



UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO
DOUTORADO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO

**ÍNDICE INFLAMATÓRIO NUTRICIONAL: ASSOCIAÇÃO COM ESTADO
NUTRICIONAL E AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE PROGNÓSTICA DE
SOBREVIDA DE PACIENTES COM CÂNCER DE TRATO
GASTRINTESTINAL E DE PULMÃO PRÉ-QUIMIOTERAPIA**

NUT. MSC. CARLA ALBERICI PASTORE

ORIENTADORA: PROF^a. Dr^a. MARIA CRISTINA GONZALEZ

PELOTAS, AGOSTO DE 2013

CARLA ALBERICI PASTORE

**ÍNDICE INFLAMATÓRIO NUTRICIONAL: ASSOCIAÇÃO COM ESTADO
NUTRICIONAL E AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE PROGNÓSTICA DE
SOBREVIDA DE PACIENTES COM CÂNCER DE TRATO
GASTRINTESTINAL E DE PULMÃO PRÉ-QUIMIOTERAPIA**

Tese apresentada como requisito parcial à
obtenção do título de Doutora em Saúde e
Comportamento.

ORIENTADOR: PROF^a. Dra. MARIA CRISTINA GONZALEZ

PELOTAS, AGOSTO DE 2013

“Se as coisas são inaltingíveis... ora! Não é motivo para não querê-las...

Que tristes os caminhos, se não fora a presença distante das estrelas!”

Mário Quintana

Agradecimentos

Em primeiríssimo lugar, agradeço a Deus por tudo: pelo dom da vida, pelos caminhos que me fizeram chegar até aqui, pela capacidade intelectual para trilhar este rumo, pelas pessoas especiais que colocou em minha vida e que sem as quais nada disso seria possível.

A meus pais, que sempre foram incansáveis em fornecer os meios para educação, sempre estimulando a busca pelo conhecimento e o crescimento pelo mérito. Por todo amor, apoio, compreensão e interesse com que sempre acompanharam minha jornada acadêmica (e não apenas esta, e sim todas nas quais me aventurei).

Ao meu esposo, José Augusto dos Santos, pelo apoio nas horas de cansaço, compreensão nos momentos indisponíveis, interesse em cada passo dado, pela felicidade compartilhada a cada sucesso alcançado, por todo amor e dedicação.

À minha amada madrinha e tia, Lourdes Alberici, grande incentivadora e motivadora para que eu faça mais e melhor sempre, independente das dificuldades que por ventura surjam.

À minha muito querida amiga, Silvana Paiva Orlandi: amiga de todas as horas, trabalhadora incansável e pedra de salvação em tantos momentos críticos ao longo deste trabalho. Sem a tua intervenção, desde o começo da execução deste projeto nos idos de 2008, nada disto estaria escrito nas próximas páginas.

À minha querida e eternamente orientadora, Maria Cristina Gonzalez... sem palavras para agradecer, todas elas seriam ainda muito pouco. Como

agradecer por toda orientação acadêmica, pela genialidade das ideias, pela paciência e carinho com que tudo foi conduzido, pela enorme amizade e bem querer? Impossível descrever minha enorme gratidão pela pessoa maravilhosa que és e mentora que sempre serás.

Às queridas amigas Alessandra Doumid Borges Pretto e Fabiana Barbosa Pacheco, incentivadoras e apoiadoras de todos os momentos.

Agradeço ainda, enormemente, a todos os bolsistas que trabalharam para a execução deste projeto, muito especialmente à Maria Augusta Lang e ao Rafael Glufke, que propulsionaram este estudo em seu longo *baseline* tomando para si todo o encargo e responsabilidade pelo andamento da pesquisa.

Resumo

Introdução: A caquexia, síndrome multifatorial comum em câncer, é caracterizada por perda de peso, gordura e músculo, aumentando a morbidade e a mortalidade. O uso de um índice que contemple os níveis séricos de albumina e Proteína C Reativa poderia facilitar a identificação precoce da caquexia e ter valor prognóstico de sobrevida em pacientes oncológicos.

Objetivo: Criar um novo índice inflamatório nutricional e estudar sua associação com o estado nutricional e a sobrevida de pacientes oncológicos.

Métodos: Estudo transversal incluindo pacientes com câncer de trato gastrointestinal e de pulmão de um serviço público de quimioterapia no Brasil. Foram avaliados os níveis séricos de albumina e Proteína C Reativa (PCR) e criado o Índice Inflamatório Nutricional (IIN) segundo a razão Albumina/PCR. O estado nutricional foi definido pela Avaliação Subjetiva Global. A sobrevida foi avaliada após três anos e meio do início do estudo. Foram testadas as associações entre o IIN, ASG e óbito. Para análise de sobrevida foram utilizadas as curvas de estimativa de Kaplan-Meier. As análises foram realizadas com o pacote estatístico Stata 11.0[®].

Resultados: Foram avaliados 74 pacientes com idade média de 63,4 ±11,9 anos, 58,1% deles homens. Os cânceres de trato gastrointestinal foram os mais prevalentes (71,6%). Apenas 13,7% dos pacientes estavam bem nutridos e 21,9% apresentavam desnutrição severa. A Proteína C Reativa aumentou significativamente conforme a piora do estado nutricional (p=0,03). Quando avaliada a albumina de pacientes sistemicamente inflamados, não houve associação desta com o estado nutricional (p=0,06). O Índice Inflamatório

Nutricional variou significativamente em relação ao estado nutricional, independente da presença de inflamação sistêmica ($p=0,02$). O IIN médio foi de 2,67 e 54% dos pacientes apresentou IIN considerado de risco. Durante o acompanhamento, 49 pacientes foram a óbito (66%). A sobrevida média do grupo com IIN de risco foi significativamente menor que a dos pacientes com IIN normal (0,79 *versus* 2,33 anos, $p=0,002$). Metade dos pacientes com IIN de risco faleceram após 0,78 ano, enquanto no grupo com IIN normal isto ocorreu após 2,78 anos ($p=0,001$). IIN de risco e desnutrição severa segundo ASG foram fatores preditores independentes para menor sobrevida.

Conclusão: O IIN demonstrou associação com estado nutricional e capacidade prognóstica, podendo ser uma ferramenta útil, baseada em exames rotineiramente disponíveis e de baixo custo, para avaliação de pacientes oncológicos.

Palavras-chave: Câncer, estado nutricional, estado inflamatório, sobrevida.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA	9
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	13
2.1 Bases de dados.....	13
2.2 Descritores	13
2.3 Limites	14
2.4 Achados da revisão.....	14
2.5 Síntese da Revisão de Literatura	23
3. OBJETIVOS.....	25
3.1 Objetivo Geral	25
3.2 Objetivos Específicos	25
4. HIPÓTESES	26
5. METODOLOGIA	27
5.1 Delineamento do Estudo e População-Alvo	27
5.2 Critérios de Inclusão.....	27
5.3 Critérios de Exclusão	27
5.4 Procedimentos	28
5.5 Processamento dos Dados e Análises Estatísticas.....	29
5.6 Aspectos Éticos.....	30
6. CRONOGRAMA	31
7. ORÇAMENTO	32
8. RESULTADOS.....	33
8.1 Artigo I.....	33
8.2 Artigo II.....	58
9. REFERÊNCIAS DA TESE	81
10. ANEXOS.....	85
10.1 Anexo 1: Avaliação Nutricional Subjetiva Global.....	85
10.2 Anexo 2: Ofício de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	88
10.3 Anexo 3: Comprovante de Submissão do Artigo II.....	89
11. APÊNDICES	90
11.1 Apêndice 1: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	90
11.2 Apêndice 2: Questionário Padronizado de Coleta de Dados	92
11.3 Apêndice 3: Artigo “Association between an inflammatory-nutritional index and nutritional status in cancer patients”	94
11.4 Apêndice 4: Prova do manuscrito “The Inflammatory-Nutritional Index: assessing nutritional status and prognosis in gastrointestinal and lung cancer patients”	101

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A perda de peso progressiva é comum em pacientes com câncer avançado, podendo levar à caquexia. Esta condição é definida como uma síndrome multifatorial caracterizada por perda progressiva de massa muscular esquelética, acompanhada ou não de perda de massa adiposa, que não pode ser plenamente revertida através de suporte nutricional convencional e que leva a prejuízo funcional progressivo^{1, 2}. A caquexia reconhecidamente deteriora o desempenho e a qualidade de vida do paciente, aumenta sua morbidade e mortalidade, determina pior resposta à quimioterapia e piora os desfechos clínicos e cirúrgicos^{3, 4}. Esta condição afeta mais de 85% dos pacientes com tumores gastrintestinais já no momento do diagnóstico³.

O consenso internacional para definição e classificação da caquexia do câncer divide a síndrome em três fases: a pré-caquexia, em que há perda de peso de até 5% acompanhada de anorexia e alterações metabólicas; a caquexia, em que há agravamento da perda de peso/massa muscular e o surgimento de inflamação sistêmica; e a caquexia refratária, fase final da síndrome caracterizada por intenso catabolismo e não responsividade à terapia antitumoral, com baixa funcionalidade do paciente e expectativa de vida inferior a três meses¹.

Devido à progressão da caquexia para fases irreversíveis e de sua importante participação nos óbitos oncológicos, é necessário que se identifique o mais precocemente possível sua instalação. A identificação, porém, dos

pacientes caquéticos ou predispostos a tornarem-se caquéticos tem sido problemática⁴.

A maioria dos métodos tradicionais de avaliação nutricional, como antropometria, bioimpedância elétrica, dentre outros, não é factível em pacientes com câncer avançado por terem pouca sensibilidade, serem muito caros para utilização rotineira ou pela dificuldade de serem preenchidos por pacientes debilitados⁵.

Como opção, dentre os parâmetros bioquímicos de avaliação do estado nutricional, encontra-se a dosagem de albumina sérica, proteína mais abundante no sangue, cuja síntese ocorre no fígado. A albumina tem boa correlação com o estado nutricional, porém sua síntese se mostra prejudicada em indivíduos que apresentam inflamação sistêmica, em função da priorização hepática da produção de proteínas de fase aguda⁶.

Há atualmente boas evidências de que a resposta inflamatória sistêmica crônica resulta nas principais características da caquexia oncológica, principalmente a perda de peso progressiva, em particular da massa magra⁷. O paciente com câncer é um paciente inflamado, o que contribui para o desenvolvimento da caquexia através da ativação de mediadores catabólicos gerados a partir da ativação da cascata inflamatória nas membranas celulares. Esta resposta inflamatória sistêmica é desencadeada a partir de estímulos tumorais e da resposta do hospedeiro à doença^{3, 7-10}.

A inflamação desempenha um importante papel na gênese da caquexia, e a sua presença permite a identificação desta condição^{10, 11}. Atualmente, acredita-se que um desequilíbrio entre citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias contribua para a caquexia, o que pode ser visualizado pela

elevação sérica de Proteína C Reativa (PCR), um marcador inflamatório sensível, porém inespecífico de resposta inflamatória sistêmica^{3, 12}.

Deste modo, a avaliação bioquímica do estado nutricional a partir dos níveis de albumina em um paciente inflamado torna-se dúbia e difícil^{6, 13}. A utilização de um índice que utilize a albumina sérica e a PCR de forma integrada, com boa correlação com outros parâmetros de avaliação nutricional, pode facilitar o diagnóstico precoce da caquexia. É fundamental a identificação precoce desta condição, uma vez que a caquexia avançada é substancialmente intratável com as ferramentas atualmente disponíveis².

A avaliação prognóstica do paciente oncológico auxilia o estabelecimento de metas terapêuticas e de tratamento global. Uma vez que pacientes desnutridos apresentam mau prognóstico, com pior resposta terapêutica e redução da sobrevida, diversos índices e escores vêm sendo criados com o intuito de avaliar conjuntamente o estado nutricional e inflamatório dos indivíduos e sua capacidade de prever sobrevida¹⁴⁻¹⁷.

Dentre essas ferramentas, pode-se salientar o Escore Prognóstico de Glasgow (EPG) como a mais frequentemente utilizada na literatura atual^{7, 14, 18}. O EPG é um escore formado a partir de baixa albumina sérica (<3,5g/dL = 1) e elevada PCR (>10mg/dL = 1), combinadas de forma a gerar um escore prognóstico de zero (normal), 1 ou 2 pontos (anormal)^{4, 19}.

Outros índices foram propostos na literatura para avaliação prognóstica, de estado nutricional e inflamatório, não tendo, porém, seu uso amplamente difundido. O Índice Prognóstico e Inflamatório-Nutricional (*Prognostic and Inflammatory Nutritional Index*, PINI = [alfa 1-ácido-glicoproteína x CRP] dividido por [pré-albumina x albumina]), que demonstrou capacidade

prognóstica em pacientes queimados²⁰, não logrou o mesmo êxito em pacientes oncológicos¹², sendo ainda composto por testes laboratoriais não rotineiros e de custo maior que albumina e PCR. A Razão Neutrófilo-Linfócito (NLR)²¹ e a Razão Plaqueta-Linfócito (PLR)²², facilmente obtidas a partir de um hemograma completo, medida rotineira e de baixo custo, mostram boa correlação com inflamação sistêmica e capacidade preditiva de sobrevida, porém não estão relacionadas ao estado nutricional⁷.

Assim, o objetivo deste trabalho foi criar um novo índice albumina/PCR e estudar a associação do mesmo com estado nutricional de pacientes oncológicos, bem como avaliar se este novo índice tem capacidade prognóstica nestes doentes.

2. REVISÃO DE LITERATURA

A revisão de literatura, processo permanente ao longo da execução do projeto e da redação da tese e dos artigos derivados, consistiu-se da busca de artigos científicos relevantes ao tema de pesquisa, de modo a fundamentar os referenciais teóricos e fornecer subsídio à discussão de resultados. Esta foi inicialmente conduzida entre os dias 18 e 21 de Junho de 2011 e finalizada entre os dias 05 e 19 de Julho de 2013.

2.1 Bases de dados

As bases de dados utilizadas foram:

- ❖ PubMed
- ❖ Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)

2.2 Descritores

Os descritores utilizados, em língua inglesa, na busca de artigos, combinados conforme observado no **Quadro 1** e no **Quadro 2**, foram os seguintes:

- ❖ *Cancer OR neoplasm*
- ❖ *Survival OR Prognosis*
- ❖ *Inflammatory Status OR Inflammation OR inflammatory markers*
- ❖ *Nutritional Status OR Cachexia*
- ❖ *Albumin OR hypoalbuminemia*
- ❖ *C Reactive Protein OR CRP*

2.3 Limites

Os limites, utilizados com o intuito de focar a busca nos artigos mais específicos e recentes sobre os assuntos de interesse, foram os seguintes:

- ❖ Artigos publicados nos últimos cinco anos (de 2006 a 2011-2013).
- ❖ Estudos realizados em humanos.
- ❖ Descritores contidos no título e/ou resumo do artigo (para a base BVS foi utilizado apenas “palavras no título”, devido às poucas opções de filtragem).
- ❖ Artigos escritos em língua inglesa, espanhola, italiana ou portuguesa.

2.4 Achados da revisão

Os achados da revisão de literatura estão apresentados no **Quadro 1** (busca no PubMed) e no **Quadro 2** (busca na BVS).

Quadro 1. Combinação de descritores e número de títulos encontrados e selecionados na base de dados PubMed.

Descritores	Encontrados	Selecionados	Não Repetidos
Cancer AND Survival AND Nutritional Status	451	10	10
Cancer AND Albumin	3.023	8	6
Cancer AND C Reactive Protein	1.499	5	1
Cancer AND Nutritional Status	1.482	10	3
Cancer AND Survival AND Inflammation	3.543	10	1
TOTAL	9.998	43	21 (10 revisões)

Quadro 2. Combinação de descritores e número de títulos encontrados e selecionados na base de dados BVS.

Descritores	Encontrados	Selecionados	Não Repetidos
Cancer AND Nutritional Status OR Cachexia	3	0	0
Cancer AND Albumin	56	2	0
Cancer AND R Reactive Protein	1	0	0
Cancer AND Survival AND Nutritional Status	0	0	0
Cancer AND Survival AND Inflammation	14	0	0
TOTAL	74	2	0

Após leitura detalhada dos 21 artigos inicialmente selecionados, 10 foram elencados para compor a revisão de literatura inicial. Seguem, no **Quadro 3** (sete artigos originais) e no **Quadro 4** (três artigos de revisão), as principais informações e achados destes artigos.

Ao longo da redação da introdução e dos artigos científicos que compõem esta tese, outros artigos com temáticas específicas ou buscados junto a referências dos artigos da revisão foram incorporados à bibliografia, não estando mencionados nos quadros de revisão por não terem advindo da busca sistemática através de descritores.

