+	
Cost	Rest of world	£590	£877	£1,132	£1,341	£1,516	£1,667	£150	per additional colour figure
	USA	\$909	\$1,351	\$1,795	\$2,067	\$2,336	\$2,569	\$232	

(VAT or local taxes will be added where applicable)

Please note papers accepted from 1<sup>st</sup> January 2016 onwards will be charged the below prices:

Number of colour illustrations		1	2	3	4	5	6	7+	
Cost	Rest of world	£608	£903	£1,166	£1,381	£1,562	£1,717	£155	per additional colour figure
	USA	\$937	\$1,392	\$1,849	\$2,129	\$2,406	\$2,646	\$239	

Colour charges will not apply to authors who choose to pay an article processing charge to make their paper open access.

### Offprints

Offprints may be ordered on the form accompanying the proofs. The charges are necessarily higher if orders for offprints are received after the issue has gone to press.

## EDITORIAL POLICIES

### Duplicate Publication

Papers must be original and not published or submitted for publication elsewhere. This rule also applies to non-English language publications. NPG allows and encourages prior publication on recognized community preprint servers for review by other scientists before formal submission to a journal. The details of the preprint server concerned and any accession numbers should be included in the cover letter accompanying manuscript submission. This policy does not extend to preprints available to the media or that are otherwise publicized outside the scientific community before or during the submission and consideration process.

### Permissions

If a table or figure has been published before, the authors must obtain written permission to reproduce the material in both print and electronic formats from the copyright owner and submit it with the manuscript. This follows for quotes, illustrations and other materials taken from previously published works not in the public domain. The original source should be cited in the figure caption or table footnote. Colour figures can be reproduced if necessary, but the authors will be expected to contribute towards the cost of publication. A quote will be supplied upon acceptance of your paper.

### Clinical Trials

As defined by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), a clinical trial is any research project that prospectively assigns human subjects to intervention and comparison groups to study the cause-and-effect relationship between a medical intervention and a health outcome. A medical intervention is any intervention used to modify a health outcome and includes but is not limited to drugs, surgical procedures, devices, behavioural treatments, and process-of-care changes. A trial must have at least one prospectively assigned concurrent control or comparison group in order to trigger the requirement for registration. Nonrandomized trials are not exempt from the registration requirement if they meet the above criteria.

When reporting experiments on human subjects, please indicate whether the procedures were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional or regional) or with the Helsinki Declaration of 1975 (as revised in 1983). Include Institutional Review Board or Animal Care and Use Committee approvals.

All clinical trials must be registered in a public registry prior to submission. The journal follows the trials registration policy of the ICMJE ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)) and considers only trials that have been appropriately registered before submission, regardless of when the



trial closed to enrolment. Acceptable registries must meet the following ICMJE requirements:

- be publicly available, searchable, and open to all prospective registrants
- have a validation mechanism for registration data
- be managed by a not-for-profit organization

Examples of registries that meet these criteria include:

- 1) the registry sponsored by the United States National Library of Medicine ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov));
- 2) the International Standard Randomized Controlled Trial Number Registry ([www.controlled-trials.com](http://www.controlled-trials.com));
- 3) the Cochrane Renal Group Registry ([www.cochrane-renal.org](http://www.cochrane-renal.org));
- 4) and the European Clinical Trials Database (<https://eudract.ema.europa.eu/>).

The trial registry number for eligible papers will be collected during the submission process.

Randomised Controlled Trials (RCTs) must adhere to the CONSORT statement, (CONsolidated Standards Of Reporting Trials) and submissions must be accompanied by a completed CONSORT checklist (uploaded as a related manuscript file). Further information can be found at [www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org).

Nature Publishing Group endorses the toolkits and guidelines produced by the Committee on Publication Ethics (COPE): <http://publicationethics.org/>

### Conflict of Interest

In the interests of transparency and to help readers form their own judgments of potential bias, authors must declare whether or not there are any competing financial interests in relation to the work described. This information must be included in their cover letter and on the title page of their manuscript. In cases where the authors declare a competing financial interest, a statement to that effect is published as part of the article. If no such conflict exists, the statement will simply read that the authors have nothing to disclose.

