

UNICESUMAR - CENTRO UNIVERSITÁRIO DE MARINGÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

**AS IMPLICAÇÕES DO ESTADO NUTRICIONAL NO TRATAMENTO
ONCOLÓGICO QUIMIOTERÁPICO**

DAMARIS JANAINA BRUGNOLO
MARALINE ADAM WAZNY

CURITIBA – PR
2020

DAMARIS JANAINA BRUGNOLO

MARALINE ADAM WAZNY

**AS IMPLICAÇÕES DO ESTADO NUTRICIONAL NO TRATAMENTO
ONCOLÓGICO QUIMIOTERÁPICO**

Artigo apresentado ao curso de graduação em Nutrição da UniCesumar – Centro Universitário de Maringá como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel em Nutrição, sob a orientação da Prof. Dra. Andrea Emanuela Chaud Hallvass.

CURITIBA – PR

2020

DAMARIS JANAINA BRUGNOLO

MARALINE ADAM WAZNY

**AS IMPLICAÇÕES DO ESTADO NUTRICIONAL NO TRATAMENTO
ONCOLÓGICO QUIMIOTERÁPICO**

Artigo apresentado ao curso de graduação em Nutrição da UniCesumar – Centro
Universitário de Maringá como requisito parcial para a obtenção do título de
bacharel(a) em Nutrição, sob a orientação da Prof. Dra. Andrea Emanuela Chaud
Hallvass.

Aprovado em: 25 de novembro de 2020.

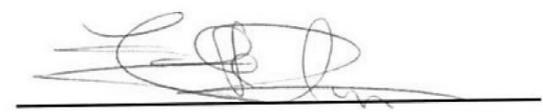
BANCA EXAMINADORA



Dra. Andrea Emanuela Chaud Hallvass - UniCesumar



Esp. Vanessa Dreher - IOP



Dra. Fabiola Regina Stevan - UniCesumar

AS IMPLICAÇÕES DO ESTADO NUTRICIONAL NO TRATAMENTO ONCOLÓGICO QUIMIOTERÁPICO

Damaris Janaina Brugnolo

Maraline Adam Wazny

RESUMO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, que teve como objetivo identificar a relação entre o estado nutricional e o tratamento oncológico quimioterápico, verificando dessa forma, as implicações relacionadas à toxicidade e sobrevida. A busca dos trabalhos científicos foi realizada nas bases de dados da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), Pubmed, Scientific Electronic e Medical Literature and Retrieval System Online (Medline). Foram utilizados os seguintes descritores em português e inglês: antineoplásicos, estado nutricional, neoplasias, sarcopenia e terapia nutricional, sendo respeitados os critérios de busca estabelecidos em cada base de dados. A busca resultou em 9 artigos publicados entre os períodos de 2010 a 2020. Os resultados demonstraram que as condições de desnutrição, baixo índice nutricional, sarcopenia e/ou caquexia que debilitam o estado nutricional, exercem influência no tratamento oncológico quimioterápico. De acordo com os resultados, sugere-se que o estado nutricional debilitado possui associação com o aumento da toxicidade e redução da sobrevida dos pacientes, destacando a importância da manutenção da composição corporal e do estado nutricional.

Palavras-chave: Antineoplásicos. Estado Nutricional. Neoplasias. Sarcopenia. Terapia nutricional.

THE IMPLICATIONS OF LOW ADHERENCE TO NUTRITIONAL THERAPY IN ADULT CHEMOTHERAPY TREATMENT

Damaris Janaina Brugnolo

Maraline Adam Wazny

ABSTRACT

It is an integrative literature review that aimed to identify the relationship between nutritional status and chemotherapy cancer treatment, thus verifying the implications related to toxicity and survival. The search for scientific papers was carried out in the databases of Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (Lilacs), Pubmed, Scientific Electronic and Medical Literature and Retrieval System Online (Medline). The following descriptors were used in Portuguese and English: antineoplastic agents; nutritional status; neoplasms; sarcopenia and nutritional therapy, with the search criteria established in each database being respected. The search resulted in 9 articles published between 2010 and 2020. The results showed conditions of malnutrition, low nutritional index, sarcopenia and / or cachexia that weaken the nutritional status, exert influence on the chemotherapy cancer treatment. According to the results, it is suggested that the impaired nutritional status is associated with increased toxicity and reduced patient survival, highlighting the importance of maintaining body composition and nutritional status.