Quadro 3. Resumo de informações dos artigos originais que compõem a revisão inicial de literatura:

Autor/Ano/ Revista	Delineamento, amostra e objetivos	Principais achados	Observações
Noble et al (2013) Med Oncol	Estudo retrospectivo com 246 pacientes com câncer esôfago-gástrico tratados radicalmente (quimioterapia neoadjuvante seguida de ressecção cirúrgica). O objetivo do estudo foi avaliar a influência de marcadores inflamatórios e nutricionais na sobrevida e na resposta terapêutica à quimioterapia.	A redução da albumina sérica pré-tratamento foi correlacionada com recorrência tumoral precoce ($p=0,03$), com resposta patológica à quimioterapia ($p=0,04$) e foi um marcador prognóstico independente de sobrevida global e de sobrevida livre de doença após ressecção esofágica.	Seguimento médio de 3,5 anos para análise de sobrevida. Ponto de corte para Albumina sérica: 3,5g/dL
Da Silva et al (2013) Nutrition and Cancer	Estudo longitudinal observacional envolvendo 43 pacientes com cânceres de esôfago e estômago em diferentes modalidades terapêuticas (três sem indicação de tratamento). O estudo objetivou avaliar a relação entre a avaliação nutricional fornecida pela ASG e a severidade	O estado nutricional esteve associado ao EPG ($p<0,05$) e ambos foram associados à presença de complicações, parecendo haver maior acurácia no EPG (analisado por área sob a curva). Apenas o EPG esteve associado com sobrevida.	Critérios de exclusão cuidadosos, evitando outras situações que potencialmente alteram Albumina sérica e PCR (formadores do EPG), tais como presença de doenças infecciosas ou inflamatórias, doença hepática ou renal ou uso de diuréticos.

	da inflamação classificada pelo EPG, e a associação de ambos com a presença de complicações e com sobrevida.		Seguimento de sobrevida curto: cerca de 100 dias.
Maurício et al (2013) Nutrition	Estudo longitudinal observacional com 70 pacientes com câncer colorretal, que avaliou a associação entre os estados nutricional (ASG) e inflamatório (EPG) a associação destes com complicações.	O estado nutricional se associou ao EPG ($p < 0,05$), mas nenhum dos dois esteve associado às complicações. A prevalência de desnutrição na amostra foi de 70% (cerca de 46% desnutridos graves)	Critérios de exclusão cuidadosos quanto aos formadores do EPG: presença de doenças infecciosas ou inflamatórias, doença hepática ou renal ou uso de diuréticos.
Utech et al (2012) J Cachexia Sarcopenia Muscle	Estudo transversal ao recrutamento, com posterior follow-up retrospectivo. Envolveu 136 homens diagnosticados com diferentes tipos de câncer, que investigou o papel da caquexia e de marcadores hormonais, nutricionais e inflamatórios na sobrevida.	O risco de menor sobrevida esteve associado, dentre outros, à albumina, Fator de Necrose Tumoral α , Interleucina 6 e perda de peso ($p < 0,05$). Perda de peso (RR: 0,965 IC95% 0,944 – 0,988) e albumina (RR: 0,556 IC95% 0,313 – 0,986) foram preditores independentes de sobrevida.	Acompanhamento médio de sobrevida: 4,5 anos
Meek et al	Estudo transversal ao <i>baseline</i> , com	Durante o acompanhamento houve	Fatores de exclusão: pacientes com

<p>(2010) Clin Nutr</p>	<p>posterior follow-up retrospectivo, com 56 pacientes com câncer de pulmão inoperável de células não pequenas. O objetivo do estudo foi examinar a relação de fatores catabólicos (inflamatórios: EPG) e da possível falha de fatores anabólicos (IGF-1 e IGFBP-3) com a sobrevida destes pacientes.</p>	<p>43 óbitos, e estes estiveram associados, dentre outros parâmetros avaliados, ao EPG. Não houve associação entre os fatores anabólicos e sobrevida. Assim, os autores concluem que as rotas anabólicas estudadas não exercem papel significativo na relação entre estado nutricional, inflamatório e sobrevida nestes pacientes oncológicos.</p>	<p>desordens metabólicas ou endócrinas e aqueles em uso de corticosteroides, a fim de não alterar os formadores do EPG. Seguimento médio de 54 meses.</p>
<p>Tewari et al (2007) Lung Cancer</p>	<p>Estudo retrospectivo de 642 pacientes pós lobectomia por câncer de pulmão de células não pequenas. O objetivo foi avaliar o impacto do prejuízo nutricional na sobrevida em longo prazo. Os critérios para avaliação do estado nutricional foram albumina sérica pré-operatória e história recente de perda de peso ou</p>	<p>Cerca de 30% dos pacientes foram classificados, quando da internação, como mal nutridos. Houveram 12 óbitos intra-hospitalares, não associados a mal estado nutricional. A sobrevida média fora do hospital foi de 48 meses e então o estado nutricional foi um preditor independente.</p>	<p>Ponto de corte para baixa Albumina sérica foi 3,0g/dL.</p>

	IMC <18,5Kg/m ² .		
Read et al (2006) Nutrition and Cancer	Estudo longitudinal observacional, com o propósito de avaliar a correlação do estado nutricional e inflamatório de 21 pacientes com câncer colorretal avançado com a sobrevida.	A prevalência de desnutrição, segundo a ASG, foi de 56%. Cerca de 70% dos pacientes apresentou PCR elevada e 14% apresentou redução da Albumina. EPG esteve associado à menor sobrevida, bem como baixa Albumina. EPG foi preditor independente de sobrevida.	Acompanhamento médio de 29,8 meses. Ponto de corte para baixa Albumina sérica foi 3,5g/dL.

EPG: Escore Prognóstico de Glasgow

PCR: Proteína C Reativa

ASG: Avaliação Subjetiva Global

RR: Razão de Risco

IGP-1: *Insuline-like growth factor-1*

IGBF-3: *Insulin-like growth factor-binding protein 3*

Quadro 4. Resumo de informações dos artigos revisionais que compõem a revisão inicial de literatura:

Autor/Ano	Objetivos e critérios de seleção dos artigos	Principais achados	Observações
Fearon et al (2011) The Lancet Oncology	Consenso internacional para desenvolvimento de critérios para definição e classificação da caquexia oncológica. Processo formal de consenso, com painéis de especialistas, incluindo grupos focais. Especialistas selecionados por liderança em publicações sobre o tema, pesquisa clínica em caquexia no câncer ou ensaios clínicos fase 3.	Caquexia oncológica foi definida como uma síndrome multifatorial definida por perda progressiva da massa muscular esquelética (com ou sem perda de massa adiposa) que não pode ser completamente revertida pelo suporte nutricional convencional e que leva a progressivo prejuízo funcional. Determina a fisiopatologia com envolvimento de balanço energético e proteico negativos somado a anormalidades metabólicas mediadas pela inflamação sistêmica. Define estágios de pré-caquexia, caquexia e caquexia refratária.	1º grupo focal (3 grupos com 10 <i>experts</i> e 4 médicos em cuidados paliativos): extensa revisão de literatura, que gerou 12 fatores considerados guias de decisões clínicas. 2º grupo focal (2 grupos com 9 <i>experts</i> e 9 médicos em cuidados paliativos): definições e avaliações acerca de caquexia em câncer e em outras doenças, das fases da caquexia e da caquexia oncológica em obesidade. 1º round metodologia Delphi: 19 <i>experts</i> com propostas de modificações, submetidas a 2º round Delphi (também com 19 <i>experts</i>) que

			gerou o consenso.
Gupta, Lis (2010) Nutrition Journal	<p>Avaliar a Albumina sérica pré-tratamento como preditor de sobrevida em diferentes tipos de câncer.</p> <p>Revisão sistemática de literatura utilizando a base de dados <i>MEDLINE</i>, buscando artigos publicados entre Janeiro de 1995 e Junho de 2010 para identificar estudos epidemiológicos acerca do tema. Foram incluídos artigos publicados em língua inglesa, com humanos com qualquer tipo de câncer, tendo Albumina como fator preditivo e sobrevida como desfecho (únicos ou dentre outros), dos seguintes delineamentos: caso-controle, coorte, transversal, série de casos prospectivos, retrospectivos,</p>	<p>Cânceres de trato gastrintestinal: 29 estudos revisados, todos, a exceção de três, associaram níveis normais de albumina a melhor sobrevida na análise multivariada.</p> <p>Cânceres de pulmão: de 10 estudos, nove encontraram albumina sérica elevado associada a melhor sobrevida.</p> <p>Cânceres ginecológicos e de mama: seis estudos, todos associando redução da albumina a pior prognóstico.</p> <p>Outros sítios tumorais: mesmo resultado anterior em todos oito estudos avaliados.</p> <p>Conclusão dos autores: albumina sérica pré-tratamento apresenta utilidade como prognóstico</p>	<p>Não houve avaliação da qualidade dos artigos incluídos.</p> <p>Não houve distinção de acordo com idade, etnia ou estadiamento tumoral.</p>

	aninhados a caso-controle, ecológico, ensaio clínico ou meta-análise.	significante em câncer.	
McMillan (2009) Curr Opin Clin Nutr Metab Care	Examinar o papel dos escores baseados em inflamação na predição de piora do estado nutricional e de sobrevida. O artigo revisa estudos que utilizaram o EPG, a razão neutrófilo-linfócito (NLR) e a razão plaqueta-linfócito (PLR).	EPG: de 16 estudos revisados, publicados entre os anos de 2004 e 2008, 11 encontraram o EPG como um preditor independente de menor sobrevida. NLR e PLR: dos setes estudos revisados, publicados entre os anos de 2005 e 2008, em seis (sendo cinco utilizando NLR e um PLR) a razão estudada foi preditor independente de sobrevida.	O artigo não relata a metodologia de seleção dos artigos nem menciona qualquer critério utilizado na busca. Também não há referência quanto a julgamento de qualidade dos trabalhos inseridos na revisão.

EPG: Escore Prognóstico de Glasgow

NLR: Razão Neutrófilo-Linfócito

PLR: Razão Plaqueta-Linfócito

2.5 Síntese da Revisão de Literatura

Em suma, pode-se depreender da revisão de literatura que a presença de inflamação sistêmica, apesar de não obrigatória, é muito frequentemente encontrada em pacientes oncológicos e guarda estreita relação com a gênese e progressão da caquexia do câncer. Esta condição, por sua vez, piora marcadamente a resposta terapêutica, a qualidade de vida e o prognóstico dos doentes.

Os marcadores inflamatórios, notadamente a albumina sérica e a Proteína C reativa, vêm sendo usados nos estudos para avaliação da caquexia (estado nutricional) e do prognóstico dos pacientes. Nesta intenção, índices foram criados para avaliação conjunta destes biomarcadores, posto que, isoladamente, a albumina perde seu valor como indicador de estado nutricional na vigência de inflamação sistêmica (ainda demonstrando valor prognóstico). Dentre estes índices, o PINI, índice largamente utilizado em pacientes críticos, não obteve resultados satisfatórios quando testado em pacientes oncológicos. Assim, o EPG vem sendo o índice mais amplamente utilizado na literatura, destinando-se a avaliação apenas prognóstica de pacientes com câncer, bem como os índices NLR e PLR.

Por sua vez, o estado nutricional desses pacientes vem sendo avaliado através da ASG, proposta por Detsky²³ e de sua versão Produzida pelo Paciente (ASG-PPP), desenvolvida por Ottery²⁴, validada no ano de 1996 como adaptação da ASG para avaliação do estado nutricional do paciente oncológico. O questionário é composto por duas partes com questões destinadas à investigação do estado nutricional, sintomas gastrointestinais e capacidade funcional. A primeira parte do questionário é preenchida pelo

próprio paciente e a segunda pelo profissional da saúde, que coleta informações referentes ao diagnóstico do indivíduo que possam aumentar a demanda metabólica. Através das duas partes do questionário se obtém uma pontuação numérica e uma categorização. Nesta última, se classifica o indivíduo em três categorias de acordo com seu estado de nutrição: bem nutrido (ASG A), desnutrição moderada ou em risco de desnutrição (ASG B) ou desnutrição grave (ASG C). Com os resultados é possível, além da categorização, definir a estratégia de intervenção nutricional mais adequada a partir do escore numérico gerado.

Percebe-se, na literatura revisada, que o desafio permanece encontrar um índice que tenha ambas as capacidades, de avaliar estado nutricional e prognóstico. Adicionalmente, o índice ideal deve ser fácil de calcular e interpretar e deve ser composto por marcadores laboratoriais testados rotineiramente no cuidado oncológico e que não tenham custo elevado.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

- ❖ Elaborar um novo índice albumina/PCR e estudar sua associação com estado nutricional de pacientes oncológicos, bem como avaliar se este índice tem capacidade prognóstica nestes doentes.

3.2 Objetivos Específicos

- ❖ Avaliar associação entre o Índice Inflamatório Nutricional (IIN) e o estado nutricional definido pela ASG.
- ❖ Verificar se o IIN tem associação com o EPG, o escore prognóstico mais correntemente utilizado nas publicações com pacientes oncológicos.
- ❖ Estudar a capacidade prognóstica do IIN, verificando se será um preditor independente de menor sobrevida.

4. HIPÓTESES

- ❖ O IIN se associará às categorias de estado nutricional definidas pela ASG (bem nutrido, desnutrição moderada/suspeita ou desnutrição grave), sendo menor conforme a piora do estado nutricional.
- ❖ O IIN estará associado ao EPG na amostra estudada.
- ❖ O IIN será um preditor independente de menor sobrevida, afirmando sua capacidade prognóstica.

5. METODOLOGIA

5.1 Delineamento do Estudo e População-Alvo:

Estudo de delineamento longitudinal observacional aninhado a um ensaio clínico (denominado “Intervenção Nutricional nos Pacientes com Câncer: Efeitos na Composição Corporal e na Qualidade de Vida”), envolvendo pacientes com câncer de trato gastrointestinal e de pulmão atendidos no Serviço de Quimioterapia do Hospital Escola da Universidade Federal de Pelotas (HE – UFPEL), que estavam iniciando quimioterapia pela primeira vez. A coleta inicial de dados ocorreu entre Julho de 2008 e Maio de 2010 e o acompanhamento de sobrevida foi realizado até Julho de 2012.

5.2 Critérios de Inclusão:

Foram considerados elegíveis pacientes maiores de 18 anos, portadores de neoplasia do trato gastrointestinal (TGI - inclusive glândulas anexas – fígado, vesícula biliar e pâncreas) e de pulmão, antes do início do primeiro tratamento quimioterápico.

5.3 Critérios de Exclusão:

Foram excluídos pacientes portadores de insuficiência renal grave, hepatopatia descompensada (com ascite e encefalopatia) ou outra situação que contraindicasse o uso de dieta hiperproteica, portadores de marca-passo ou próteses metálicas que impedisse a realização de bioimpedância elétrica, procedimentos realizados no ensaio clínico ao qual este se aninha.

5.4 Procedimentos:

Após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 1), os pacientes realizaram consulta com nutricionista. Neste momento, foram coletados dados demográficos e socioeconômicos, utilizando questionários padronizados (Apêndice 2). Também foi realizada antropometria (peso e altura, coletados segundo técnicas padronizadas) e Avaliação Subjetiva Global (ASG – Anexo 1)^{23, 24}. Dados quanto ao sítio e estadiamento tumoral e quanto à indicação quimioterápica (neo-adjuvante, adjuvante, curativa ou paliativa) e fármacos utilizados foram coletados do sistema hospitalar informatizado mediante prévia autorização dos responsáveis pelo Serviço e dos pacientes.

Após a consulta, os pacientes foram encaminhados ao laboratório *Bio Celeris*, do Hospital Escola da UFPEL, para coleta de 12ml de sangue venoso objetivando a dosagem de PCR ultrasensível (PCR-us) e de albumina sérica. A PCR-us foi dosada através de imunoturbidimetria (*Kit* PCR Turbiquest, Labtest[®]) e a albumina através de sistema para determinação em amostras de soro por reação de ponto final, através da metodologia Verde de Bromocresol (*Kit* Albumina, Labtest[®]).

Após a liberação dos resultados dos testes laboratoriais, entregues diretamente aos pesquisadores, o Índice Inflamatório Nutricional foi obtido através da razão Albumina/PCR. O IIN foi utilizado como uma variável contínua em sua comparação com o estado nutricional avaliado pela ASG. Para as análises de sobrevida, foi definido como IIN de risco valores inferiores a 0,35, considerando-se os pontos de corte universalmente aceitos para Albumina Sérica (3,5g/dL) e PCR (10,0mg/dL).

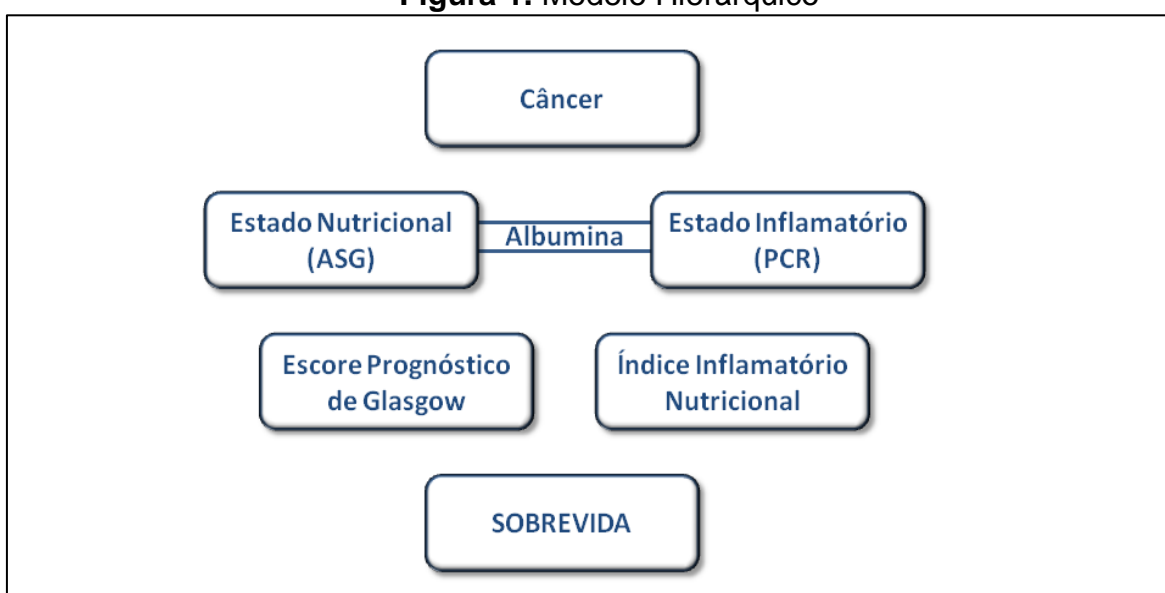
Foi calculado também o EPG¹⁹, que forma um escore combinado e cumulativo de Albumina e PCR, de modo que Albumina <3,5g/l = 1 e PCR >10mg/dl = 1, gerando escores de zero (normal), 1 ou 2 (anormal).

Após três anos e meio do início da coleta dos dados, contatos telefônicos foram feitos para acompanhamento do desfecho dos pacientes. Nos casos em que os contatos telefônicos não foram possíveis, foi solicitada a checagem do nome, data de nascimento e número de Registro Geral dos indivíduos junto ao Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) do Governo do Estado do Rio Grande do Sul - Brasil, a fim de verificar a ocorrência de óbito e, em caso afirmativo, sua data.

5.5 Processamento dos Dados e Análises Estatísticas:

Os dados foram processados com dupla entrada por digitadores independente e foi realizada checagem de consistência no *software* EpiInfo[®] 6.04d. As análises estatísticas realizados com o pacote estatístico Stata[®] 11.1, de acordo com os objetivos, segundo o modelo hierárquico abaixo.

Figura 1. Modelo Hierárquico



5.6 Aspectos Éticos:

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas, responsável pelo Hospital Escola desta instituição, segundo Ofício 066/2006 (Anexo 2).

A todos os pacientes foi efetivada a leitura explicativa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, sendo prestados todos os esclarecimentos adicionais solicitados. Após devidamente esclarecidos, os pacientes que aceitaram participar assinaram o termo, sendo então incluídos no estudo.

6. CRONOGRAMA

Quadro 5. Cronograma de execução.

ETAPAS	ANOS					
	2008	2009	2010	2011	2012	2013 Jan a Ago
Revisão Bibliográfica						
Elaboração do projeto de pesquisa*						
Coleta de dados do baseline*						
Pausa do estudo						
Redação e submissão do primeiro artigo						
Obtenção dos dados de mortalidade						
Análises estatísticas						
Redação do segundo artigo						
Redação Final da Tese						
Defesa da Tese						

* Etapas realizadas durante o mestrado.