For the purposes of this statement, competing interests are defined as those of a financial nature that, through their potential influence on behaviour or content, or from perception of such potential influences, could undermine the objectivity, integrity or perceived value of a publication. They can include any of the following:

- Funding: Research support (including salaries, equipment, supplies, reimbursement for attending symposia, and other expenses) by organizations that may gain or lose financially through this publication. The role of the funding body in the design of the study, collection and analysis of data and decision to publish should be stated.
- Employment: Recent (while engaged in the research project), present or anticipated employment by any organization that may gain or lose financially through this publication.
- Personal financial interests: Stocks or shares in companies that may gain or lose financially through publication; consultation fees or other forms of remuneration from organizations that may gain or lose financially; patents or

patent applications whose value may be affected by publication.

It is difficult to specify a threshold at which a financial interest becomes significant, but note that many US universities require faculty members to disclose interests exceeding \$10,000 or 5% equity in a company. Any such figure is arbitrary, so we offer as one possible practical alternative guideline: "Declare all interests that could embarrass you were they to become publicly known after your work was published." We do not consider diversified mutual funds or investment trusts to constitute a competing financial interest.

The statement must contain an explicit and unambiguous statement describing any potential conflict of interest, or lack thereof, for any of the authors as it relates to the subject of the report. Examples include "Dr. Smith receives compensation as a consultant for XYZ Company," "Dr. Jones and Dr. Smith have financial holdings in ABC Company," or "Dr. Jones owns a patent on the diagnostic device described in this report." These statements acknowledging or denying conflicts of interest must be included in the manuscript under the heading Conflict of Interest. The Conflict of Interest disclosure appears in the cover letter, in the manuscript submission process and before the References section in the manuscript.

Following the Conflict of Interest heading, there must be a listing for each author, detailing the professional services relevant to the submission. Neither the precise amount received from each entity nor the aggregate income from these sources needs to be provided. Professional services include any activities for which the individual is, has been, or will be compensated with cash, royalties, fees, stock or stock options in exchange for work performed, advice or counsel provided, or for other services related to the author's professional knowledge and skills. This would include, but not necessarily be limited to, the identification of organizations from which the author received contracts or in which he or she holds an equity stake if professional services were provided in conjunction with the transaction.

Examples of declarations are:

- **Conflict of interest.**  
The authors declare no conflict of interest.
- **Conflict of interest.**  
Dr Caron's work has been funded by the NIH. He has received compensation as a member of the scientific advisory board of Acadia Pharmaceutical and owns stock in the company. He also has consulted for Lundbeck and received compensation. Dr Rothman and Dr Jensen declare no potential conflict of interest.

### Statement of Ethics

As of March 2015, *European Journal of Clinical Nutrition* requires authors of papers that are sent for external review to include in their manuscripts relevant details about several elements of experimental and analytical design. This initiative aims to improve the transparency of reporting and the reproducibility of published results, focusing on [elements of methodological information](#) that are frequently poorly reported. Authors being asked to resubmit a manuscript will be asked to confirm that these elements are included by filling out a [checklist](#) that will be made available to the editor and reviewers.

### Communication with the Media

Material submitted must not be discussed with the media. We reserve the right to halt the consideration or publication of a paper if this condition is broken. If a paper is particularly newsworthy, the press release will be sent to our list of journalists in advance of publication with an embargo that forbids any coverage of the manuscript, or the findings of the manuscript, until the time and date clearly stated. Authors whose papers are scheduled for publication may also arrange their own publicity (for instance through their institution's press offices), but they must strictly adhere to our press embargo and are advised to coordinate their own publicity with our [press office](#).

### Communication Between Scientists

We do not wish to hinder communication between scientists. We ask you to communicate with other researchers as much as you wish, whether on a recognized community preprint server, by discussion at scientific meetings or by online collaborative sites such as wikis, but we do not encourage premature publication by discussion with the press (beyond a formal presentation, if at a conference).

### Pre- and Post-Submissions

Authors are welcome to post pre-submission versions or the original submitted version of the manuscript on a personal blog, a collaborative wiki or a recognized preprint server (such as [ArXiv](#)) at any time (but not subsequent pre-accept versions that evolve due to the editorial process).