7. ORÇAMENTO

Quadro 6. Orçamento da execução do projeto

ITEM	Valor Unitário (R\$)	Quantidade	Valor Total (R\$)
Papel A4	0,03	1.000	30,00
Cópias	0,10	600	60,00
Outros Materiais de Consumo:			
Lápis	0,50	30	15,00
Caneta	1,50	15	22,50
Borracha	1,50	10	15,00
Envelopes pardos A4	1,60	80	128,00
Exames laboratoriais:			
Dosagens de albumina sérica	18,00	80	1440,00
Dosagens de PCR	20,00	80	1.600,00
Ligações telefônicas*	0,98	100	98,00
TOTAL			R\$ 3.408,50

* Valor médio das ligações telefônicas realizadas (telefones fixos e celulares, ligações locais e de longa distância).

O projeto de pesquisa original foi financiado pelo CNPq (Processo nº 401247/05-8), cabendo ao pesquisador apenas os custos referentes aos contatos telefônicos.

8. RESULTADOS

8.1 Artigo I:

Association between an inflammatory-nutritional index and nutritional status in cancer patients

Autores: Carla Alberici Pastore, Silvana Paiva Orlandi, Maria Cristina Gonzalez

Publicado na revista *Nutrición Hospitalaria* 2013; 28 (1): 188 – 193

**Association between an Inflammatory-Nutritional Index and Nutritional
Status in Cancer Patients**

**Asociación entre el índice Inflamatorio-nutricional y estado nutricional en
pacientes con cáncer**

Título Corto: Inflamación y Desnutrición en Cáncer

Short Title: Inflammation and Malnutrition in Cancer

Carla Alberici Pastore^{1,2}, Silvana Paiva Orlandi², Maria Cristina Gonzalez¹

¹ Post-graduation Program on Health and Behavior, Catholic University of Pelotas, RS, Brazil.

² Nutrition College, Federal University of Pelotas, RS, Brazil.

Carla Alberici Pastore (corresponding author):

Rua Taquari, 617, Laranjal. CEP: 96090-770 Pelotas, RS - Brazil

Phone: + 55 53 32263768 e-mail: pastorecarla@yahoo.com.br

Number of words: 2053

Abstract

Introduction: Cachexia is a multifactorial syndrome characterized by loss of body weight, fat and muscle, increasing morbidity and mortality. The use of an index accounting for both serum albumin and C Reactive Protein levels could make early identification of cachexia easier.

Objective: To create a new inflammatory nutritional index and to evaluate its association to nutritional status in cancer patients.

Methods: Cross sectional study including patients with gastrointestinal and lung cancer of a public chemotherapy service in Brazil. Serum albumin and C Reactive Protein were measured and the nutritional status was defined by Subjective Global Assessment. Statistical analyses were performed using Stata 9.2™.

Results: A total of 74 patients were evaluated, 58.1% of them were male, mean age 63.4 ± 11.9 years old. Gastrointestinal cancer was the most prevalent type (71.6%). Only 13.7% of the patients were well nourished and 21.9% were severely malnourished. C Reactive Protein significantly increased according to nutritional status decline ($p=0.03$). When the albumin from patients with systemic inflammation was evaluated, there was no significant variation in relation to nutritional status ($p=0.06$). The Inflammatory Nutritional Index significantly varied in relation to nutritional status independent of the systemic inflammation ($p=0.02$).

Conclusions: Inflammatory Nutritional Index can be an adjuvant way for biochemical nutritional assessment and follow up in cancer patients with systemic inflammation.

Keywords: Cancer; Cachexia; C reactive protein; Albumin; Inflammatory Nutritional Index.

Resumen

Introducción: La caquexia es un síndrome multifactorial caracterizada por la pérdida de peso corporal, grasa y músculo, el aumento de la morbilidad y la mortalidad. El uso de un índice de la contabilidad para los dos niveles de albúmina sérica y la proteína C reactiva podría hacer que la identificación temprana de la caquexia más fácil.

Objetivo: Crear un índice inflamatorio-nutricional y estudiar su relación con el estado nutricional en pacientes con cáncer.

Métodos: Estudio descriptivo incluyendo pacientes con cáncer gastrointestinal y los pulmones de un servicio de la quimioterapia pública en Brasil. La albumina y la proteína C reactiva fueron medidos y el estado nutricional se definió por la Evaluación Global Subjetiva. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando Stata 9.2 TM.

Resultados: Un total de 74 pacientes fueron evaluados, el 58,1% de ellos fueron hombres y el promedio de $63,4 \pm 11,9$ años de edad. Cáncer gastrointestinal era el tipo más frecuente (71,6%). Sólo el 13,7% de los pacientes estaban bien nutridos y el 21,9% estaban gravemente desnutridos. Proteína C reactiva aumentaron significativamente de acuerdo a la declinación del estado nutricional ($p=0,03$). Cuando la albúmina de los pacientes con inflamación sistémica se evaluó, no hubo variación significativa en relación al estado nutricional ($p=0,06$). El índice inflamatorio-nutricional varió significativamente en relación al estado nutricional independiente de la inflamación sistémica ($p=0,02$).

Conclusiones: El índice inflamatorio-nutricional puede ser una manera adyuvante para la evaluación nutricional bioquímica y seguimiento en los pacientes con cáncer y la inflamación sistémica.

Palabras clave: Cáncer; Caquexia; Proteína C reactiva, Albúmina, Índice inflamatorio-nutricional.

Associação de um índice inflamatório nutricional com o estado nutricional em pacientes oncológicos

RESUMO

Introdução: A caquexia é uma síndrome multifatorial caracterizada por perda de peso, gordura e músculo, aumentando a morbidade e a mortalidade. O uso de um índice que contemple os níveis séricos de albumina e Proteína C Reativa poderia facilitar a identificação precoce da caquexia.

Objetivo: Criar um novo índice inflamatório nutricional e estudar sua associação com o estado nutricional de pacientes oncológicos.

Métodos: Estudo transversal incluindo pacientes com câncer de trato gastrointestinal e de pulmão de um serviço público de quimioterapia no Brasil. Foram avaliados os níveis séricos de albumina e Proteína C Reativa e o estado nutricional foi definido pela Avaliação Subjetiva Global. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o Stata 9.2[®].

Resultados: Foram avaliados 74 pacientes com idade média de 63,4 ±11,9 anos, 58,1% deles homens. Os cânceres de trato gastrointestinal foram os mais prevalentes (71,6%). Apenas 13,7% dos pacientes estavam bem nutridos e 21,9% apresentavam desnutrição severa. A Proteína C Reativa aumentou significativamente conforme a piora do estado nutricional ($p=0,03$). Quando avaliada a albumina de pacientes sistemicamente inflamados, não houve associação desta com o estado nutricional ($p=0,06$). O Índice Inflamatório Nutricional variou significativamente em relação ao estado nutricional, independente da presença de inflamação sistêmica ($p=0,02$).

Conclusões: O Índice Inflamatório Nutricional pode ser uma forma adjuvante de avaliação nutricional bioquímica e seguimento de pacientes com câncer sistemicamente inflamados.

Palavras-chave: Câncer, Caquexia, Proteína C Reativa, Albumina, Índice Inflamatório-Nutricional.

Introdução

A perda de peso progressiva de forma involuntária, em particular de massa magra, é comum em pacientes com câncer avançado. A caquexia é uma síndrome multifatorial caracterizada por severa perda de peso, massa magra e gordura, e elevado catabolismo proteico devido à doença subjacente^{1, 2}. Esta condição reconhecidamente deteriora o desempenho e a qualidade de vida do paciente, aumenta sua morbidade e mortalidade, determina pior resposta à quimioterapia e piora os desfechos clínicos e cirúrgicos^{3, 4}. Esta condição afeta mais de 85% dos pacientes com tumores gastrintestinais já no momento do diagnóstico³.

Identificar a desnutrição de maneira precoce torna-se imprescindível para o tratamento anti-neoplásico. A identificação, porém, dos pacientes caquéticos ou predispostos a tornarem-se caquéticos tem sido problemática⁴.

A maioria dos métodos tradicionais de avaliação nutricional não é factível em pacientes com câncer avançado por terem pouca sensibilidade, serem muito caros para utilização rotineira ou pela dificuldade de serem completados por pacientes debilitados⁵.

Dentre os parâmetros bioquímicos de avaliação do estado nutricional, encontra-se a dosagem de albumina sérica, proteína mais abundante no sangue, cuja síntese ocorre no fígado⁶. Tem boa correlação com o estado nutricional, porém sua síntese se mostra prejudicada em indivíduos que apresentam inflamação sistêmica, em função da priorização hepática da produção de proteínas de fase aguda⁶.

Há atualmente boas evidências de que a resposta inflamatória sistêmica crônica resulta nas principais características da caquexia oncológica, principalmente a perda de peso progressiva, em particular de massa magra⁷.

A inflamação desempenha um importante papel na gênese da caquexia, e a sua presença permite a identificação desta condição^{8, 9}. Atualmente, acredita-se que um desequilíbrio entre citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias contribui para a caquexia. Esta condição caracteriza-se também por altos valores de Proteína C Reativa (PCR) e concomitante perda de peso^{3, 10}.

Deste modo, a avaliação bioquímica do estado nutricional a partir dos níveis de albumina em um paciente inflamado torna-se dúbia e difícil. A utilização de um índice que utilize a albumina sérica e a PCR de forma integrada, com boa correlação com outros parâmetros de avaliação nutricional, pode facilitar o diagnóstico precoce da caquexia. É fundamental a identificação precoce desta condição, uma vez que a caquexia avançada é substancialmente intratável com as ferramentas atualmente disponíveis¹.

Assim, o objetivo deste trabalho foi criar um novo indicador albumina/PCR e estudar sua associação com estado nutricional, definido através de Avaliação Subjetiva Global (ASG), em pacientes oncológicos.

Metodologia

Estudo transversal com pacientes oncológicos, realizado de Julho de 2008 a Maio de 2010 no Serviço de Quimioterapia do Hospital-Escola da Universidade Federal de Pelotas, RS, Brasil, cujo atendimento é realizado exclusivamente através do sistema público de saúde.

Foram considerados elegíveis pacientes maiores de 18 anos, portadores de neoplasia do trato gastrintestinal (TGI - inclusive glândulas anexas – fígado, vesícula biliar e pâncreas) e de pulmão, antes do início do tratamento quimioterápico pela primeira vez.

Após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, os pacientes realizaram consulta com nutricionista. Foram coletados dados demográficos e socioeconômicos, utilizando questionários padronizados. Dados antropométricos (peso e altura) foram coletados utilizando-se técnicas padronizadas. Informações acerca do diagnóstico oncológico e do tratamento foram coletados dos prontuários dos pacientes. A avaliação nutricional foi realizada utilizando-se a Avaliação Subjetiva Global (ASG)^{11, 12}, classificando-se os pacientes em bem nutridos (ASG “A”), com desnutrição suspeita/moderada (ASG “B”) ou com desnutrição grave (ASG “C”). Adicionalmente, foi calculado o Índice de Massa Corporal ($IMC = \text{peso(Kg)} / \text{Altura(m)}^2$).

Após a consulta com nutricionista, os pacientes foram encaminhados ao laboratório para coleta de sangue objetivando a dosagem de PCR ultrasensível (PCR-us) e de albumina sérica. A PCR-us foi dosada através de imunoturbidimetria (*Kit* PCR Turbiquest, Labtest[®].) e a albumina através de sistema para determinação em amostras de soro através da metodologia Verde de Bromocresol (*Kit* Albumina, Labtest[®]). O ponto de corte de normalidade para

albumina foi considerado $\geq 3,5$ g/dL e inflamação sistêmica foi considerada PCR > 10 mg/dL.

O Índice Inflamatório Nutricional foi calculado através da razão: IIN = Albumina/PCR. Foi calculado também o Escore Prognóstico de Glasgow¹³ (EPG): albumina $< 3,5$ g/dl = 1 e PCR > 10 mg/dl = 1, combinados de modo a formar um escore prognóstico de zero (normal) a 1 ou 2 (anormal).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do hospital envolvido no estudo, segundo ofício 066/2006.

Os dados foram processados com dupla digitação e checagem de consistência através do software EpiInfo 6.04d[®]. As análises foram realizadas através do pacote estatístico Stata 9.2[®], buscando verificar a associação entre o IIN e as categorias de estado nutricional segundo ASG através do teste de Kruskal-Wallis (dados não paramétricos).

Resultados

Foram avaliados 74 pacientes com câncer de trato gastrointestinal ou de pulmão. A maioria era do sexo masculino (58,1%). A idade média foi de 63,4 \pm 11,9 anos, variando de 35,6 a 90,7 anos. A maioria dos pacientes apresentou câncer gastrointestinal (71,6%). O câncer mais prevalente foi de cólon e reto, seguido pelos tumores de pulmão (Tabela 1).

Segundo a ASG, apenas 13,7% da amostra apresentava bom estado nutricional e quase 22% dos pacientes já se encontrava em desnutrição grave. A descrição da amostra segue na Tabela 1, onde se pode observar que mais de metade dos pacientes recebeu indicação de quimioterapia paliativa, demonstrando estágio avançado da doença.

A média de valores de albumina sérica encontrada foi de 3,74g/dl (DP \pm 0,39g/dl) variando de 2,66g/dl a 4,41g/dl. A mediana de PCR encontrada nesta população foi 13,9mg/dL (IIQ 3,3 – 59,3mg/dL), variando de 0,10mg/dL a 169,9mg/dL (Tabela 2).

Os parâmetros laboratoriais estudados encontraram-se alterados (albumina <3,5g/dL e PCR >10mg/dL) em 68,9% e 55,4% da amostra, conforme observado na Tabela 2, onde é possível ver a comparação das características da amostra, de acordo com a normalidade dos níveis séricos destas proteínas. Os dados mostram que altos níveis de PCR são mais frequentemente encontrados nos tumores gastrintestinais que nos tumores pulmonares (p=0,04).

Quando avaliada a variação da PCR de acordo com o estado nutricional dos pacientes, segundo ASG, verificou-se aumento da PCR de acordo com a gravidade da desnutrição (p=0,03). Pacientes bem nutridos apresentaram os menores valores de medianos de PCR (3,40mg/dL), sendo

que há aumento linear de acordo com a piora do estado nutricional (41,25 nos pacientes com desnutrição grave). Esta relação não se fez presente quando o estado nutricional foi avaliado segundo o IMC (Tabela 3).

A albumina foi avaliada de acordo com o estado inflamatório (níveis de PCR). Nos pacientes não inflamados sistemicamente (PCR ≤ 10 mg/dL) a albumina variou significativamente de acordo com o estado nutricional ($p=0,02$). Ao analisar, porém, os pacientes com níveis de PCR >10 mg/dL não foi encontrada relação entre a albumina e a ASG ($p=0,06$).

Foi então desenvolvido o Índice Inflamatório Nutricional (IIN= albumina/PCR) com a intenção de investigar sua relação com o estado nutricional, segundo a ASG. A análise mostrou que o IIN varia significativamente em relação ao estado nutricional, independente da presença de inflamação sistêmica ($p=0,02$). Os pacientes bem nutridos apresentam IIN de 1,25, com diminuição linear do índice conforme há piora do estado nutricional (0,10 em ASG "C") (Tabela 4).

Foi também calculado o Escore Prognóstico de Glasgow¹³ (EPG) dos indivíduos estudados, e comparado com os achados do IIN. Cinco indivíduos (6,8%) apresentaram EPG normal (escore 0), enquanto todo o restante da amostra (93,2%) apresentou EPG anormal (escore 1: 46 indivíduos, 62,2% ou escore 2: 23 indivíduos, 31%). O IIN reduziu significativamente de acordo com o aumento do EPG (teste de Kruskal-Wallis, $p=0,008$), conforme observado na figura 1.

Discussão

O presente estudo apresenta algumas limitações. A primeira delas é que a albumina sérica não é um marcador de estado nutricional bem estabelecido e confiável, devendo ser utilizado com cautela por ser uma proteína com síntese prejudicada em fase aguda, situação que altera sua especificidade para o diagnóstico de desnutrição proteica visceral¹⁴. A PCR sérica é o marcador mais amplamente aceito para inflamação sistêmica, mas é afetada por diversas condições clínicas, não tendo especificidade para a inflamação induzida pelo câncer. A caquexia pode ainda existir na ausência de inflamação sistêmica².

O câncer tem sido associado à inflamação sistêmica, frequentemente levando à desnutrição e caquexia, com perda de massa magra, o que aumenta a morbidade¹⁴. Por isso, são necessárias ferramentas capazes de identificar o mais precisamente e precocemente possível o estado nutricional e a presença de inflamação nos pacientes oncológicos^{1,4}.

A síndrome de anorexia-caquexia afeta mais de 80% dos pacientes com câncer e é a principal causa de morte na doença avançada¹⁰. Pacientes com câncer de pulmão e gastrintestinal tendem a perder peso consideravelmente⁴.

No presente estudo, mais de 85% dos pacientes já se encontrava em algum grau de risco nutricional/desnutrição, segundo a ASG. Em artigo de revisão, Deans e Wigmore relataram que a caquexia permanece uma importante causa de morbidade e mortalidade, afetando mais de 85% dos pacientes com câncer gastrintestinal no momento do diagnóstico³. Em estudo transversal com pacientes com câncer colorretal, Read et al. encontraram 56% de risco nutricional segundo ASG Produzida Pelo Paciente (ASG-PPP)¹⁵. Em

um estudo conduzido no Rio de Janeiro, Brasil, Pereira Borges et al encontraram 77,1% de desnutrição em pacientes oncológicos, segundo ASG¹⁶.

Na amostra estudada, a maioria dos pacientes encontrou-se em estágio avançado de neoplasia, recebendo indicação de quimioterapia em caráter paliativo. A caquexia é mais prevalente em pacientes com doença avançada e piora o seu prognóstico, diminuindo tempo e qualidade de sobrevivência^{3, 5}. Este fato pode explicar a alta prevalência de risco nutricional/desnutrição nesta população.

Trinta por cento dos pacientes apresentou hipoalbuminemia, sendo o menor valor encontrado 2,66g/dL e a média de 3,74g/dL. Em estudo de Nelson et al., com pacientes de um programa de medicina paliativa, nenhum recebendo quimioterapia, a média de albumina sérica foi de 2,4g/dL⁵. No presente estudo apenas 50% dos pacientes tiveram indicação de quimioterapia paliativa, enquanto o estudo de Nelson tinha a totalidade da amostra em tratamento paliativo, o que pode explicar os menores valores de albumina. Em outro estudo, conduzido no Brasil¹⁶, 45,6% dos pacientes apresentavam redução da albumina sérica (<3,5g/dL) *versus* 68,9% no presente estudo, sendo a desnutrição (segundo ASG) mais prevalente neste (86,3% no presente estudo *versus* 77,1%).

Albumina sérica é um indicador seguro de morbidade e mortalidade, mas não de estado nutricional. Sua concentração sérica é influenciada por vários fatores não nutricionais, que resultam em baixa sensibilidade e especificidade para mudanças no estado nutricional^{10, 14}. Na desnutrição crônica, a medida de albumina se torna inútil como marcador nutricional⁵.

Inflamação sistêmica esteve presente em mais de 50% da amostra, com valores marcadamente acima de 10mg/dL, chegando a um máximo de

169,9mg/dL, com média de 38,05mg/dL. Em estudo com pacientes com câncer avançado, Nelson⁵ e Walsh¹⁰ encontraram PCR média de 106±87mg/dL, demonstrando a exacerbada inflamação sistêmica presente na doença oncológica.

A PCR variou significativamente de acordo com o estado nutricional na amostra estudada. A variação das taxas de albumina se relacionou com o estado nutricional apenas no grupo com valores de PCR < 10mg/dL, sendo que nos pacientes em inflamação sistêmica não houve relação significativa.

Pacientes com câncer apresentam estereótipo da resposta de fase aguda, caracterizado por aumento da PCR e queda de albumina. Esta relação é similar entre os diferentes tipos de câncer, segundo estudos conduzidos por McMillan^{4, 17}.

A razão albumina/PCR se associou com o estado nutricional segundo ASG independente da presença de inflamação sistêmica, diminuindo seus valores de acordo com a piora do estado nutricional. Desta forma, estes parâmetros (PCR e albumina), rotineiramente avaliados em pacientes oncológicos, puderam ser utilizados na construção de um indicador do estado nutricional. Segundo Elahi et al¹⁸, escores baseados em hipoalbuminemia e PCR elevada têm a vantagem de basear-se em medidas disponíveis e com padrões bem determinados, simples de se utilizar.

Estudos diversos utilizam índices baseados em proteínas séricas e marcadores inflamatórios para avaliação de estado nutricional e/ou prognóstico, caso do Índice Prognóstico e Inflamatório-Nutricional (*Prognostic Inflammatory and Nutritional Index - PINI*)^{5, 10} e Escore Prognóstico de Glasgow^{13, 18}, dentre outros¹⁹. O PINI, porém, tem a necessidade de testes mais complexos, tais como dosagens séricas de pré-albumina e α -glicoproteína

ácida-1. Desta forma, o IIN pode ser uma alternativa mais simples, caso mais estudos confirmem sua utilidade.

Neste estudo também foi utilizado o EPG, um escore baseado em inflamação (utilizando PCR e albumina) e que tem valor prognóstico em pacientes com câncer avançado. Apesar da semelhança entre a presente amostra e a do estudo de Brown et al¹³ (pacientes com câncer de trato gastrointestinal e de pulmão), 93% desta amostra apresentou EPG anormal, comparado a 78% no estudo citado. O IIN apresentou associação significativa com o EPG. Novos estudos, particularmente de delineamento longitudinal, são necessários para avaliar a capacidade prognóstica do IIN.

A ASG^{11, 12}, utilizada para avaliar o estado nutricional no presente estudo, que se foca na história de saúde e exame físico, parece ser uma forma segura de estimar o estado nutricional em câncer avançado^{10, 20}. A ASG, porém, é um método subjetivo, dependendo seu resultado da destreza e nível de treinamento do observador, podendo haver discrepâncias entre observadores. A razão albumina/PCR, denominada IIN, pode ser usada como um método auxiliar para identificação dos pacientes em risco nutricional e também pode fornecer melhores metas terapêuticas baseadas no declínio nutricional.

Mais estudos, com amostras maiores, são necessários para avaliação da utilidade e da confiabilidade deste método como indicador do estado nutricional, bem como para a determinação de pontos de corte capazes de gerar categorias de risco nutricional/desnutrição. Estudos longitudinais são necessários para verificar se o IIN apresenta capacidade prognóstica em pacientes com câncer.

Agradecimentos

Este estudo foi conduzido no Hospital Escola da Universidade Federal de Pelotas, RS, Brasil.

Gostaríamos de agradecer ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Tecnológico e Científico brasileiro (CNPq) pelo apoio financeiro para o desenvolvimento deste estudo. Esta entidade não teve envolvimento no desenho do estudo, coleta de dados, análise e interpretação dos dados, redação do manuscrito ou na decisão de submissão do artigo para publicação.

Agradecemos também aos membros da equipe, como pesquisadores participantes, Lúcia Rota Borges, Denise Halpern-Silveira, Maria Augusta Lang, Rafael Glufke, Ilka Benedet Lineburger, Jaqueline Maslonek, Lara Real, Alessandra Formigheri e Caroline Penno.

Declaração de Autoria

CAP participou no delineamento do estudo, coleta e interpretação de dados e redigiu o manuscrito. SPO coordenou o estudo e revisou criticamente o manuscrito. MCG concebeu o estudo, participou no seu delineamento e coordenação e realizou as análises estatísticas.

Referências

1. Muscaritoli M, Anker SD, Argiles J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clin Nutr* 2010; 29(2):154-9.
2. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011; 12(5):489-95.
3. Deans C, Wigmore SJ. Systemic inflammation, cachexia and prognosis in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8(3):265-9.
4. McMillan DC. An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer. *Proc Nutr Soc* 2008; 67(3):257-62.
5. Nelson KA, Walsh D. The cancer anorexia-cachexia syndrome: a survey of the Prognostic Inflammatory and Nutritional Index (PINI) in advanced disease. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24(4):424-8.
6. McMillan DC, Watson WS, O'Gorman P, Preston T, Scott HR, McArdle CS. Albumin concentrations are primarily determined by the body cell mass and the systemic inflammatory response in cancer patients with weight loss. *Nutr Cancer* 2001; 39(2):210-3.
7. McMillan DC. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12(3):223-6.
8. Delano MJ, Moldawer LL. The origins of cachexia in acute and chronic inflammatory diseases. *Nutr Clin Pract* 2006; 21(1):68-81.

9. Fearon KC, Voss AC, Hustead DS. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(6):1345-50.
10. 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. *Support Care Cancer* 2003; 11(1):60-2.
11. Detsky AS, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, Jeejeebhoy KN. What is subjective global assessment of nutritional status? : *J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11(1):8-13.
12. Ottery FD. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. *Nutrition* 1996; 12(S1):S15-19.
13. Brown DJ, Milroy R, Preston T, McMillan DC. The relationship between an inflammation-based prognostic score (Glasgow Prognostic Score) and changes in serum biochemical variables in patients with advanced lung and gastrointestinal cancer. *J Clin Pathol* 2007; 60(6):705-8.
14. Valenzuela-Landaeta K, Rojas P, Basfi-fer K. Nutritional assessment for cancer patient. *Nutr Hosp* 2012; 27(2):516-23.
15. Read JA, Choy ST, Beale PJ, Clarke SJ. Evaluation of nutritional and inflammatory status of advanced colorectal cancer patients and its correlation with survival. *Nutr Cancer* 2006; 55(1):78-85.
16. Pereira Borges N, D'Alegria Silva B, Cohen C, Portari Filho PE, Medeiros FJ. Comparison of the nutritional diagnosis, obtained through different methods and indicators, in patients with cancer. *Nutr Hosp* 2009; 24(1):51-5.
17. McMillan DC, Elahi MM, Sattar N, Angerson WJ, Johnstone J, McArdle CS. Measurement of the systemic inflammatory response predicts cancer-

specific and non-cancer survival in patients with cancer. *Nutr Cancer* 2001; 41(1-2):64-9.

18. Elahi MM, McMillan DC, McArdle CS, Angerson WJ, Sattar N. Score based on hypoalbuminemia and elevated C-reactive protein predicts survival in patients with advanced gastrointestinal cancer. *Nutr Cancer* 2004; 48(2):171-3.

19. Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, Angerson WJ, Dunlop DJ. Evaluation of cumulative prognostic scores based on the systemic inflammatory response in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2003; 89(6):1028-30.

20. Thoresen L, Fjeldstad I, Krogstad K, Kaasa S, Falkmer UG. Nutritional status of patients with advanced cancer: the value of using the subjective global assessment of nutritional status as a screening tool. *Palliat Med* 2002; 16(1):33-42.

Tabelas

Tabela 1. Características demográficas, nutricionais e da doença dos pacientes com câncer.

Variável	Frequência	%
Gênero		
Masculino	43	58,1
Feminino	31	41,9
Sítio Tumoral		
Esôfago/Estômago	16	21,6
Cólon/Reto	33	44,6
Pâncreas/Vês.biliar	4	5,4
Pulmão	21	28,4
Quimioterapia		
Não definida	9	12,2
Curativa	1	1,3
Prévia/neoadjuvante	19	26,7
Adjuvante	9	12,2
Paliativa	36	48,6
ASG^a ♦		
A	10	13,7
B	47	64,4
C	16	21,9
IMC^b (Kg/m²)		
Baixo Peso	6	8,1
Eutrofia	43	58,1
Sobrepeso	22	29,7
Obesidade	3	4,1
Média (DP)	23,51	(±3,84)
Total	74	100%

^a ASG: Avaliação Subjetiva Global

♦ Um (01) paciente *missing* para esta variável

^b IMC: Índice de Massa Corporal

Tabela 2. Descrição comparativa da amostra de acordo com os valores de risco de albumina sérica e Proteína C Reativa.

Variável	Albumina			Proteína C Reativa		
	≥3,5g/dL n (%)	<3,5g/dL n (%)	p*	≤10mg/dL n (%)	>10mg/dL n (%)	p*
Gênero			0,85			0,30
Masculino	13 (56,5)	30 (58,8)		17 (51,5)	26 (63,4)	
Feminino	10 (43,5)	21 (41,2)		16 (48,5)	15 (36,6)	
Local. Tumor			0,17			0,04**
GI ^a	14 (60,9)	39 (76,5)		28 (84,8)	25 (61,0)	
Pulmão	9 (39,1)	12 (23,5)		5 (15,2)	16 (39,0)	
Estadiamento			0,49**			0,22**
I	0 (0,0)	1 (2,0)		1 (3,0)	0 (0,0)	
II	4 (17,4)	16 (31,4)		11 (33,4)	9 (21,9)	
III	12 (52,2)	17 (33,3)		14 (42,4)	15 (36,6)	
IV	7 (30,4)	15 (29,4)		6 (18,2)	16 (39,0)	
Desconhecido	0 (0,0)	2 (3,9)		1 (3,0)	1 (2,5)	
Quimioterapia			0,02**			0,02**
Indefinida	6 (26,1)	3 (5,9)		2 (6,1)	7 (17,1)	
Curativa	1 (4,4)	0 (0,0)		0 (0,0)	1 (2,4)	
Neoadjuvante	3 (13,0)	16 (31,4)		12 (36,4)	7 (17,1)	
Adjuvante	1 (4,3)	8 (15,7)		7 (21,2)	2 (4,9)	
Paliativa	12 (52,2)	24 (47,0)		12 (36,3)	24 (58,5)	
ASG^{b*}			0,03**			0,16**
A	1 (4,5)	9 (17,7)		7 (21,2)	3 (7,5)	
B	12(54,6)	35(68,6)		21 (63,6)	26 (65,0)	
C	9 (40,9)	7 (13,7)		5 (15,2)	11 (27,5)	
IMC^c (Kg/m²)			0,74**			0,86**
Baixo Peso	3 (13,0)	3 (5,9)		3 (9,1)	3 (7,3)	
Eutrofia	13 (56,5)	30 (58,8)		18 (54,5)	25 (61,0)	
Sobrepeso	6 (26,1)	16 (31,4)		10 (30,3)	12 (29,3)	
Obesidade	1 (4,4)	2 (3,9)		2 (6,1)	1 (2,4)	
Média (DP)	23,06(±3,73)	23,71(±3,91)	0,50 [#]	23,23(±4,4)	23,74(±3,31)	0,57 [#]
Total	23	51	74	33	41	74
(%)	(31,1)	(68,9)	(100)	(44,6)	(55,4)	(100)

* Teste de χ^2

** Teste Exato de Fischer

Teste t de Student

^a Gastrointestinal^b Avaliação Subjetiva Global^c Índice de Massa Corporal* Um (01) paciente *missing* para esta variável

Tabela 3. Variação da PCR (mg/dL) de acordo com o estado nutricional

Estado Nutricional	PCR Mediana (IIQ)	p*
ASG ^a		0,003
A	3,40 (1,90; 17,10)	
B	12,45 (4,20; 59,65)	
C	41,25 (7,55; 124,9)	
IMC ^b (Kg/m²)		0,982
Baixo Peso	10,3 (7,1; 32,8)	
Eutrofia	19,5 (2,2; 79,7)	
Sobrepeso	14,9 (4,6; 59,3)	
Obesidade	6,3 (2,2; 130,1)	

* Teste de Kruskal-Wallis

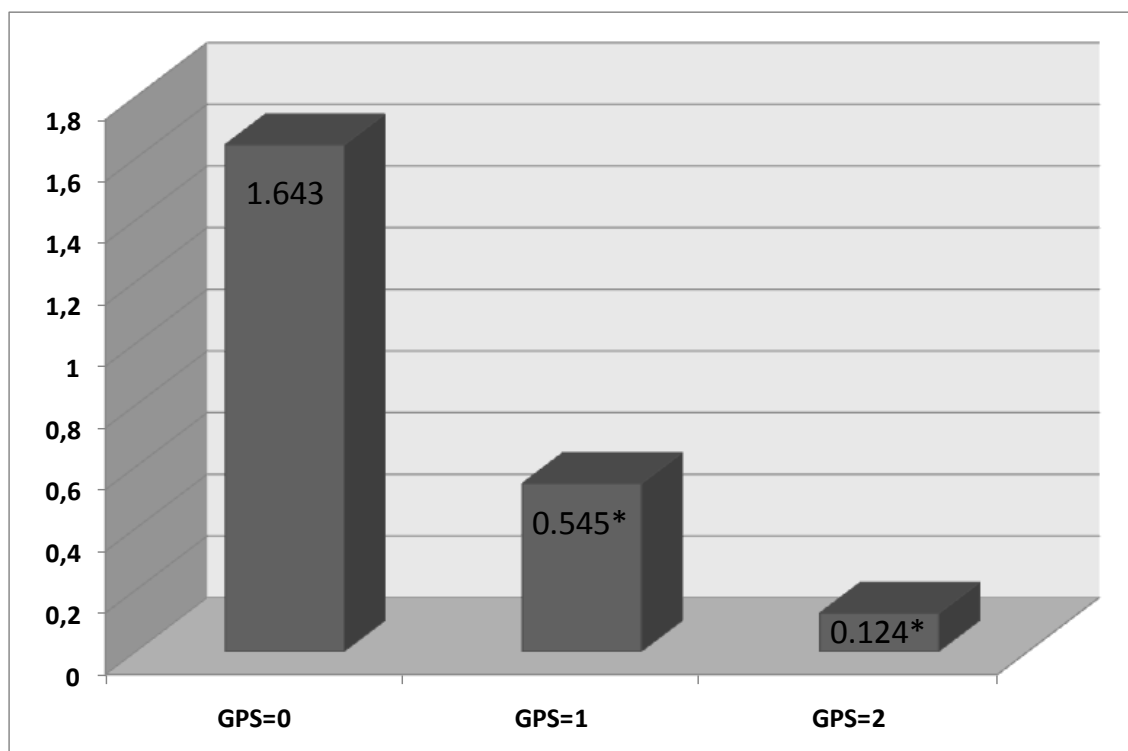
^a Avaliação Subjetiva Global^b Índice de Massa Corporal

Tabela 4. Variação do Índice Inflamatório Nutricional (IIN) de acordo com o estado nutricional

Estado Nutricional	IIN (mediana)	IIQ
ASG ^a A	1,25	0,23; 1,93
ASG ^a B	0,31	0,06; 1,19
ASG ^a C	0,10	0,03; 0,48

p = 0,02 – Teste de Kruskal-Wallis

^a Avaliação Subjetiva Global



* $p=0,008$ (Teste de Kruskal-Wallis)

Figura 1: Variação do Índice Inflamatório Nutricional (IIN) de acordo com o Escore Prognóstico de Glasgow (*Glasgow Prognostic Score* - GPS).

8.2 Artigo II

The Inflammatory-Nutritional Index: assessing nutritional status and prognosis in gastrointestinal and lung cancer patients

Autores: Carla Alberici Pastore, Silvana Paiva Orlandi, Maria Cristina Gonzalez

Artigo submetido à revista *Nutrition and Cancer* em 30/07/2013 (Anexo 3).

Inflammatory-Nutritional Index: assessing nutritional status and prognosis in gastrointestinal and lung cancer patients

Authors:

PASTORE, Carla Alberici^{1,2} pastorecarla@yahoo.com.br
ORLANDI, Silvana Paiva² vanapaiva@hotmail.com
GONZALEZ, M. Cristina¹ cristinagbs@hotmail.com

Institutions:

¹Catholic University of Pelotas

²Federal University of Pelotas

Short Title: Nutritional and prognostic assessment in cancer

Corresponding Author:

Carla Alberici Pastore

Rua Taquari, 617, Laranjal

CEP: 96090-770, Pelotas – RS – Brazil

Phone number: +55 53 3226 3768 Fax number: +55 53 3225 0950

Email: pastorecarla@yahoo.com.br

Abstract

Objective: To evaluate prognostic capacity of the Inflammatory-Nutritional Index (INI) in gastrointestinal and lung cancer patients.

Methods: Longitudinal study, including patients of chemotherapy service in Brazil, between July-2008 and May-2010. INI (Albumin/CRP) and nutritional status (by Subjective Global Assessment - SGA) were evaluated. Risk INI was defined as lower than 0.35. The mean follow-up of survival was 1.6 year. Statistical analyses were performed using Kaplan-Meier survival estimates curves.

Results: Seventy-four patients were enrolled, mean aged 63.4 years old, most of them male (58%) and presenting gastrointestinal cancer (71%). Malnutrition was identified in 87% of the patients (22% severely malnourished). The mean INI was 2.67 and 54% of the patients had INI levels considered as risk. During the follow-up there were 49 deaths (66%). The median time of survival for INI risk patients was significantly shorter than for normal INI ones ($p=0.002$). Fifty percent of INI risk subsample was dead after 0.78 year, while in the normal INI group death occurred after 2.78 years ($p=0.001$). INI risk and severe malnutrition were independent predictors for poor survival.