For subscribed content, the accepted version of the manuscript, following the review process, may only be posted 6 months after the paper is published in an NPG journal. A publication reference and URL to the published version on the journal website must be provided on the first page of the postprint. The published version — copyedited and in the individual NPG journal format — may not be posted on any website or preprint server.

For open access content published under a creative commons license, authors can replace the submitted version with the final published version at publication as long as a publication reference and URL to the published version on the journal website are provided.

### Authorship

Requirements for all categories of articles should conform to the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals," developed by the ICMJE ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)).

Each author must have contributed sufficiently to the intellectual content of the submission. The corresponding author should list all authors and their contributions to the work. Any changes to the author list after submission, such as a change in the order of the authors, or the deletion or addition of authors, must be approved by a signed letter from every author. The corresponding author must confirm that he or she has had full access to the data in the study and final responsibility for the decision to submit for publication. To qualify as a contributing author, one must meet all of the following criteria:

- 1) Conceived and/or designed the work that led to the submission, acquired data, and/or played an important role in interpreting the results.
- 2) Drafted or revised the manuscript.
- 3) Approved the final version.

Contributions by individuals who made direct contributions to the work but do not meet all of the above criteria should be noted in the Acknowledgments section of the manuscript. Medical writers and industry employees can be contributors. Their roles, affiliations, and potential conflicts of interest should be included in the author list or noted in the Acknowledgments and/or Contributors section concurrent with their contribution to the work submitted. Signed statements from any medical writers or editors declaring that they have given permission to be named as an author, as a contributor, or in the Acknowledgments section is also required. Failure to acknowledge these contributors can be considered inappropriate, which conflicts with the journal's editorial policy.

### Correspondence with the Journal

One author is designated the contact author for matters arising from the manuscript (materials requests, technical comments and so on). It is this author's responsibility to inform all co-authors of matters arising and to ensure such matters are dealt with promptly. Before submission, the corresponding author ensures that all authors are included in the author list, its order agreed upon by all authors, and are aware that the manuscript was submitted. After acceptance for publication, proofs are e-mailed to this corresponding author who should circulate the proof to all co-authors and coordinate corrections among them.

### Plagiarism and Fabrication

CrossCheck is a multi-publisher initiative to screen published and submitted content for originality. NPG Journals use CrossCheck to detect instances of overlapping and similar text in submitted manuscripts. To find out more about CrossCheck visit [www.crossref.org/crosscheck.html](http://www.crossref.org/crosscheck.html).

Plagiarism is when an author attempts to pass off someone else's work as his or her own. Duplicate publication, sometimes called self-plagiarism, occurs when an author reuses substantial parts of his or her own published work without providing the appropriate references. Minor plagiarism without dishonest intent is relatively frequent, for example, when an author reuses parts of an introduction from an earlier paper.

If plagiarism is found, the journal will contact the author's institute and funding agencies. The paper containing the plagiarism will be marked on each page of the PDF and depending on the extent of the plagiarism, a published article may also be formally retracted.

### Image Integrity and Standards

Images submitted with a manuscript for review should be minimally processed (for instance, to add arrows to a micrograph). Authors should retain their unprocessed data and metadata files, as editors may request them to aid in manuscript evaluation. If unprocessed data is unavailable, manuscript evaluation may be stalled until the issue is resolved.

A certain degree of image processing is acceptable for publication, but the final image must correctly represent the original data and



conform to community standards. The guidelines below will aid in accurate data presentation at the image processing level:

- Authors should list all image acquisition tools and image processing software packages used. Authors should document key image-gathering settings and processing manipulations in the Methods section.
- Images gathered at different times or from different locations should not be combined into a single image, unless it is stated that the resultant image is a product of time-averaged data or a time-lapse sequence. If juxtaposing images is essential, the borders should be clearly demarcated in the figure and described in the legend.
- Touch-up tools, such as cloning and healing tools in Photoshop, or any feature that deliberately obscures manipulations, is to be avoided.
- Processing (such as changing brightness and contrast) is appropriate only when it is applied equally across the entire image and is applied equally to controls. Contrast should not be adjusted so that data disappear. Excessive manipulations, such as processing to emphasize one region in the image at the expense of others (for example, through the use of a biased choice of threshold settings), is inappropriate, as is emphasizing experimental data relative to the control.

For **gels and blots**, positive and negative controls, as well as molecular size markers, should be included on each gel and blot – either in the main figure or an expanded data supplementary figure. The display of cropped gels and blots in the main paper is encouraged if it improves the clarity and conciseness of the presentation. In such cases, the cropping must be mentioned in the figure legend.

- Vertically sliced gels that juxtapose lanes that were not contiguous in the experiment must have a clear separation or a black line delineating the boundary between the gels.
- Cropped gels in the paper must retain important bands.
- Cropped blots in the body of the paper should retain at least six band widths above and below the band.
- High-contrast gels and blots are discouraged, as overexposure may mask additional bands. Authors should strive for exposures with gray backgrounds. Immunoblots should be surrounded by a black line to indicate the borders of the blot, if the background is faint.
- For quantitative comparisons, appropriate reagents, controls and imaging methods with linear signal ranges should be used.

**Microscopy** adjustments should be applied to the entire image. Threshold manipulation, expansion or contraction of signal ranges and the altering of high signals should be avoided. If ‘pseudo-colouring’ and nonlinear adjustment (for example ‘gamma changes’) are used, this must be disclosed. Adjustments of individual colour channels are sometimes necessary on ‘merged’ images, but this should be noted in the figure legend. We encourage inclusion of the following with the final revised version of the manuscript for publication:

- In the Methods section, specify the type of equipment (microscopes/objective lenses, cameras, detectors, filter model and batch number) and acquisition software used. Although we appreciate that there is some variation between

instruments, equipment settings for critical measurements should also be listed.

- The display lookup table (LUT) and the quantitative map between the LUT and the bitmap should be provided, especially when rainbow pseudo-colour is used. It should be stated if the LUT is linear and covers the full range of the data.
- Processing software should be named and manipulations indicated (such as type of deconvolution, three-dimensional reconstructions, surface and volume rendering, ‘gamma changes’, filtering, thresholding and projection).
- Authors should state the measured resolution at which an image was acquired and any downstream processing or averaging that enhances the resolution of the image.

### Availability of Data and Materials

An inherent principle of publication is that others should be able to replicate and build upon the authors’ published claims. Therefore, a condition of publication is that authors are required to make materials, data, and associated protocols available in a publicly accessible database. Where one does not exist, the information must be made available to referees at submission and to readers promptly upon request. Any restrictions on material availability or other relevant information must be disclosed in the manuscript’s Methods section and should include details of how materials and information may be obtained.

### Sequences, Structures and “Omics”

Papers reporting protein or DNA sequences and molecular structures will not be accepted without an accession number to [Genbank/EMBL/DBJ](#), [SWISS-PROT](#), [ProteinDataBank](#), or other publicly available database in general use in the field that gives free access to researchers from the date of publication.

Authors of papers describing structures of biological macromolecules must provide experimental data upon the request of Editor if they are not already freely accessible in a publicly available database such as [ProteinDataBank](#), [Biological Magnetic Resonance DataBank](#), or [Nucleic Acid Database](#).

### Human and Other Animal Experiments

For primary research manuscripts reporting experiments on live vertebrates and/or higher invertebrates, the corresponding author must confirm that all experiments were performed in accordance with relevant guidelines and regulations. The manuscript must include in the Supplementary Information (methods) section (or, if brief, within of the print/online article at an appropriate place), a statement identifying the institutional and/or licensing committee approving the experiments, including any relevant details regarding animal welfare, patient anonymity, drug side effects and informed consent.

For experiments involving human subjects, authors must identify the committee approving the experiments, and include with their submission a statement confirming that informed consent was obtained from all subjects.

### Biosecurity Policy

The Editor may seek advice about submitted papers not only from technical reviewers but also on any aspect of a paper that raises concerns. These may include, for example, ethical issues or issues of data or materials access. Occasionally, concerns may also relate to the implications to society of publishing a paper, including threats to security. In such circumstances, advice will usually be sought simultaneously with the technical peer-review process. As in all publishing decisions, the ultimate decision whether to publish is the responsibility of the editor of the journal concerned.