Conclusion: The INI showed prognostic capacity in this sample and may be a useful tool, based on routinely available blood tests, to assess prognostic in cancer patients.

Keywords: biomarkers, cachexia, cohort study, serum markers.

Resumo

Objetivo: Avaliar a capacidade prognóstica do Índice Inflamatório Nutricional (IIN) em pacientes com cânceres de trato gastrointestinal e de pulmão.

Métodos: Estudo longitudinal com pacientes com câncer atendidos em um serviço público de quimioterapia no Brasil, entre Julho de 2008 e Maio de 2010. Os níveis séricos de Albumina e Proteína C Reativa foram medidos para gerar o IIN (Albumina/PCR) e o estado nutricional foi avaliado através da Avaliação Subjetiva Global (ASG). IIN de risco foi definido como inferior a 0,35. O seguimento médio da amostra foi de 1,6 anos. As análises estatísticas utilizaram as curvas de estimativa de sobrevida de Kaplan-Meier.

Resultados: Foram incluídos no estudo 74 pacientes, com idade média de 63,4 anos, a maioria do gênero masculino (58%) e apresentando câncer em trato gastrointestinal (71%). Desnutrição foi encontrada em 87% dos pacientes (22% desnutrição severa). O IIN médio foi de 2,67 e 54% dos pacientes apresentou IIN considerado de risco. Durante o acompanhamento, 49 pacientes foram a óbito (66%). A sobrevida média do grupo com IIN de risco foi significativamente menor que a dos pacientes com IIN normal (0,79 *versus* 2,33 anos, $p=0,002$). Metade dos pacientes com IIN de risco faleceram após 0,78 ano, enquanto no grupo com IIN normal isto ocorreu após 2,78 anos ($p=0,001$). IIN de risco e desnutrição severa segundo ASG foram fatores preditores independentes para menor sobrevida.

Conclusão: O IIN demonstrou capacidade prognóstica nesta amostra, podendo ser uma ferramenta útil, baseada em exames de sangue rotineiramente disponíveis, para avaliação de pacientes oncológicos.

Palavras-chave: Biomarcadores, caquexia, estudo de coorte, marcadores séricos.

Introdução

A mortalidade em câncer está intimamente relacionada ao estado nutricional do paciente oncológico, sendo que cerca de um terço dos óbitos ocorre em decorrência da desnutrição, e não da doença propriamente dita¹.

A caquexia oncológica é consensuada como uma síndrome multifatorial de manejo complexo, que leva à perda de peso às custas, principalmente, de massa magra e a importante prejuízo funcional. Esta condição pode ser dividida em três fases: a pré-caquexia, onde há perda de peso de até 5% acompanhada de anorexia e alterações metabólicas; a caquexia, com agravamento da perda de peso/massa muscular e o surgimento de inflamação sistêmica; e a caquexia refratária, fase final da síndrome caracterizada por intenso catabolismo e não responsividade à terapia antitumoral, com baixa funcionalidade do paciente e expectativa de vida inferior a três meses².

Devido à progressão da caquexia para fases irreversíveis e de sua importante participação nos óbitos oncológicos, é necessário que se identifique o mais precocemente possível sua instalação. A perda de peso deve ser avaliada e valorizada, com especial atenção à perda de massa muscular. Além disso, a inflamação sistêmica, que desempenha um papel importante na gênese e progressão da caquexia, deve ser avaliada³, pois implica em piora prognóstica⁴.

Nesse intuito, ferramentas que auxiliem na identificação do estado nutricional e do estado inflamatório dos pacientes com câncer são artefatos úteis no tratamento do paciente oncológico. O Índice Inflamatório Nutricional (IIN = Albumina sérica / Proteína C Reativa (PCR) sérica) demonstrou, em estudo prévio⁵, associação com o estado nutricional classificado pela Avaliação

Nutricional Subjetiva Global (ASG)^{6, 7}, método capaz de detectar desnutrição/risco nutricional precocemente.

Pelo fato do IIN levar em consideração o aumento da PCR e a redução da Albumina sérica na avaliação da inflamação sistêmica, é possível que tenha valor prognóstico nos pacientes oncológicos. Em estudo prévio⁵, o IIN já demonstrou associação com o Escore Prognóstico de Glasgow (EPG) e outros estudos já encontraram associação entre marcadores inflamatórios (dentre eles Albumina e PCR séricas) e escores construídos a partir destes marcadores com prognóstico de sobrevida em câncer^{4, 8-15}

Assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar a capacidade prognóstica do IIN como preditor independente de mortalidade em uma coorte de pacientes com câncer de trato gastrointestinal e de pulmão avaliados antes de sua primeira sessão de quimioterapia.

Metodologia

Estudo de sobrevivência, de delineamento longitudinal, envolvendo pacientes com câncer de trato gastrointestinal e de pulmão atendido no Serviço de Quimioterapia do Hospital Escola da Universidade Federal de Pelotas, que iriam começar quimioterapia pela primeira vez. A coleta inicial de dados ocorreu entre Julho de 2008 e Maio de 2010 e o acompanhamento de sobrevivência foi realizado até Junho de 2012.

Pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, diagnosticados com tumores de trato gastrointestinal (inclusive glândulas anexas) ou pulmão, indicados à realização de sua primeira quimioterapia, foram considerados elegíveis e convidados a participar do estudo.

Após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, os pacientes passaram por uma consulta com nutricionista treinada para o protocolo do estudo. Foram coletadas variáveis sociodemográficas e dados sobre a doença e o tratamento (sítio e estadiamento tumoral, indicação quimioterápica – obtidos do prontuário eletrônico do Hospital) através de questionários padronizados. A avaliação nutricional foi realizada utilizando-se a Avaliação Subjetiva Global (ASG)^{6,7}, classificando-se os pacientes em bem nutridos (ASG “A”), com desnutrição suspeita/moderada (ASG “B”) ou com desnutrição grave (ASG “C”). Medidas antropométricas foram coletadas (peso e estatura) para posterior cálculo do Índice de Massa Corporal ($IMC = \text{Peso}[\text{Kg}] / \text{Altura}[\text{m}]^2$). Para este índice, foram considerados desnutridos pacientes com $IMC < 18,5 \text{Kg/m}^2$, eutróficos com $IMC 18,5$ e $24,9 \text{Kg/m}^2$ e com excesso de peso aqueles com $IMC \geq 25,0 \text{Kg/m}^2$.

Após a consulta, os pacientes foram encaminhados ao laboratório para dosagens séricas de Albumina e PCR para posterior cálculo de Índice IIN⁵. Foi

definido como IIN de risco valores inferiores a 0,35, considerando-se os pontos de corte aceitos para alumina sérica (3,5g/dL) e PCR (10mg/dL).

Após três anos e meio do início da coleta dos dados, contatos telefônicos foram feitos para acompanhamento do desfecho dos pacientes. Nos casos em que os contatos telefônicos não foram possíveis, foi feita a checagem dos indivíduos junto ao Sistema de Informação de Mortalidade governamental, a fim de verificar a ocorrência de óbito e, em caso afirmativo, sua data.

Os dados foram processados com dupla entrada e checagem de consistência no *software* EpiInfo[®] 6.04d e as análises estatísticas realizados com o pacote estatístico Stata[®] 11.1. Para as análises de sobrevida foram utilizadas as curvas de Kaplan-Meyer. As associações com óbito foram testadas com os testes t de Student, χ^2 e exato de Fischer, conforme a variável. Variáveis cujos testes resultaram num $p \leq 0,20$ na análise bivariada foram incluídas em análise multivariada pelo modelo de regressão de Cox. O tempo médio de sobrevida entre os grupos, conforme categoria de IIN de risco, foi comparado com o teste de Mann-Whitney (distribuição não paramétrica).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas, responsável pelo Hospital Escola desta instituição, segundo Ofício 066/2006.

Resultados

Foram incluídos no estudo 74 pacientes, com idade média de 63,4 \pm 11,9 anos (mínimo de 35,6 e máximo de 90,7 anos), sendo a maioria (58,1%) do gênero masculino. O sítio tumoral mais prevalente foi cólon e reto (44,6%) seguido de pulmão (28,4%). Cerca de 30% dos pacientes apresentava a doença em estadiamento IV e a maioria (54,1%) recebeu indicação de quimioterapia em caráter paliativo (Tabela 1).

Quanto ao estado nutricional, segundo a ASG, quase 87% da amostra apresentava algum grau de desnutrição. O IMC médio dos pacientes foi de 23,3Kg/m², variando de 15,5 a 36,6Kg/m². Apenas 6 pacientes (8,1%) foram classificados como desnutridos segundo este indicador, estando a maioria (58,1%) eutrófico (Tabela 1).

As taxas séricas de PCR apresentaram mediana de 13,25 e IIQ: 3,28; 59,3 mg/dL, enquanto as de Albumina tiveram média de 3,73 \pm 0,39 g/dL (variando de 2,66 a 4,41 g/dL). O IIN mediano da amostra foi de 0,27 IIQ: 0,06; 1,30, com a maioria da amostra (54,1%) apresentando IIN de risco (<0,35) (Tabela 1). A Tabela 2 compara as características dos indivíduos de acordo com sua categoria de risco fornecida pelo IIN.

O acompanhamento de sobrevida dos pacientes teve um tempo médio de 1,6 \pm 1,2 anos, com mínimo de 0,01 ano e máximo de 3,6 anos. Neste período, ocorreram 49 óbitos (66,2%), estando associados, na análise bruta, à idade mais elevada ($p=0,005$), à localização tumoral ($p=0,001$, com menor mortalidade nos pacientes com tumores de cólon e reto e maior em tumores pancreáticos), à indicação quimioterápica paliativa ($p=0,001$), ao declínio do estado nutricional segundo ASG ($p<0,001$) e ao IIN de risco ($p=0,007$), conforme pode ser observado na Tabela 3.

Dentre os pacientes que foram a óbito, o grupo com IIN de risco teve redução de 50% do número de sobreviventes em 0,78 ano, enquanto o grupo de pacientes sem IIN de risco levou 2,78 anos para reduzir à metade ($p=0,001$ – figura 1), havendo um Risco Relativo de 2,56 (IC 95%: 1,41; 4,64) para menor sobrevida no grupo IIN de Risco. O tempo mediano de sobrevida dos pacientes com IIN normal foi de 2,33 anos (IIQ: 1,13;2,86 anos), enquanto os pacientes com IIN de risco apresentaram sobrevida significativamente menor (mediana de 0,79 ano IIQ: 0,21;1,88. p valor = 0,002).

Após análise ajustada (Regressão de Cox, Tabela 4), permaneceram como preditores independentes de menor sobrevida a desnutrição grave segundo a ASG ($p=0.009$) e o IIN de risco ($p=0.003$). A localização tumoral em cólon ou reto, na presente amostra, apresentou-se como fator protetor para sobrevida.

Discussão

Diversos estudos têm se proposto a avaliar os fatores prognósticos de sobrevida em câncer, muitos deles se concentrando nos marcadores inflamatórios, isolados ou combinados em índices ou escores. O presente estudo demonstrou que o IIN de risco foi um preditor independente de menor sobrevida, sendo um índice de construção simples e que utiliza medidas laboratoriais disponíveis e rotineiras, já demonstrado associação com o EPG⁵ e também com estado nutricional. Assim, o IIN apresenta a vantagem de avaliar conjuntamente estado nutricional e prognóstico. Outra vantagem do IIN é o fato deste ser um índice contínuo, diferente do EPG que é categórico, o que permite uma avaliação mais pormenorizada do paciente.

Noble et al, estudando pacientes com câncer esofagogástrico em acompanhamento médio de 3,5 anos, encontraram a redução da albumina sérica pré-tratamento (<3,5g/dL) como um fator prognóstico independente para menor sobrevida livre de doença ($p=0,042$)⁸. Em uma revisão sistemática sobre o valor prognóstico da albumina pré-tratamento, englobando estudos publicados entre Janeiro de 1995 e Junho de 2010, de 29 estudos publicados em câncer de trato gastrointestinal (a maioria sobre câncer colorretal) 26 encontraram a albumina como preditor independente de sobrevida. O mesmo resultado foi achado em 9 de 10 artigos revisados sobre cânceres de pulmão, a maioria sobre tumores de não pequenas células¹¹. Em estudo envolvendo 51 pacientes com câncer colorretal avançado, Read et al encontraram sobrevida média 4 meses menor nos pacientes com redução de albumina sérica (<3,5g/dL) em relação aos pacientes com albumina normal ($p=0,017$)¹³. A albumina sérica também foi descrita como preditor independente de sobrevida (RR: 0,556 IC 95%: 0,313 – 0,986) em estudo de Utech et al, com 136 homens

com diagnósticos variados de câncer (sendo 48,5% cânceres de trato gastrointestinal e de pulmão). Neste mesmo estudo, a elevação dos marcadores inflamatórios Interleucina 6 (IL6) e Fator de Necrose Tumoral α (TNF- α) também estiveram associados a maior mortalidade⁹.

Quando utilizados índices gerados a partir de marcadores inflamatórios, o uso do EPG se destaca na literatura. Read et al estudando câncer colorretal avançado encontraram o EPG como preditor de menor sobrevida (RR: 2,27 IC 95%: 1,09 – 4,73)¹³. No estudo de Elahi et al, com 165 pacientes oncológicos, houve redução linear do tempo de sobrevida conforme o aumento do escore do EPG tanto em tumores colorretais (sobrevida média de 12,1 meses em EPG=0, de 6,1 meses em EPG=1 e de 1,7 meses em EPG=2 - $p < 0,001$) quanto gástricos (sobrevida média de 6,1 meses em EPG=0, de 3,1 meses em EPG=1 e de 1,6 meses em EPG=2 - $p = 0,002$)¹⁴. Em estudo com 56 indivíduos com tumores de pulmão de não pequenas células (98% estadiamento III/IV), apresentando 77% de óbitos em acompanhamento médio de 54 meses, o EPG foi fator prognóstico de sobrevida (RR: 2,10 IC 95%: 1,30 – 3,40)¹⁰. Forrest et al, estudando 161 pacientes com tumores inoperáveis de não pequenas células de pulmão, encontraram que o escore combinado de baixa Albumina e alta PCR sérica tem valor prognóstico (RR: 1,70 IC 95%: 1,23 – 2,35 - $p = 0,001$) comparável aos escores baseados em estadiamento e *Performance Status* (RR: 1,48 IC95%: 1,12 – 1,95 - $p = 0,005$)¹⁵. Já estudo de Walsh et al, utilizando o Índice Prognóstico e Inflamatório-Nutricional (*Prognostic Inflammatory Nutritional Index* - PINI= $[\alpha$ 1-glicoproteína ácida x PCR] dividido por [albumina x pré-albumina]), não encontrou valor prognóstico em 50 pacientes com doença avançado (26% com câncer de pulmão), sendo este, ainda, um índice que utiliza dosagens

laboratoriais não rotineiras e de custo mais elevado que Albumina e PCR, tendo seu uso mais difundido em pacientes críticos¹⁶.

No presente estudo, o declínio do estado nutricional, avaliado pela ASG, esteve associado à maior mortalidade, sendo que a classificação de desnutrição grave foi preditor independente de menor sobrevida, aumentando seu risco em mais de sete vezes em relação aos pacientes bem nutridos. Estudo de Read et al, que também utilizou a ASG para classificar o estado nutricional de uma amostra de pacientes com câncer colorretal avançado, encontrou menor proporção de desnutrição (ASG “B” + “C” = 56%) que o presente estudo, possivelmente devido ao sítio tumoral menos comprometedor da ingestão, digestão e absorção de nutrientes. A presença de desnutrição em qualquer grau esteve associada a maior mortalidade ($p=0,02$), com sobrevida média cerca de 8 meses inferior aos pacientes bem nutridos¹³. Utech et al, avaliando a história de perda de peso nos seis meses anteriores ao recrutamento do estudo, encontraram-na como preditor independente de sobrevida ($p=0,002$)⁹. Estudo conduzido no Reino Unido, utilizando como critério para desnutrição Albumina $<3,0\text{g/dL}$ ou IMC $<18,5\text{Kg/m}^2$ ou história recente de perda de peso, classificou 28% de sua amostra de 642 pacientes como desnutridos, sendo esta condição um preditor independente de sobrevida (RR: 1,43 IC 95%: 1,11 – 1,85)¹⁷. Utilizando o IMC, que no presente estudo não esteve associado à sobrevida, o estudo de Meek et al encontrou que pacientes com IMC inferior a 20Kg/m^2 apresentaram o dobro de risco de óbito (RR: 2,33 IC 95%: 1,07 – 5,08) em relação aqueles com IMC superior a este valor¹⁰.

Em sua revisão de 2009, McMillan D.C. salienta que os escores prognósticos baseados em inflamação sistêmica permitem identificar pacientes caquéticos ou em risco de desenvolver caquexia, que são mais susceptíveis a

pior resposta terapêutica e pior sobrevida¹². O IIN, no presente estudo, apresentou-se como preditor independente de sobrevida, previamente tendo demonstrado associação com ferramentas já consagradas, como o EPG e a ASG⁵.

Conclusão

O IIN foi um preditor de sobrevida e associa-se a estado nutricional. Assim, surge como uma ferramenta factível para uso rotineiro na avaliação de pacientes oncológicos dentro e fora do hospital, sendo de fácil e rápido cálculo, gerada a partir de avaliações laboratoriais rotineiras e de custo acessível.

Mais estudos com diferentes tipos de câncer, poderão demonstrar futuramente se o IIN é um índice de amplo uso em oncologia.

Referências

1. García-Luna PP, Campos JP, Cunill JLP. Causes and impact of hyponutrition and cachexia in the oncologic patient. *Nutr Hosp* 21(S3):10-6, 2006.
2. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 12(5):489-95, 2011.
3. Muscaritoli M, Anker SD, Argiles J, Aversa Z, Bauer JM et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clin Nutr* 29(2):154-9, 2010.
4. Deans C, Wigmore SJ. Systemic inflammation, cachexia and prognosis in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 8(3):265-9, 2005.
5. Pastore CA, Orlandi SP, Gonzalez MC. Association between an inflammatory-nutritional index and nutritional status in cancer patients. *Nutr Hosp* 28(1):188-93, 2013.
6. Detsky AS, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *J Parenter Enter Nutr* 11(1):8-13, 1987.
7. Ottery FD. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. *Nutrition* 12(1S):15-9, 1996.
8. Noble F, Hopkins J, Curtis N, Kelly JJ, Bailey IS et al. The role of systemic inflammatory and nutritional blood-borne markers in predicting response to neoadjuvant chemotherapy and survival in oesophagogastric cancer. *Med Oncol* 30(3):596-610, 2013.

9. Utech AE, Tadros EM, Hayes TG, Garcia JM. Predicting survival in cancer patients: the role of cachexia and hormonal, nutritional and inflammatory markers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 3(4):245-51, 2012.
10. Meek CL, Wallace AM, Forrest LM, McMillan DC. The relationship between the insulin-like growth factor-1 axis, weight loss, an inflammation-based score and survival in patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Clin Nutr* 29(2):206-9, 2010.
11. Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J* 9:69-85, 2010.
12. McMillan DC. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 12(3):223-6, 2009.
13. Read JA, Choy ST, Beale PJ, Clarke SJ. Evaluation of nutritional and inflammatory status of advanced colorectal cancer patients and its correlation with survival. *Nutr Cancer* 55(1):78-85, 2006.
14. Elahi MM, McMillan DC, McArdle CS, Angerson WJ, Sattar N. Score based on hypoalbuminemia and elevated C-reactive protein predicts survival in patients with advanced gastrointestinal cancer. *Nutr Cancer* 48(2):171-3, 2004.
15. Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, Angerson WJ, Dunlop DJ. Evaluation of cumulative prognostic scores based on the systemic inflammatory response in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 89(6):1028-30, 2003.
16. 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. *Support Care Cancer* 11(1):60-2, 2003.

17. Tewari N, Martin-Ucar AE, Black E, Beggs L, Beggs FD et al. Nutritional status affects long term survival after lobectomy for lung cancer. *Lung Cancer* 57(3):389-94, 2007.

Tabela 1. Descrição da amostra de pacientes com câncer avaliados no Serviço de Quimioterapia do Hospital Escola da Universidade Federal de Pelotas – Brasil.

Característica	N	Frequência (%)
Gênero		
Masculino	43	58,1
Feminino	31	41,9
Sítio Tumoral		
Esôfago/Estômago	16	21,6
Cólon/Reto	33	44,6
Pâncreas/Vesícula Biliar	4	5,4
Pulmão	21	28,4
Estadiamento da Doença		
II	19	25,7
III	24	32,4
IV	21	28,4
Desconhecido	10	13,5
Indicação Quimioterápica		
Curativa	1	1,3
Prévia/Neoadjuvante	23	31,1
Adjuvante	10	13,5
Paliativa	40	54,1
Estado Nutricional (ASG)		
Bem Nutrido (A)	10	13,5
Desnutrição Suspeita/Moderada (B)	48	64,9
Desnutrição Grave (C)	16	21,6
IMC		
Desnutrição (<18,5Kg/m ²)	6	8,1
Eutrofia (18,5 – 24,9Kg/m ²)	43	58,1
Excesso de Peso (≥25.0 Kg/m ²)	25	33,8
IIN de Risco		
Sim (<0,35)	40	54,1
Não (≥0,35)	34	45,9
Total	74	100,0

Tabela 2. Comparação das características de pacientes com IIN de risco (<0,35) e com IIN normal.

Característica	IIN Normal n (%)	IIN Risco n (%)	p valor
Gênero			0,400*
Masculino	18 (41,9)	25 (58,1)	
Feminino	16 (51,6)	15 (48,4)	
Idade em anos			0,090**
Média ± DP	60,9 ±11,6	65,5 ±11,8	
Sítio Tumoral			0,050***
Esôfago/Estômago	10 (62,5)	6 (37,5)	
Cólon/Reto	16 (48,5)	17 (51,5)	
Pâncreas/Vesícula Biliar	3 (75,0)	1 (25,0)	
Pulmão	5 (23,8)	16 (76,2)	
Estadiamento da Doença			0,100***
II	11 (57,9)	8 (42,1)	
III	14 (58,3)	10 (41,7)	
IV	6 (28,6)	15 (71,4)	
Desconhecido	3 (45,9)	7 (54,1)	
Indicação Quimioterápica			0,024***
Prévia/Neoadjuvante	14 (60,9)	9 (39,1)	
Adjuvante	7 (70,0)	3 (30,0)	
Curativa	0 (0,0)	1 (100,0)	
Paliativa	13 (32,5)	27 (67,5)	
Estado Nutricional (ASG)			0,178***
Bem Nutrido (A)	7 (70,0)	3 (30,0)	
Desnutrição Suspeita/Moderada (B)	22 (45,8)	26 (54,2)	
Desnutrição Grave (C)	5 (31,3)	11 (68,7)	
IMC			1,000***
Desnutrição (<18,5Kg/m ²)	3 (50,0)	3 (50,0)	
Eutrofia (18,5 – 24,9Kg/m ²)	20 (46,5)	23 (53,5)	
Excesso de Peso (≥25.0 Kg/m ²)	11 (45,9)	14 (54,1)	
Óbito			0,007*
Não	17 (68,0)	8 (32,0)	
Sim	17 (34,7)	32 (65,3)	
Total	34 (45,9%)	40 (54,1%)	

*Teste de χ^2

**Teste t de Student

***Teste Exato de Fischer

Tabela 3. Comparação das características dos pacientes conforme mortalidade.

Característica	Sobrevivente n (%)	Óbito n (%)	p valor
Gênero			0,400*
Masculino	13 (30,2)	30 (69,8)	
Feminino	12 (38,7)	19 (61,3)	
Idade em anos **			0,005**
Média ± DP	58,1 ±11,4	66,1 ±11,3	
Sítio Tumoral ***			0,001***
Esôfago/Estômago	2 (12,5)	14 (87,5)	
Cólon/Reto	19 (57,6)	14 (42,4)	
Pâncreas/Vesícula Biliar	0 (0,0)	4 (100,0)	
Pulmão	4 (19,1)	17 (80,9)	
Estadiamento da Doença ***			0,138***
II	10 (52,6)	9 (47,4)	
III	8 (33,3)	16 (66,7)	
IV	6 (28,6)	15 (71,4)	
Desconhecido	1 (10,0)	9 (90,0)	
Indicação Quimioterápica ***			0,001***
Prévia/Neoadjuvante	10 (43,5)	13 (56,5)	
Adjuvante	8 (80,0)	2 (20,0)	
Curativa	0 (0,0)	1 (100,0)	
Paliativa	7 (17,5)	33 (82,5)	
Estado Nutricional (ASG) ***			<0,001***
Bem Nutrido (A)	8 (80,0)	2 (20,0)	
Desnutrição Suspeita/Moderada (B)	16 (33,3)	32 (66,7)	
Desnutrição Grave (C)	1 (6,3)	15 (93,7)	
IMC ***			0,200***
Desnutrição (<18,5Kg/m ²)	1 (16,7)	5 (83,3)	
Eutrofia (18,5 – 24,9Kg/m ²)	12 (27,9)	31 (72,1)	
Excesso de Peso (≥25.0 Kg/m ²)	12 (48,0)	13 (52,0)	
IIN de Risco			0,007*
Sim (<0,35)	17 (50,0)	17 (50,0)	
Não (≥0,35)	8 (20,0)	32 (80,0)	
Total	34 (33,8%)	49 (66,2%)	

*Teste de χ^2

**Teste T de Student

***Teste Exato de Fischer

Tabela 4. Efeito de diferentes variáveis no risco proporcional para menor sobrevida, segundo Modelo de Regressão de Cox.

Variável	Risco Relativo	IC 95%	p valor
Idade	0,998	0,966 – 1,031	0,900
Estadiamento			
II	1,000		
III	1,076	0,405 – 2,861	0,883
IV	0,874	0,313 – 2,440	0,798
Desconhecido	1,487	0,486 – 4,545	0,487
IMC			
Desnutrição	1,000		
Eutrofia	1,331	0,403 – 4,400	0,639
Excesso de Peso (≥ 25.0 Kg/m ²)	1,526	0,425 – 5,482	0,517
Indicação Quimioterápica			
Prévia/Neoadjuvante	1,000		
Adjuvante	0,218	0,025 – 1,877	0,166
Curativa	0,129	0,010 – 1,695	0,119
Paliativa	0,330	0,040 – 2,698	0,301
Sítio Tumoral			
Esôfago/Estômago	1,000		
Cólon/Reto	0,293	0,132 – 0,649	0,002*
Pâncreas/Vesícula Biliar	2,321	0,745 – 7,234	0,147
Pulmão	0,671	0,305 – 1,477	0,322
Estado Nutricional (ASG)			
Bem Nutrido (A)	1,000		
Desnutrição Suspeita/Moderada (B)	3,338	0,779 – 14,303	0,104
Desnutrição Grave (C)	7,453	1,646 – 33,748	0,009*
IIN de Risco			
Não	1,000		
Sim	2,845	1,432 – 5,656	0,003*

* Significância estatística.

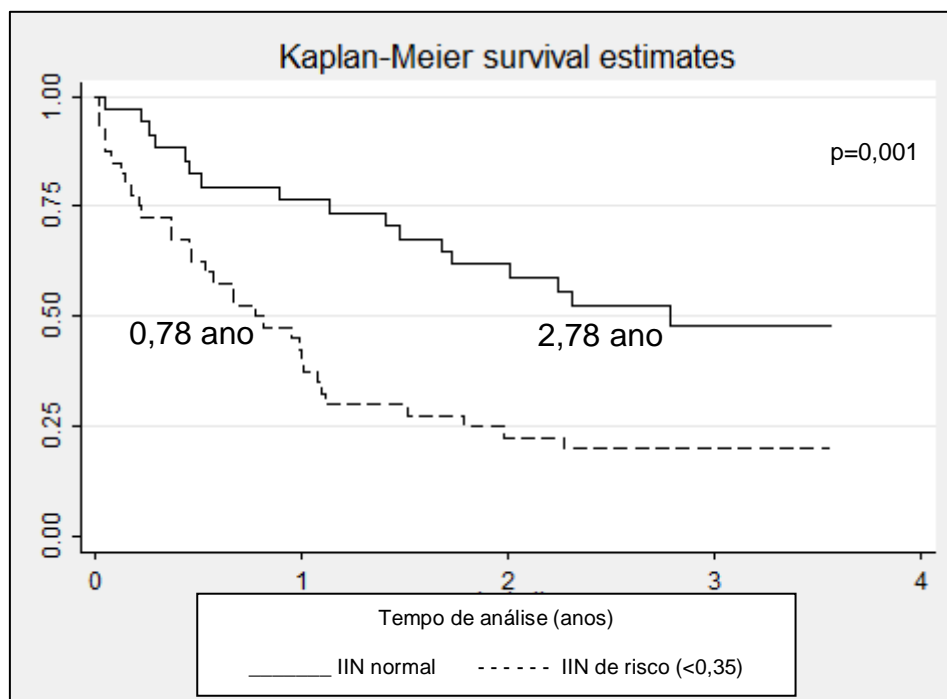


Figura 1. Curvas de Sobrevida estratificadas por categoria de risco do Índice Inflamatório-Nutricional de pacientes com câncer de trato gastrointestinal e de pulmão.

9. REFERÊNCIAS DA TESE

1. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *The Lancet Oncology*. 2011; 12(5):489-95.
2. Muscaritoli M, Anker SD, Argiles J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clinical Nutrition*. 2010; 29(2):154-9.
3. Deans C, Wigmore SJ. Systemic inflammation, cachexia and prognosis in patients with cancer. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2005; 8(3):265-9.
4. McMillan DC. An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 2008; 67(3):257-62.
5. Nelson KA, Walsh D. The cancer anorexia-cachexia syndrome: a survey of the Prognostic Inflammatory and Nutritional Index (PINI) in advanced disease. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2002; 24(4):424-8.
6. McMillan DC, Watson WS, O'Gorman P, Preston T, Scott HR, McArdle CS. Albumin concentrations are primarily determined by the body cell mass and the systemic inflammatory response in cancer patients with weight loss. *Nutrition and Cancer*. 2001; 39(2):210-3.

7. McMillan DC. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2009; 12(3):223-6.
8. Argiles JM, Lopez-Soriano FJ. Catabolic proinflammatory cytokines. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 1998; 1(3):245-51.
9. Bistrrian B. Systemic response to inflammation. *Nutrition Reviews*. 2007; 65(12 Pt 2):S170-2.
10. Delano MJ, Moldawer LL. The origins of cachexia in acute and chronic inflammatory diseases. *Nutrition in Clinical Practice*. 2006; 21(1):68-81.
11. Fearon KC, Voss AC, Hustead DS. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2006; 83(6):1345-50.
12. 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*. 2003; 11(1):60-2.
13. García-Luna PP, Campos JP, Cunill JLP. Causes and impact of hyponutrition and cachexia in the oncologic patient. *Nutrición Hospitalaria*. 2006; 21(S3):10-6.
14. Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, Angerson WJ, Dunlop DJ. Evaluation of cumulative prognostic scores based on the systemic inflammatory response in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *British Journal of Cancer*. 2003; 89(6):1028-30.

15. Utech AE, Tadros EM, Hayes TG, Garcia JM. Predicting survival in cancer patients: the role of cachexia and hormonal, nutritional and inflammatory markers. *Journal of Cachexia Sarcopenia and Muscle*. 2012; 3(4):245-51.
16. da Silva JB, Mauricio SF, Bering T, Correia MI. The relationship between nutritional status and the Glasgow prognostic score in patients with cancer of the esophagus and stomach. *Nutrition and Cancer*. 2013; 65(1):25-33.
17. Mauricio SF, da Silva JB, Bering T, Correia MI. Relationship between nutritional status and the Glasgow prognostic score in patients with colorectal cancer. *Nutrition*. 2012; 29(4):625-9.
18. Elahi MM, McMillan DC, McArdle CS, Angerson WJ, Sattar N. Score based on hypoalbuminemia and elevated C-reactive protein predicts survival in patients with advanced gastrointestinal cancer. *Nutrition and Cancer*. 2004; 48(2):171-3.
19. Brown DJ, Milroy R, Preston T, McMillan DC. The relationship between an inflammation-based prognostic score (Glasgow Prognostic Score) and changes in serum biochemical variables in patients with advanced lung and gastrointestinal cancer. *Journal of Clinical Pathology*. 2007; 60(6):705-8.
20. Gottschlich MM, Baumer T, Jenkins M, Khoury J, Warden GD. The prognostic value of nutritional and inflammatory indices in patients with burns. *Journal of Burn Care and Rehabilitation*. 1992; 13(1):105-13.
21. Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, Ishiwata R, Nagai Y, Fukushima M. The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer. *Oncology*. 2007; 73(3-4):215-20.
22. Smith RA, Bosonnet L, Raraty M, Sutton R, Neoptolemos JP, Campbell F, et al. Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent significant

prognostic marker in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *American Journal of Surgery*. 2009; 197(4):466-72.

23. Detsky AS, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, Jeejeebhoy KN. What is subjective global assessment of nutritional status? *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 1987; 11(1):8-13

24. Ottery FD. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. *Nutrition*. 1996; 12(S1)15-9.

10. ANEXOS

10.1 Anexo 1: Avaliação Nutricional Subjetiva Global

1 – Peso		
Resumo do meu peso habitual e atual:		
Eu atualmente peso __ __ __ Quilos e __ gramas (999-9) não sei		[PATUI] __ __ __ , __ kg
Minha altura é de 1 metro e __ __ cm (999) não sei		[ALTI] __ __ __ cm
Há <u>um mês</u> atrás meu peso era de __ __ __ Quilos __ gramas (99-9) não sei		[P1MESI] __ __ __ kg __ g
Há <u>seis meses</u> atrás meu peso era de __ __ Quilos __ gramas (99-9) não sei		[P6MESI] __ __ __ kg __ g
Durante as 2 últimas semanas meu peso:		[PP15DI]
1() diminuiu 2() aumentou 3() ficou igual 9() não sei		__ 1 = 1 2 e 3 = 0
2 – Ingestão alimentar		
Em comparação a minha alimentação normal, eu poderia considerar minha ingestão alimentar durante o último mês como:		
1() sem mudanças 2() mais que o normal 3() menos que normal		[ALTINGI] __ 1 e 2 = 0 3 = 1
Atualmente, eu estou comendo:		
1() comida normal (alimentos sólidos), mas em menor quantidade		TIPDIETI]
2() comida normal (alimentos sólidos), mas pouca quantidade		__
3() apenas líquidos		1 = 1
4() apenas suplementos nutricionais		2 = 2
5() muito pouco de qualquer comida		3 e 4 = 3
6() apenas alimentos pela sonda ou pela veia		5 = 4
8() o mesmo que sempre comia		6 = 0
9() não sei		
3 – Sintomas		
Durante as últimas 2 semanas, eu tenho tido os seguintes problemas que me impedem de comer o suficiente (marque todos os que estiver sentindo):		
- Sem problemas para se alimentar 0() não 1() sim		[SPROBI] __ 1 = 0
- Sem vontade de comer 0() não 1() sim		[SVONTI] __ 1 = 3
- Náusea (enjoo) 0() não 1() sim		[NAUSI]

		<input type="checkbox"/>	1 = 1
- Vômito	0() não 1() sim	[VOMITII] <input type="checkbox"/>	1 = 3
- Constipação (prisão de ventre)	0() não 1() sim	[CONSTI] <input type="checkbox"/>	1 = 1
- Diarreia	0() não 1() sim	[DIARRI] <input type="checkbox"/>	1 = 3
- Feridas na boca	0() não 1() sim	[FERIDI] <input type="checkbox"/>	1 = 2
- Boca seca	0() não 1() sim	[BOCASI] <input type="checkbox"/>	1 = 1
- Os alimentos têm gosto estranho/não têm gosto	0() não 1() sim	[GOSTOI] <input type="checkbox"/>	1 = 1
- Os cheiros me enjoam	0() não 1() sim	[CHEIRI] <input type="checkbox"/>	1 = 1
- Problemas para engolir	0() não 1() sim	[ENGOLI] <input type="checkbox"/>	1 = 2
- Rapidamente me sinto satisfeito	0() não 1() sim	[SATISI] <input type="checkbox"/>	1 = 1
- Dor Onde? _____	0() não 1() sim	[DORI] <input type="checkbox"/>	1 = 3
- Outros _____ Exemplos: depressão, problemas de dinheiro ou dentários	0() não 1() sim	[OUTRI] <input type="checkbox"/>	1 = 1
4 – Atividades e função			
No último mês, eu consideraria minha atividade como:			
1() Normal, sem nenhuma limitação		[ATIVI] <input type="checkbox"/>	1 = 0
2() Não totalmente normal, mas capaz de manter quase todas as atividades normais			2 = 1
3() Não me sentindo bem para a maioria das coisas, mas ficando na cama ou na cadeira menos da metade do dia			3 = 2
4() Capaz de fazer pouca atividade, e passando a maior parte do tempo na cadeira ou na cama			4 = 3
5() Bastante tempo acamado, raramente fora da cama			5 = 3

O restante do questionário será preenchido pelo médico ou nutricionista.