### Peer Review

Manuscripts sent out for peer review are evaluated by at least one independent reviewer (often two or more). Authors are welcome to suggest independent reviewers to evaluate their manuscript, as well as request individuals or laboratories. All recommendations are considered, but it is at the Editor's discretion their choice of reviewers. To expedite the review process, only papers that seem most likely to meet editorial criteria are sent for external review. Papers judged by the editors to be of insufficient general interest or otherwise inappropriate are rejected promptly without external review. The editors then make a decision based on the reviewers' evaluations:

- **Accept**, with or without editorial revisions.
- **Revise**, with the author addressing concerns raised by the reviewers before a final decision is reached.
- **Reject**, but indicate to the authors that further work might justify a resubmission.
- **Reject outright**, typically on grounds of specialist interest, lack of novelty, insufficient conceptual advance or major technical and/or interpretational problems.

### Anonymity and Confidentiality

All details about submitted manuscripts are kept confidential and no comments are issued to outside parties or organizations about manuscripts under consideration or if they are rejected. Editors are restricted to making public comments on a published article's content and their evaluation.

We do not release reviewers' identities to authors, except when reviewers specifically ask to be identified.

We ask reviewers not to identify themselves to authors without the editor's knowledge. If they wish to reveal their identities while the manuscript is under consideration, this should be done via the editor; if this is not practicable, we ask authors to inform the editor as soon as possible after the reviewer has revealed their identity. We deplore any attempt by authors to confront reviewers or try to determine their identities. Our own policy is to neither confirm nor deny any speculation about reviewers' identities, and we encourage reviewers to adopt a similar policy.

Upon accepting an invitation to evaluate a manuscript, reviewers must keep the manuscript and associated data confidential, and not redistribute them without the journal's permission. If a reviewer asks a colleague to assist in assessing a manuscript, confidentiality must be ensured and their names must be provided to the journal with the final report.

### Selecting Peer Reviewers

Reviewer selection is critical to the publication process, and we base our choice on many factors, based on expertise, reputation, and specific recommendations. A reviewer may decline the invitation to evaluate a manuscript where there is a perceived conflict of interest (financial or otherwise).

### Correction and Retraction Process

Content published as Advance Online Publication (AOP) is final and cannot be amended. The online and print versions are both part of the published record hence the original version must be preserved and changes to the paper should be made as a formal correction. If an error is noticed in an AOP article, a correction should accompany the article when it publishes in print. An HTML (or full-text) version of the correction will also be created and linked to the original article. If the error is found in an article after print publication the correction will be published online and in the next available print issue.

Please note the following categories of corrections to print and online versions of peer reviewed content:

- **Erratum.** Notification of an **important error made by the journal** that affects the publication record or the scientific integrity of the paper, or the reputation of the authors, or of the journal.
- **Corrigendum.** Notification of an **important error made by the author** that affects the publication record or the scientific integrity of the paper, or the reputation of the authors or the journal.
- **Retraction.** Notification of **invalid results**. All co-authors must sign a retraction specifying the error and stating briefly how the conclusions are affected.

Decisions about corrections are made by the Editor (sometimes with peer-reviewers' advice) and this sometimes involves author consultation. Requests to make corrections that do not affect the paper in a significant way or impair the reader's understanding of the contribution (a spelling mistake or grammatical error, for example) are not considered.

In cases where co-authors disagree about a correction, the editors will take advice from independent peer-reviewers and impose the appropriate correction, noting the dissenting author(s) in the text of the published version.

## FURTHER INFORMATION

For inquiries related to submission requirements, please contact the [editorial office](#). For inquiries related to advertising, subscriptions, permissions, papers in production or publishing a supplement, please contact the [publisher's office](#).