Obrigado pela sua colaboração.

5 – Doença e sua relação com requerimentos nutricionais		
Todos diagnósticos relevantes:		
- Câncer	0() não 1() sim	[CANCI] _ 1 = 1
- AIDS	0() não 1() sim	[AIDSI] _ 1 = 1
- Presença de escara, ferida aberta ou fístula	0() não 1() sim	[ESCARI] _ 1 = 1
- Caquexia pulmonar ou cardíaca	0() não 1() sim	[CAQCARI] _ 1 = 1
- Presença de trauma	0() não 1() sim	[TRAUMI] _ 1 = 1
- Idade maior que 65 anos	0() não 1() sim	[MA65I] _ 1 = 1
Estadiamento da doença primária		[ESTADI] _
1() I 2() II 3() III 4() IV 9() desconhecido		
6 – Demanda metabólica		
Febre	0() s/ febre 1() >37,2° e < 38,3° 2() ≥ 38,3° e < 38,9° 3() ≥ 38,9°	[FEBRI] _
Duração da febre	0() s/ febre 1() < 72h 2() 72h 3() > 72h	[DFEBI] _
Corticosteroides	0() s/ corticosteroides 1() baixa dose 2() dose moderada 3() dose alta	[CORTI] _
7 – Exame físico		
Avaliação global da perda de gordura	0() s/ perda 1() perda leve 2() perda moderada 3() perda grave	[PGORDI] _
Avaliação global da condição muscular	0() s/ perda 1() perda leve 2() perda moderada 3() perda grave	[PMUSCI] _
Avaliação global da condição dos fluidos	0() s/ edema/ascite 1() edema/ascite leve 2() edema moderado 3() edema grave	[EDEMI] _
Escore PG-SGA exame físico	0() s/ perda 1() perda leve 2() perda moderada 3() perda grave	[ESGA7I] _
Avaliação Subjetiva Global	1() A 2() B 3() C	[ASGI] _
Questionário foi preenchido pelo paciente/acompanhante?		[AUTOQUEI]
0() não 1() sim		_

10.2 Anexo 2: Ofício de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
FACULDADE DE MEDICINA
COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

OF. 066/06

Pelotas, 30 de julho de 2006.

Ilmo(a). Sr(a).
Maria Cristina G. Barbosa e Silva

Referente ao Projeto: **“Intervenção Nutricional nos Pacientes com câncer: Efeitos na Composição Corporal e Qualidade de Vida”**.

Prezado(a) Pesquisador(a):

Vimos por meio deste, informá-lo que o projeto supracitado foi analisado e **APROVADO** por este comitê, quanto às questões éticas e metodológicas, inclusive quanto ao seu TCLE.

Sem mais, atentamente

Prof^ª. Maria Elizabeth de O. Urtiaga
Coordenadora do CEP/FM/UFPEL



10.3 Anexo 3: Comprovante de Submissão do Artigo II

30/07/13

ScholarOne Manuscripts

Nutrition and Cancer:
An International Journal



Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

[Edit Account](#) | [Instructions & Forms](#) | [Log Out](#) | [Get Help Now](#)

SCHOLARONE™
Manuscripts

[Main Menu](#) → [Corresponding Author Dashboard](#) → Submission Confirmation

You are logged in as Carla Pastore

Submission Confirmation

Thank you for submitting your manuscript to *Nutrition and Cancer: An International Journal*.

Manuscript ID: N&C-07-13-1796

Title: The Inflammatory-Nutritional Index: assessing nutritional status and prognosis in gastrointestinal and lung cancer patients

Authors: Pastore, Carla
Orlandi, Silvana
Gonzalez, Maria Cristina

Date Submitted: 30-Jul-2013



Print



Return to Dashboard

11. APÊNDICES

11.1 Apêndice 1: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Caro(a) Senhor(a)

Eu, M. Cristina Gonzalez, médica, CRM 14491, vou desenvolver uma pesquisa na área de nutrição em pacientes recebendo quimioterapia.

Durante este tratamento (quimioterapia) é comum que ocorra perda de apetite e perda de peso. Para evitar estes efeitos negativos, no presente estudo, usaremos dois tipos de suplementos nutricionais. Este suplemento nutricional que será fornecido gratuitamente durante quatro semanas (uma semana antes e três semanas após o primeiro ciclo da quimioterapia), é uma bebida, de sabor agradável, semelhante a algumas bebidas a base de leite disponíveis no mercado. Porém, diferentemente destas, são muito mais completas, principalmente em proteínas e vitaminas. Isto funcionará como um reforço na sua alimentação, e, portanto deverá ser tomado duas vezes ao dia, no horário que achar melhor. Parte dos suplementos será entregue no final da quimioterapia e o restante em sua casa. O Sr (Sra) será sorteado para receber um ou outro tipo de suplemento.

No início e no final do tratamento, uma nutricionista avaliará seu peso, fará algumas perguntas sobre seu apetite e outros aspectos relacionadas à sua alimentação. Nesta oportunidade, também será realizado um exame que não vai lhe causar dor ou risco (bioimpedância elétrica) para verificar a quantidade de gordura e músculo no seu corpo. Será aproveitado o exame de sangue rotineiro realizado antes da quimioterapia também para avaliar a resposta a este tipo de tratamento nutricional.

Sua participação trará benefício direto no sentido de que poderá suportar melhor o tratamento. Após o estudo, será identificado se um dos suplementos promove melhor resposta no seu estado nutricional. A presença de alguns sintomas como enjojo e diminuição do apetite, pode ocorrer, mas eles podem acontecer em pacientes com este tratamento (quimioterapia), mesmo que não estejam usando estes produtos.

Informo que o Sr(a). tem a garantia de acesso, em qualquer etapa do estudo, sobre qualquer esclarecimento de eventuais dúvidas. Também é garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo.

Garanto que as informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum dos participantes.

O Sr(a). tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas e caso seja solicitado, darei todas as informações que solicitar.

Não existirão despesas ou compensações pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Eu me comprometo a utilizar os dados coletados somente para pesquisa e os resultados serão veiculados através de artigos científicos em revistas

especializadas e/ou em encontros científicos e congressos, sem nunca tornar possível sua identificação.

Qualquer dúvida poderá ser esclarecida diretamente com as pesquisadoras responsáveis, abaixo assinadas.

Caso não tenha ficado qualquer dúvida, solicito sua assinatura abaixo no consentimento.

_____ Data ____/____/____
Assinatura do entrevistado
Nome:
Endereço:
RG.
Fone: ()



_____ Data ____/____/____
Assinatura do(a) pesquisador(a)
Dra. M. Cristina Gonzalez CRM 14.491
Fone: (53) 9982 - 1328

11.2 Apêndice 2: Questionário Padronizado de Coleta de Dados

PARTE A - DADOS PESSOAIS	
As primeiras 12 questões deverão ser preenchidas com os dados colhidos da ficha de internação (prontuário) e confirmadas com paciente e/ou familiares.	
1) Paciente nº _ _ _ _	[PCTE] _ _ _ _
2) Protocolo _ _ _ _ _ _ _ _	[PROTOD] _ _ _ _ _ _ _
3) Nome completo: _____	
4) Telefone para contato (_ _ _) _ _ _ _ _ _ - _ _ _ _ _ _	
5) Sexo: 1() Masculino 2() Feminino	[SEX] _ _
6) Cor: 1() Branca 2() Não branca	[COR] _ _
7) Estado civil: 1() solteiro 2() com companheiro/casado 3() viúvo 4() separado/ divorciado/ desquitado	[ESTCIV] _ _
8) Data de nascimento: _ _ _ / _ _ _ / _ _ _	[DNASC] _ _ _ / _ _ _ / _ _ _
9) Diagnóstico: _____	[CIDINT] _ _ _ _ _ _ _
10) Tipo de quimioterapia: (1) Curativa (2) Previa/neoadjuvante (3) Adjuvante (4) Paliativa	[TIPOQT] _ _ [CIRPREV] _ _
11) Fez cirurgia previa: (1) Sim (2) Não Qual: _____	
12) Outras doenças crônicas: Diabetes: 0 () não 1 () sim Hipertensão arterial: 0 () não 1 () sim Insuficiência cardíaca: 0 () não 1 () sim Insuficiência renal crônica: 0 () não 1 () sim Enfisema ou DBPOC: 0 () não 1 () sim	[DIAB] _ _ [HIPERT] _ _ [ICC] _ _ [IRC] _ _ [DBPOC] _ _
13) Médico assistente: _____	[MEDCIR] _ _
(Silvia = 1 / Luciane = 2 / Alessandra = 3 / Cristiane = 4)	

PERFIL SOCIOECÔNOMICO	
1) O Sr.(Sra.) tem rádio em casa? 0 () não Se sim: Um ou mais de um? __ rádios (1= 1, 2= 2, 3= 3, ≥4 = 4)	[RAD] __
2) Tem televisão colorida em casa? 0 () não Se sim: Uma ou mais de uma? __ televisões (1= 1, 2= 2, 3= 3, ≥4 = 4)	[TVCOL] __
3) O Sr. ou sua família tem carro? 0 () não Se sim: Um ou mais de um? __ carros (1= 4, 2= 7, 3= 9, ≥4 = 9)	[AUTO] __
4) Quais destas utilidades domésticas o Sr.(Sra.) tem em casa?	[MAQLAV] __
Máquina de lavar roupa 0 () não 2 () sim	[VIDEO] __
Videocassete ou DVD 0 () não 2 () sim	
5) Tem geladeira ? 0 () não 4 () sim	[GEL] __
6) Tem freezer separado ou geladeira duplex? 0 () não 2 () sim	[FREZ] __
7) Quantos banheiros tem em casa? 0 () nenhum Se sim: Um ou mais de um? __ banheiros (1= 4, 2= 5, 3 = 6, ≥4 = 7)	[BANH] __
8) O Sr.(Sra.) tem empregada mensalista em casa? 0 () nenhuma Se sim: Uma ou mais de uma? __ empregadas (1= 3, ≥2 = 4)	DOMEST] __
9) Qual o último ano de estudo do chefe da família ? 0 () nenhum ou primário incompleto 1 () até a 4ª série (antigo primário) ou ginásial (primeiro grau) incompleto 2 () Ginásial (primeiro grau) completo ou colegial (segundo grau) incompleto 4 () Colegial (segundo grau) completo ou superior incompleto 8 () superior completo	[ESCOLA] __

11.3 Apêndice 3: Artigo “Association between an inflammatory-nutritional index and nutritional status in cancer patients”



Original

Association between an inflammatory-nutritional index and nutritional status in cancer patients

Carla Alberici Pastore^{1,2}, Silvana Paiva Orlandi² and María Cristina González¹

¹Post-graduation Program on Health and Behaviour, Catholic University of Pelotas, RS, Brazil. ²Nutrition College, Federal University of Pelotas, RS, Brazil.

Abstract

Introduction: Cachexia is a multifactorial syndrome characterized by loss of body weight, fat and muscle, increasing morbidity and mortality. The use of an index accounting for both serum albumin and C Reactive Protein levels could make early identification of cachexia easier.

Objective: To evaluate the variation of an inflammatory nutritional index related to nutritional status in cancer patients.

Methods: Cross sectional study including patients with gastrointestinal and lung cancer of a public chemotherapy service in Brazil. Serum albumin and C Reactive Protein were measured and the nutritional status was defined by Subjective Global Assessment. Statistical analyses were performed using Stata 9.2TM.

Results: A total of 74 patients were evaluated, 58.1% of them were male, mean age 63.4 ± 11.9 years old. Gastrointestinal cancer was the most prevalent type (71.6%). Only 13.7% of the patients were well nourished and 21.9% were severely malnourished. C Reactive Protein significantly increased according to nutritional status decline (p=0.03). When the albumin from patients with systemic inflammation was evaluated, there was no significant variation in relation to nutritional status (p=0.06). The Inflammatory Nutritional Index significantly varied in relation to nutritional status independent of the systemic inflammation (p=0.02).

Conclusions: Inflammatory Nutritional Index can be an adjuvant way for biochemical nutritional assessment and follow up in cancer patients with systemic inflammation.

(Nutr Hosp. 2013;28:188-193)

DOI:10.3305/nh.2013.28.1.6167

Key words: Cancer. Cachexia. C reactive protein. Albumin. Inflammatory Nutritional Index.

ASOCIACIÓN ENTRE EL ÍNDICE INFLAMATORIO-NUTRICIONAL Y ESTADO NUTRICIONAL EN PACIENTES CON CÁNCER

Resumen

Introducción: La caquexia es un síndrome multifactorial caracterizada por la pérdida de peso corporal, grasa y músculo, el aumento de la morbilidad y la mortalidad. El uso de un índice de la contabilidad para los dos niveles de albúmina sérica y la proteína C reactiva podría hacer que la identificación temprana de la caquexia más fácil.

Objetivo: Evaluar la variación de un índice inflamatorio-nutricional en relación con el estado nutricional en pacientes con cáncer.

Métodos: Estudio descriptivo incluyendo pacientes con cáncer gastrointestinal y los pulmones de un servicio de la quimioterapia pública en Brasil. La albúmina y la proteína C reactiva fueron medidos y el estado nutricional se definió por la Evaluación Global Subjetiva. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando Stata 9.2TM.

Resultados: Un total de 74 pacientes fueron evaluados, el 58,1% de ellos fueron hombres y el promedio de 63,4 ± 11,9 años de edad. Cáncer gastrointestinal era el tipo más frecuente (71,6%). Sólo el 13,7% de los pacientes estaban bien nutridos y el 21,9% estaban gravemente desnutridos. Proteína C reactiva aumentaron significativamente de acuerdo a la declinación del estado nutricional (p=0,03). Cuando la albúmina de los pacientes con inflamación sistémica se evaluó, no hubo variación significativa en relación al estado nutricional (p=0,06). El índice inflamatorio-nutricional varió significativamente en relación al estado nutricional independiente de la inflamación sistémica (p=0,02).

Conclusiones: El índice inflamatorio-nutricional puede ser una manera adyuvante para la evaluación nutricional bioquímica y seguimiento en los pacientes con cáncer y la inflamación sistémica.

(Nutr Hosp. 2013;28:188-193)

DOI:10.3305/nh.2013.28.1.6167

Palabras clave: Cáncer. Caquexia. Proteína C reactiva. Albúmina. Índice inflamatorio-nutricional.

Correspondence: Carla Alberici Pastore.
Rua Taquari, 617. Laranjal.
CEP: 96090-770 Pelotas, RS - Brazil
E-mail: pastorecarla@yahoo.com.br

Recibido: 12-IX-2012.
Aceptado: 23-X-2012.

Abbreviations

CRP: C reactive protein.
 SGA: Subjective Global Assessment.
 BMI: Body Mass Index.
 us-CRP: ultra-sensitive CRP.
 GPS: Glasgow Prognostic Score.
 INI: Inflammatory-Nutritional Index.
 PINI: Prognostic Inflammatory and Nutritional Index.

Introduction

Progressive, involuntary weight loss, especially lean tissue loss, is common in advanced cancer patients. Cachexia is a multifactorial syndrome characterized by severe body weight, fat and muscle loss and increased protein catabolism due to an underlying disease^{1,2}. Cachexia deteriorates patient performance and quality of life, increases morbidity and mortality, and is associated with worst responses to chemotherapy and poorer surgical outcomes in advanced cancer patients^{3,4}. Up to 85% of gastrointestinal and lung cancer patients suffer from cachexia at the time of diagnosis³.

Early identification of malnutrition is key for establishing successful cancer treatment regimens. But the identification of cachexia in cancer patients, especially in early stages, has proven difficult⁴.

Most of the traditional nutritional assessment methods are not useful in advanced cancer patients due to their inaccuracy, excessive costs for routine use, and their insufficient ability to assess debilitated patients⁵.

Among the biochemical parameters used for assessing nutritional status, serum albumin, synthesized in the liver, is the most prevalent blood protein⁶. Albumin concentration in the blood is associated with nutritional status, and its synthesis is decreased in individuals with systemic inflammation as the liver prioritizes acute phase protein synthesis⁶.

There is evidence that chronic systemic inflammation has an important role in the development of cancer cachexia, inducing progressive weight loss and muscle loss⁷.

Given the role of systemic inflammation in the genesis of progressive weight loss and muscle loss, cachexia can be identified by the presence of certain systemic inflammation indicators^{8,9}. Systemic inflammation is marked by an imbalance between proinflammatory and antiinflammatory cytokines, leading to high C reactive protein (CRP) blood levels^{3,10}.

Therefore, the biochemical evaluation of nutritional status using serum albumin levels in patients with systemic inflammation becomes dubious and difficult. The use of an index accounting for both serum albumin and CRP levels could make early identification of cachexia easier. The ability to detect cachexia early is of significant clinical relevance, since this condition in its advanced state (last-stage cachexia) is practically untreatable with currently available therapies¹.

Thus, the aim of this study was to evaluate the variation of an albumin/CRP indicator relative to nutritional status, defined by the Subjective Global Assessment (SGA), in cancer patients.

Methodology

A cross sectional study enrolling cancer patients, from July-2008 to April-2010, was conducted in the Chemotherapy Service of the Federal University of Pelotas Teaching Hospital, Brazil, whose service is done exclusively through the health public system.

Patients 18 years of age or older diagnosed with gastrointestinal (including liver, gallbladder and pancreas) or lung cancer, before their first chemotherapy sessions were considered eligible.

Patients had a consult with a nutritionist, after signing a consent form. Standardized questionnaires were used to collect demographic and social data. Anthropometric data (weight and height) were collected through standardized techniques. Cancer diagnosis and treatment information was gathered from patient medical records. Nutritional assessment was performed through Subjective Global Assessment (SGA)^{11,12} and calculating Body Mass Index (BMI = weight (Kg) / height (m)²).

After the appointment with the nutritionist, patients were taken to the laboratory where a blood sample was taken to test ultra-sensitive CRP (us-CRP) and serum albumin levels. The us-CRP was obtained using immunoturbidimetry (Kit CRP Turbiquest, LabtestTM) and serum albumin using bromocresol green methodology (kit Albumina, LabtestTM).

The Inflammatory-Nutritional Index was calculated using the formula: INI = Albumin/CRP. It was also estimated the Glasgow Prognostic Score¹³ (GPS): albumin <35 g/l = 1 and CRP >10 mg/l = 1 combined to form a prognostic score of 0 (normal) and 1 or 2 (abnormal).

This study was approved by the Research Ethics Committee from the Hospital in which it was conducted.

Data were processed with double typing and consistency checking using EpiInfo 6.04dTM software. Analyses were performed by Stata 9.2TM program.