## Anexo C – Avaliação Subjetiva Global Produzida Pelo Paciente

<p><b>1. Peso (veja anexo 1)</b></p> <p>Resumo do meu peso atual e recente:</p> <p>Eu atualmente peso aproximadamente ____ kg</p> <p>Eu tenho aproximadamente 1 metro e ____ cm</p> <p>Há um mês atrás eu pesava aproximadamente ____ kg</p> <p>Há seis meses atrás eu pesava aproximadamente ____ kg</p> <p>Durante as 2 últimas semanas meu peso:</p> <p><input type="checkbox"/> diminuiu (1)    <input type="checkbox"/> ficou igual (0)    <input type="checkbox"/> aumentou (0)</p> <p style="text-align: right;">Caixa 1 <input type="checkbox"/></p>	<p><b>2. Ingestão alimentar:</b> Em comparação a minha alimentação normal, eu poderia considerar minha ingestão alimentar durante o último mês como:</p> <p><input type="checkbox"/> sem mudanças (0)</p> <p><input type="checkbox"/> mais que o normal (0)</p> <p><input type="checkbox"/> menos que o normal (1)</p> <p><b>Atualmente, eu estou comendo:</b></p> <p><input type="checkbox"/> comida normal (alimentos sólidos) em menor quantidade (1)</p> <p><input type="checkbox"/> comida normal (alimentos sólidos) em pouca quantidade (2)</p> <p><input type="checkbox"/> apenas líquidos (3)</p> <p><input type="checkbox"/> apenas suplementos nutricionais (3)</p> <p><input type="checkbox"/> muito pouco de qualquer comida (4)</p> <p><input type="checkbox"/> apenas alimentos por sonda ou pela veia (0)</p> <p style="text-align: right;">Caixa 2 <input type="checkbox"/></p>
<p><b>3. Sintomas:</b> Durante as 2 últimas semanas, eu tenho tido os seguintes problemas que me impedem de comer o suficiente (marque todos os que estiver sentindo):</p> <p><input type="checkbox"/> sem problemas para se alimentar (0)</p> <p><input type="checkbox"/> sem apetite, apenas sem vontade de comer (3)</p> <p><input type="checkbox"/> náusea (1)                      <input type="checkbox"/> vômito (3)</p> <p><input type="checkbox"/> constipação (1)              <input type="checkbox"/> diarreia (3)</p> <p><input type="checkbox"/> feridas na boca (2)           <input type="checkbox"/> boca seca (1)</p> <p><input type="checkbox"/> alimentos têm gosto estranho ou não têm gosto (1)</p> <p><input type="checkbox"/> os cheiros me enjoam (1)    <input type="checkbox"/> problemas para engolir (2)</p> <p><input type="checkbox"/> rapidamente me sinto satisfeito (1)</p> <p><input type="checkbox"/> dor, onde?(3) _____</p> <p><input type="checkbox"/> outros**(1) _____</p> <p><small>** ex: depressão, problemas dentários ou financeiros</small></p> <p style="text-align: right;">Caixa 3 <input type="checkbox"/></p>	<p><b>4. Atividades e função:</b> No último mês, eu consideraria minha atividade como:</p> <p><input type="checkbox"/> normal, sem nenhuma limitação (0)</p> <p><input type="checkbox"/> não totalmente normal, mas capaz de manter quase todas as atividades normais (1)</p> <p><input type="checkbox"/> não me sentindo bem para a maioria das coisas, mas ficando na cama ou na cadeira menos da metade do dia (2)</p> <p><input type="checkbox"/> capaz de fazer pouca atividade, e passando a maior parte do tempo na cadeira ou na cama (3)</p> <p><input type="checkbox"/> bastante tempo acamado, raramente fora da cama (3)</p> <p style="text-align: right;">Caixa 4 <input type="checkbox"/></p>
<p><b>Somatória dos escores das caixas 1 a 4</b> <input type="checkbox"/> <b>A</b></p>	