Results

Seventy-four patients with gastrointestinal or lung cancer were enrolled. Most of them were male (58.1%). The mean age was 63.4 ± 11.9 years, ranging from 35.6 to 90.7 years. Most of the patients had gastrointestinal cancer (71.6%). Colon and rectum were the most prevalent types of cancer, followed by lung cancer.

According to SGA, only 13.7% of the sample was in good nutritional status (SGA «A») and almost 22% of the patients were severely malnourished (SGA «C»).

Table I Demographic, disease related and nutritional characteristics of the cancer patients		
Variable	Frequency	%
Gender		
Male	43	58.1
Female	31	41.9
Tumor's site		
Esophagus/Stomach	16	21.6
Colon/Rectum	33	44.6
Pancreas/Gallbladder	4	5.4
Lung	21	28.4
Chemotherapy		
Non-defined	9	12.2
Curative	1	1.3
Neo adjuvant	19	26.7
Adjuvant	9	12.2
Palliative	36	48.6
SGA**		
A	10	13.7
B	47	64.4
C	16	21.9
BMI^b (Kg/m²)		
Underweight	6	8.1
Normal	43	58.1
Overweight	22	29.7
Obesity	3	4.1
Mean (SD)	23.51	(±3.84)
Total	74	100%

*Subjective Global Assessment. *One (1) patient is missing for this variable. ^bBody Mass Index

The full description of the sample is in table I, where it is possible to observe that almost half of the patients received palliative chemotherapy, indicating advanced cancer stage.

The serum albumin mean value was 3.74 g/dl (SD±0.39 g/dl) ranging from 2.66 g/dl to 4.41 g/dl.

The CRP median value in this sample was 13.9 mg/l (IQR 3.3-59.3 mg/l), ranging from 0.10 mg/l to 169.9 mg/l. These values (with a non-parametric distribution) were considered high, since CRP above 10 mg/l indicates systemic inflammation.

The laboratorial parameters evaluated were altered (albumin < 3.5g/dL and CRP > 10mg/dL) in 68.9% and 55.4% of the sample, as shown on table II, in which it is possible to see a comparison of the sample population characteristics, according to normal or abnormal serum levels. Data show that high levels of CRP is more frequently found in gastrointestinal than in lung cancer (p=0.04).

When nutritional status was evaluated by SGA, there was an increase of CRP levels as nutritional status declined (p=0.003 Kruskal-Wallis test). Well-nourished patients had lower CRP median values (3.40 mg/l), and they increased linearly as nutritional status

worsened (41.25 in SGA «C» patients). This association was not present when nutritional status was defined by BMI (table III).

Serum albumin levels were evaluated according to inflammation status (CRP levels). In patients without systemic inflammation (CRP≤10 mg/l), albumin varied significantly according to nutritional status (p = 0.02 ANOVA test). However, in those patients with CRP levels >10mg/l there was no relationship between serum albumin levels and SGA (p = 0.06 ANOVA test).

Thus, the Inflammatory-Nutritional Index (INI = albumin/CRP) was developed with the intent to investigate its relationship with nutritional status, according to SGA. The analysis showed that INI varied significantly according to SGA defined nutritional status, independent of the systemic inflammation presence (p=0.02 Kruskal-Wallis test). Well-nourished patients had INI 1.25, linearly decreasing in worst nutritional conditions (0.10 in SGA «C» patients) (table IV).

Glasgow Prognostic Scores¹³ (GPS) were also compared with the INI ratios. Five individuals (6.8%) had normal GPS (score 0), while all of the remaining participants (93.2%) had an abnormal GPS (score 1: 46 individuals, 62.2% or score 2: 23 individuals, 31%). The INI decreased significantly as GPS increased (Kruskal-Wallis test, p=0.008), as shown in figure 1.

Discussion

The present study has as several limitations. The primary limitation is that serum albumin is not an established, reliable marker for nutritional status and should be used with caution for being an acute phase protein, situation that alter its specificity for diagnosis of visceral protein malnutrition¹⁴. Serum CRP is the most widely accepted proxy for systemic inflammation, but it is affected by several medical conditions, not having specificity for cancer-induced inflammation. Cachexia can also exist without overt systemic inflammation².

Cancer has been associated with systemic inflammation, often leading to malnutrition and cachexia, with muscle mass loss, which increases morbidity¹⁴. Therefore, tools are necessary to identify nutritional status and inflammation as early and precisely as possible in cancer patients¹⁴.

The anorexia-cachexia syndrome affects up to 80% of the cancer patients and is the major cause of death in advanced cancer cases¹⁰. Lung and gastrointestinal cancer patients tend to lose considerable amounts weight⁴.

In this study, up to 85% of the patients were at nutritional risk or malnourished, according to SGA. In a review article, Deans and Wigmore reported that cachexia remains an important cause of morbidity and mortality, affecting up to 85% of gastrointestinal cancer patients at diagnosis³. In a cross-sectional study of colorectal cancer patients, Read *et al* found that 56% were at nutritional risk, according to Patient-Generated SGA¹⁵. In a study conducted in Rio de Janeiro, Brazil,

Table II
Characteristics of cancer patients according risk values of serum albumin and C-reactive protein

Variable	Albumin			C-Reactive Protein		
	≥ 3.5 g/dL n (%)	< 3.5 g/dL n (%)	p*	≤ 10 mg/dL n (%)	>10 mg/dL n (%)	p*
Gender			0,85			0.30
Male	13 (56.5)	30 (58.8)		17 (51.5)	26 (63.4)	
Female	10 (43.5)	21 (41.2)		16 (48.5)	15 (36.6)	
Tumor's site			0.17			0.04**
Gla	14 (60.9)	39 (76.5)		28 (84.8)	25 (61.0)	
Lung	9 (39.1)	12 (23.5)		5 (15.2)	16 (39.0)	
Tumor Stage			0.49**			0.22**
I	0 (0.0)	1 (2.0)		1 (3.0)	0 (0.0)	
II	4 (17.4)	16 (31.4)		11 (33.4)	9 (21.9)	
III	12 (52.2)	17 (33.3)		14 (42.4)	15 (36.6)	
IV	7 (30.4)	15 (29.4)		6 (18.2)	16 (39.0)	
Unknown	0 (0.0)	2 (3.9)		1 (3.0)	1 (2.5)	
Chemother.			0.02**			0.02**
Undefined	6 (26.1)	3 (5.9)		2 (6.1)	7 (17.1)	
Curative	1 (4.4)	0 (0.0)		0 (0.0)	1 (2.4)	
Neo adjuvant	3 (13.0)	16 (31.4)		12 (36.4)	7 (17.1)	
Adjuvant	1 (4.3)	8 (15.7)		7 (21.2)	2 (4.9)	
Palliative	12 (52.2)	24 (47.0)		12 (36.3)	24 (58.5)	
SGA^{b*}			0.03**			0.16**
A	1 (4.5)	9 (17.7)		7 (21.2)	3 (7.5)	
B	12 (54.6)	35 (68.6)		21 (63.6)	26 (65.0)	
C	9 (40.9)	7 (13.7)		5 (15.2)	11 (27.5)	
BMI^c (Kg/m²)			0.74**			0.86**
Underweight	3 (13.0)	3 (5.9)		3 (9.1)	3 (7.3)	
Normal	13 (56.5)	30 (58.8)		18 (54.5)	25 (61.0)	
Overweight	6 (26.1)	16 (31.4)		10 (30.3)	12 (29.3)	
Obesity	1 (4.4)	2 (3.9)		2 (6.1)	1 (2.4)	
Mean (SD)	23.06(±3.73)	23.71(±3.91)	0.50#	23.23(±4.4)	23.74(±3.31)	0.57#
Total	23	51	74	33	41	74
(%)	(31.1)	(68.9)	(100)	(44.6)	(55.4)	(100)

* Chi-squared Test. ** Fischer Exact Test. # T Test

^aGastrointestinal. ^bSubjective Global Assessment. ^cBody Mass Index

*One (1) patient is missing for this variable

Table III		
CRP (mg/l) variation according to nutritional status		
Nutritional status	CRP Median (IQI)	p*
SGA^a		0.003
A	3.40 (1.90, 17.10)	
B	12.45 (4.20, 59.65)	
C	41.25 (7.55, 124.9)	
BMI^b (Kg/m²)		0.982
Underweight	10.3 (7.1, 32.8)	
Normal	19.5 (2.2, 79.7)	
Overweight	14.9 (4.6, 59.3)	
Obesity	6.3 (2.2, 130.1)	

* Kruskal-Wallis test. ^aSubjective Global Assessment. ^bBody Mass Index.

Table IV		
Inflammatory-Nutritional Index (INI) variation according to nutritional status		
Nutritional status	INI Median	IQI
SGA A	1.25	0.23, 1.93
SGA B	0.31	0.06, 1.19
SGA C	0.10	0.03, 0.48

p = 0.02 – Kruskal-Wallis test.

Pereira Borges et al found 77,1% of malnutrition in cancer patients, according to SGA¹⁶.

In this sample, most of the patients had advanced cancer and were receiving palliative chemotherapy

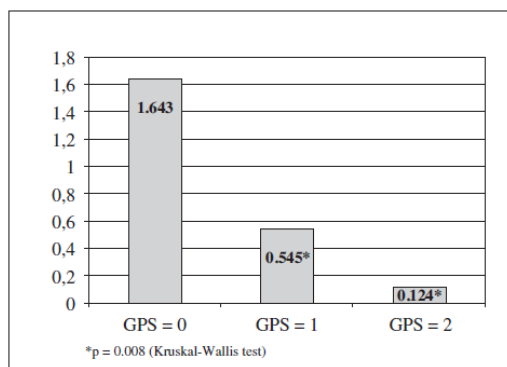


Fig. 1.—Inflammatory Nutritional Index variation according to Glasgow Prognostic Score (GPS).

indication. Cachexia is more prevalent in advanced disease patients and it worsens their prognosis, decreasing length and quality of life⁵. This could explain the high prevalence of nutritional risk/malnutrition in this study population.

Thirty percent of the patients had hypoalbuminemia, with the minimum value of 2.66g/dl and mean value of 3.74 g/dl. In their article, Nelson *et al.*, while studying patients of a palliative medicine program, with none receiving chemotherapy, found a mean albumin of 2.4 g/dl in their sample population⁵. In the present study, only 50% of the patients were receiving palliative treatment. This could explain the lower albumin values in the Nelson study. In other study, conducted in Brazil¹⁶, 45.6% of the patient had low serum albumin (<3.5 g/dl) versus 68.9% in the present study, being malnutrition (according SGA) more prevalent in this study (86.3% in the present study versus 77.1%).

Serum albumin is a safe indicator of morbidity and mortality, but not of nutritional status. Serum albumin concentration is influenced by many non-nutritional factors, resulting in low sensitivity and specificity to changes in nutritional status^{10,14}. In chronic malnutrition, the albumin measurement becomes useless as a nutritional status marker⁵.

Systemic inflammation was present in up to 50% of this sample, showing CRP values notably above 10 mg/l, reaching levels as high as 169.9 mg/l, with a mean value of 38.05 mg/l. In studies with advanced cancer patients, Nelson⁵ and Walsh¹⁰ found mean CRP of 106±87 mg/l, showing exacerbated systemic inflammation in patients with cancer.

In this study, CRP values significantly varied according to nutritional status (table III). Serum albumin was associated with nutritional status only in CRP<10 mg/l patients, as there was no relation in patients with systemic inflammation.

Cancer patients have an acute phase response stereotype, observed by a CRP increase and an albumin decrease. This relationship was similar between different cancer types, according to studies conduct by McMillan^{4,17}.

The albumin/CRP ratio was associated with SGA nutritional status, independent of systemic inflammation status. As the ratio decreased, patient nutritional state worsened. So, these parameters (CRP and albumin), appraised routinely in cancer patients, could be used to build a nutritional indicator. According to Elahi *et al.*¹⁸, scores based on hypoalbuminemia and elevated CRP have the advantage of being based on routinely available, well-standardized measurements that are simple to use.

Several studies use scores based on serum proteins and inflammatory markers to assess nutritional status and/or prognostic, such as *Prognostic Inflammatory and Nutritional Index* (PINI)^{5,10} and *Glasgow Prognostic Score*^{13,18}, among others¹⁹. PINI, however, needs more complex testes, such as pre-albumin and alpha-1-acid glycoprotein serum levels. Thus, the Inflammatory-Nutritional Index (INI) could be a simpler complement to nutritional evaluation, if more studies confirm its usefulness.

In this study, the GPS, an inflammation-based prognostic score calculated using standard thresholds of C reactive protein (CRP) and albumin that has prognostic value in patients with advanced cancer, was also used. Despite the similarities between this study population and that of Brown *et al.*¹³ (gastrointestinal and lung cancer patients), 93% of this sample had an abnormal GPS, compared 78% in their study. The INI was significantly associated with GPS. New studies, particularly longitudinal studies, are necessary to evaluate prognostic capacity of the INI.

The SGA^{11,12}, used as a nutritional status indicator in the present study, which relies on clinical history and physical examinations, appears to be a safe way to assess nutritional state in advanced cancer^{10,20}.

SGA is a subjective method, depending on the observer's ability and training level, which can lead to inter-observer agreement. The albumin/CRP ratio, named as INI, could be used as an auxiliary method to identify patients who are at nutritional risk, and to establish therapeutic targets based on nutritional decline.

More studies, with larger sample size, are necessary to evaluate the usefulness and reliability of this method as an indicator of nutritional status, and to determine logical end-points for nutritional risk categories. Also longitudinal studies are necessary to verify if INI has prognostic capabilities for cancer patients.

Acknowledgements

This study was conducted at the Teaching Hospital of the Federal University of Pelotas, RS, Brazil.

We would like thank the Brazilian *National Counsel of Technological and Scientific Development* (CNPq) for the fund directed to the development of this study. This entity had no involvement in study design, data collection, analysis or interpretation of data, writing the manuscript or in the decision to submit the manuscript for publication.

We also thank the group members, as participating investigators, Lúcia Rota Borges, Denise Halpern-Silveira, Maria Augusta Lang, Rafael Glufke, Ilka Benedet Lineburger, Jaqueline Maslonek, Lara Real, Alessandra Formigheri and Caroline Penno.

Statement of Authorship

CAP participated in the design of the study, in collection and interpretation of data and drafted the manuscript. SPO coordinated the study, and critically reviewed the manuscript. MCG conceived the study, participated in its design and coordination, and performed the statistical analyses.

References

- Muscaritoli M, Anker SD, Argiles J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) «cachexia-anorexia in chronic wasting diseases» and «nutrition in geriatrics». *Clin Nutr* 2010; 29 (2): 154-9.
- Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011; 12 (5): 489-95.
- Deans C, Wigmore SJ. Systemic inflammation, cachexia and prognosis in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8 (3): 265-9.
- McMillan DC. An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer. *Proc Nutr Soc* 2008; 67 (3): 257-62.
- Nelson KA, Walsh D. The cancer anorexia-cachexia syndrome: a survey of the Prognostic Inflammatory and Nutritional Index (PINI) in advanced disease. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24 (4): 424-8.
- McMillan DC, Watson WS, O'Gorman P, Preston T, Scott HR, McArdle CS. Albumin concentrations are primarily determined by the body cell mass and the systemic inflammatory response in cancer patients with weight loss. *Nutr Cancer* 2001; 39 (2): 210-3.
- McMillan DC. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12 (3): 223-6.
- Delano MJ, Moldawer LL. The origins of cachexia in acute and chronic inflammatory diseases. *Nutr Clin Pract* 2006; 21 (1): 68-81.
- Fearon KC, Voss AC, Hustead DS. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr* 2006; 83 (6): 1345-50.
- 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. *Support Care Cancer* 2003; 11 (1): 60-2.
- Detsky AS, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, Jeejeebhoy KN. What is subjective global assessment of nutritional status? *J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11 (1): 8-13.
- Ottery FD. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. *Nutrition* 1996; 12 (S1): S15-19.
- Brown DJ, Milroy R, Preston T, McMillan DC. The relationship between an inflammation-based prognostic score (Glasgow Prognostic Score) and changes in serum biochemical variables in patients with advanced lung and gastrointestinal cancer. *J Clin Pathol* 2007; 60 (6): 705-8.
- Valenzuela-Landaeta K, Rojas P, Basfi-fer K. Nutritional assessment for cancer patient. *Nutr Hosp* 2012; 27 (2): 516-23.
- Read JA, Choy ST, Beale PJ, Clarke SJ. Evaluation of nutritional and inflammatory status of advanced colorectal cancer patients and its correlation with survival. *Nutr Cancer* 2006; 55 (1): 78-85.
- Pereira Borges N, D'Alegria Silva B, Cohen C, Portari Filho PE, Medeiros FJ. Comparison of the nutritional diagnosis, obtained through different methods and indicators, in patients with cancer. *Nutr Hosp* 2009; 24 (1): 51-5.
- McMillan DC, Elahi MM, Sattar N, Angerson WJ, Johnstone J, McArdle CS. Measurement of the systemic inflammatory response predicts cancer-specific and non-cancer survival in patients with cancer. *Nutr Cancer* 2001; 41 (1-2): 64-9.
- Elahi MM, McMillan DC, McArdle CS, Angerson WJ, Sattar N. Score based on hypoalbuminemia and elevated C-reactive protein predicts survival in patients with advanced gastrointestinal cancer. *Nutr Cancer* 2004; 48(2): 171-3.
- Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, Angerson WJ, Dunlop DJ. Evaluation of cumulative prognostic scores based on the systemic inflammatory response in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2003; 89 (6): 1028-30.
- Thoresen L, Fjeldstad I, Krogstad K, Kaasa S, Falkmer UG. Nutritional status of patients with advanced cancer: the value of using the subjective global assessment of nutritional status as a screening tool. *Palliat Med* 2002; 16 (1): 33-42.

11.4 Apêndice 4: Prova do manuscrito “The Inflammatory-Nutritional Index: assessing nutritional status and prognosis in gastrointestinal and lung cancer patients”



The Inflammatory-Nutritional Index: assessing nutritional status and prognosis in gastrointestinal and lung cancer patients

Journal:	<i>Nutrition and Cancer: An International Journal</i>
Manuscript ID:	Draft
Manuscript Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Pastore, Carla; Catholic University of Pelotas, Post-Graduation Program on Health and Behavior; Federal University of Pelotas, Nutrition School Orlandi, Silvana; Federal University of Pelotas, Nutrition Gonzalez, Maria Cristina; Catholic University of Pelotas, Post-Graduation Program on Health and Behavior
Keywords:	Biomarkers, Cachexia, Cohort study, Serum markers

SCHOLARONE™
Manuscripts