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

<p><b>5. Doença e sua relação com requerimentos nutricionais (veja anexo 2)</b></p> <p>Todos os diagnósticos relevantes (especifique) _____</p> <p>Estadiamento da doença primária (circule se conhecido ou apropriado) I II III IV Outro _____</p> <p>Idade _____</p>	<p>Escore numérico do anexo 2 <input type="checkbox"/> <b>B</b></p>
<p><b>6. Demanda metabólica (veja anexo 3)</b></p>	<p>Escore numérico do anexo 3 <input type="checkbox"/> <b>C</b></p>
<p><b>7. Exame físico (veja anexo 4)</b></p>	<p>Escore numérico do anexo 4 <input type="checkbox"/> <b>D</b></p>
<p><b>Avaliação Global (veja anexo 5)</b></p> <p><input type="checkbox"/> Bem nutrido ou anabólico (ASG A)</p> <p><input type="checkbox"/> Desnutrição moderada ou suspeita (ASG B)</p> <p><input type="checkbox"/> Gravemente desnutrido (ASG C)</p>	<p><b>Escore total da ASG produzida pelo paciente</b></p> <p>Escore numérico total de A + B + C + D acima <input type="checkbox"/></p> <p>(Siga as orientações de triagem abaixo)</p>

**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.



## Anexo D – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa

SOCIEDADE PERNAMBUCANA  
DE COMBATE AO CÂNCER-  
SPCC



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Estado nutricional e inflamatório no pré-operatório e sua influência sobre a evolução clínica de pacientes cirúrgicos oncológicos.

**Pesquisador:** Palena Cabral da Silva

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 31752414.3.0000.5205

**Instituição Proponente:** SOCIEDADE PERNAMBUCANA DE COMBATE AO CÂNCER -SPCC

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 905.162

**Data da Relatoria:** 08/12/2014

#### Apresentação do Projeto:

Na maioria dos países desenvolvidos, o câncer é a segunda maior causa de morte e o número de mortes globais de câncer deverá aumentar em 45

% de 2007 para 2030 (7,9 a 11,5 milhões de mortes). Dentre os problemas enfrentados pelo indivíduo com câncer, a desnutrição é a mais frequente,

sendo encontrada em 40-80% dos pacientes durante o curso da doença. Esse agravo atinge em torno de 15 -20% dos pacientes no momento do

diagnóstico e até 80-90% em estágio avançado. A caquexia possui caráter inflamatório e é mediada principalmente pela indução da secreção de

citocinas pró-inflamatórias como as interleucinas (IL-1, IL- 2, IL-6), interferon-g, fator de necrose tumoral (TNF-) e fator de indução de proteólise. A

ação dessas citocinas resulta na redução da síntese proteica muscular e estimula a secreção de cortisol e catecolaminas. O quadro inflamatório

gerado leva a depleção de tecido muscular e adiposo, aumento da neoglicogênese e do estado de hipercatabolismo. A hipersecreção de citocinas

como a IL-1, IL-6 e TNF- estimula respostas metabólicas de fase aguda, que modifica o padrão de síntese proteica. Há elevação de proteínas

**Endereço:** Av. Cruz Cabugá, 1597

**Bairro:** Santo Amaro

**CEP:** 50.040-000

**UF:** PE

**Município:** RECIFE

**Telefone:** (813)217--8197

**Fax:** (813)217--8197

**E-mail:** cep@hcp.org.br

**SOCIEDADE PERNAMBUCANA  
DE COMBATE AO CÂNCER-  
SPCC**



Continuação do Parecer: 905.162

positivas de fase aguda, como a ceruloplasmina, fibrinogênio, glicoproteína e proteína C reativa e redução das proteínas negativas de fase aguda, como a albumina, transferrina e pré-albumina, levando a alteração no padrão do metabolismo dos nutrientes. Este estudo tem como principal objetivo avaliar o estado nutricional e inflamatório no pré-operatório e sua influência sobre o desenvolvimento de complicações, tempo de internação e desfecho clínico de pacientes cirúrgicos oncológicos, admitidos no Hospital de Câncer de Pernambuco, será de caráter prospectivo, do tipo série de casos, a ser realizado em pacientes adultos e idosos, de ambos os sexos. O estudo piloto e a coleta de dados serão realizados no período de julho a dezembro de 2014. Em uma estimativa preliminar, levando em consideração uma prevalência de inflamação de 50%, com uma margem de erro de 5% e confiabilidade de 95% o número amostral ficaria em torno de 291 pacientes. Os dados utilizados no estudo serão obtidos por meio de consulta ao prontuário e entrevista com o paciente. O diagnóstico nutricional será realizado por meio de indicadores antropométricos e parâmetro subjetivo e o perfil inflamatório será analisado a partir de exames bioquímico. Será adotado o nível de significância de 5% para rejeição da hipótese de nulidade.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:**

Avaliar o estado nutricional e inflamatório no pré-operatório e sua influência sobre o desenvolvimento de complicações, tempo de internação e desfecho clínico de pacientes cirúrgicos oncológicos, admitidos no Hospital de Câncer de Pernambuco (HCP).

**Objetivo Secundário:**

- Caracterizar a população do estudo quanto aos aspectos demográficos e clínicos.
- Avaliar o estado nutricional dos pacientes no pré-operatório por indicadores subjetivo, bioquímicos e antropométricos.
- Avaliar o risco cardiovascular por meio da circunferência da cintura e PCR US.
- Avaliar o estado inflamatório dos pacientes no pré-operatório por meio bioquímico (PCR ultrasensível, interleucina 2, interleucina 4, interleucina 6, interleucina 10, Fator de Necrose Tumoral e Interferon gama).
- Associar o Índice Inflamatório

**Endereço:** Av. Cruz Cabugá, 1597

**Bairro:** Santo Amaro

**CEP:** 50.040-000

**UF:** PE

**Município:** RECIFE

**Telefone:** (813)217-8197

**Fax:** (813)217-8197

**E-mail:** cep@hcp.org.br

**SOCIEDADE PERNAMBUCANA  
DE COMBATE AO CÂNCER-  
SPCC**



Continuação do Parecer: 905.162

Nutricional ao estado nutricional. • Acompanhar a evolução clínica dos pacientes durante o internamento no pós-operatório, observando a frequência de infecção de ferida operatória e deiscência de anastomose. • Avaliar a correlação dos indicadores nutricionais e inflamatórios no pré-operatório com o tempo de internação e número de complicações ocorridas no pós-operatório. • Avaliar a relação entre o estado inflamatório, estado nutricional e desfecho clínico.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

O risco que pode existir é o do constrangimento em relação a qualquer pergunta do questionário, ficando o participante livre para responder ou não, e a possibilidade de hematoma no momento da coleta de sangue, porém esta será realizada pela equipe do laboratório do Hospital de Câncer de Pernambuco, todos preparados para agir no caso de alguma intercorrência. Além disso, toda entrevista e coleta de dados serão realizadas em ambiente fechado, com o objetivo de manter a privacidade ao máximo.

Benefícios:

Quanto aos benefícios individuais, caso seja detectado algum distúrbio nutricional, o participante receberá orientação adequada ou será encaminhado para atendimento em um ambulatório de nutrição. Os resultados gerados nesse estudo servirão de base para o conhecimento do impacto da inflamação em complicações cirúrgicas em pacientes com câncer, visando o planejamento do tratamento nutricional baseado também

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisa contribuirá para saber do impacto da inflamação em complicações cirúrgicas em pacientes com câncer, visando o planejamento do tratamento nutricional.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Foi realizada as adequações no termo de consentimento

**Endereço:** Av. Cruz Cabugá, 1597

**Bairro:** Santo Amaro

**CEP:** 50.040-000

**UF:** PE

**Município:** RECIFE

**Telefone:** (813)217-8197

**Fax:** (813)217-8197

**E-mail:** cep@hcp.org.br

**SOCIEDADE PERNAMBUCANA  
DE COMBATE AO CÂNCER-  
SPCC**



Continuação do Parecer: 905.162

**Recomendações:**

Foi realizada as adequações no termo de consentimento.

Foi discriminada ps tipos de cirurgia;

Foi atualizado os dados do hospital sobre número de leitos e de cirurgias

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Foi realizada as adequações no termo de consentimento.

Foi discriminada ps tipos de cirurgia;

Foi atualizado os dados do hospital sobre número de leitos e de cirurgias.  
projeto aprovado

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

RECIFE, 09 de Dezembro de 2014

---

**Assinado por:**  
**ISABEL CRISTINA LEAL**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Av. Cruz Cabugá, 1597

**Bairro:** Santo Amaro

**CEP:** 50.040-000

**UF:** PE

**Município:** RECIFE

**Telefone:** (813)217--8197

**Fax:** (813)217--8197

**E-mail:** cep@hcp.org.br