Keywords: Antineoplastic agents; Nutritional Status. Neoplasms. Sarcopenia. Nutrition Therapy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Diagrama dos artigos encontrados e selecionados	12
Figura 2 - Gráfico dos resultados obtidos dos artigos incluídos na revisão	16

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Descritores utilizados na busca de artigos para revisão integrativa	11
Tabela 2 – Distribuição do número de artigos identificados e selecionados	12
Tabela 3 - Caracterização dos artigos incluídos na revisão integrativa	13
Tabela 4 - Apresentação da síntese de artigos incluídos na revisão integrativa	14

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	8
2	OBJETIVO.....	9
3	MÉTODOLOGIA.....	9
4	RESULTADOS.....	11
5	DISCUSSÃO.....	16
5.1	TOXICIDADE.....	16
5.2	SOBREVIDA.....	18
6	CONCLUSÃO.....	20
	REFERÊNCIAS.....	21

1. INTRODUÇÃO

Uma das principais causas de óbitos, em escala mundial, é o câncer, causando impactos socioeconômicos na saúde pública. “Atualmente, câncer é o nome geral dado a um conjunto de mais de 100 doenças, que têm em comum o crescimento desordenado de células, que tendem a invadir tecidos e órgãos vizinhos.” (INCA, 2020, p.13). A incidência de casos está em ascensão e deve aumentar significativamente nos próximos anos. “Para o Brasil, a estimativa para cada ano do triênio 2020-2022 aponta que ocorrerão 625 mil novos casos de câncer”. (INCA, 2019, p.25).

De acordo com o Ministério da saúde e o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, nas últimas décadas foram desenvolvidos e aprimorados diversos métodos de tratamento contra o câncer. A equipe médica especializada deve avaliar as características e condições prévias de saúde do paciente, além de avaliar o tipo e extensão do tumor antes de escolher o método terapêutico, e este precisa ser aceito pelo paciente (INCA, 2006, p. 13-15). Os tratamentos envolvem metodologias regionais (cirurgia e/ou radiologia), sistêmicas (quimioterapia, imunoterapia, terapia alvo e/ou hormonioterapia) e através de transplante de medula óssea, tratamento que é proposto para algumas doenças que afetam as células do sangue, como as leucemias e os linfomas. Esses métodos podem ser realizados de maneira exclusiva ou combinada, com objetivo curativo, de controle ou paliativo. (ONCOGUIA, 2018)

Dentre os tratamentos disponíveis, a quimioterapia é caracterizada pela utilização de substâncias químicas medicamentosas, com propriedades antineoplásicas que atuam de forma sistêmica. Essas substâncias misturam-se na circulação sanguínea e são levadas a todas as regiões do corpo, destruindo as células que formam o tumor e impedindo, também, a formação de metástases (INCA, 2018). No entanto, esses medicamentos não conseguem diferenciar as células saudáveis das doentes, motivo pelo qual a quimioterapia pode apresentar efeitos adversos variados, dependendo do agente e suas características, podendo incluir sintomas gastrointestinais que causam impactos na ingestão alimentar e no estado nutricional (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2020).

O estado nutricional (EN) é definido como “condição de saúde de um indivíduo, influenciada pelo consumo e utilização dos nutrientes, identificada pela correlação de informações obtidas de estudos físicos, bioquímicos, clínicos e dietéticos” (CHRISTAKIS, 1973 apud. VASCONCELOS, 2000, p. 19). Frequentemente, observam-se alterações no estado nutricional dos pacientes oncológicos, as quais podem ocorrer em qualquer etapa do tratamento. As implicações são variadas e multifatoriais, porém, situações como a desnutrição, sarcopenia e síndrome caquexia-anorexia são as mais frequentemente encontradas, devido à grande demanda energética-proteica gerada pelos tratamentos antineoplásicos, associados às alterações metabólicas geradas pelo tumor e agravados pela redução na ingestão alimentar que pode ocorrer nestes pacientes durante o período de tratamento. O acompanhamento do EN pode e deve ser feito através de exames laboratoriais, físicos, dietéticos, antropométricos e subjetivos (SILVA, 2005).

As necessidades nutricionais dos pacientes em tratamento quimioterápico podem variar dependendo do tipo de neoplasia, sua localização, estado nutricional prévio e patologias associadas. A terapia nutricional tem como objetivo a preservação e recuperação do EN, controle dos efeitos gastrointestinais adversos, bem como a preservação do bem estar do paciente (SBNPE; ASBRAN, 2011). Mediante o exposto, torna-se viável que mais estudos analisem a relação do EN no tratamento oncológico, com o intuito de proporcionar uma melhor qualidade de vida, redução dos sintomas e taxas de morbimortalidade em câncer.

Nessa perspectiva, o presente estudo analisou as evidências científicas disponíveis referente às implicações que o EN causa no tratamento quimioterápico, com o intuito de contribuir para a conscientização da importância de uma assistência multidisciplinar qualificada direcionada aos pacientes oncológicos.

2.OBJETIVO

Avaliar as implicações do estado nutricional no tratamento oncológico quimioterápico.

3.METODOLOGIA

Trata-se de um estudo realizado por meio do método de revisão integrativa, elaborado conforme as etapas apontadas pela literatura. Para a construção da

presente revisão integrativa, foram seguidas as seguintes etapas: (1) elaboração da pergunta norteadora, (2) definição dos descritores e dos critérios para inclusão/exclusão de artigos; (3) amostragem (seleção dos artigos); (4) categorização dos estudos; (5) definição das informações a serem extraídas dos trabalhos revisados; (6) síntese do conhecimento evidenciado nos artigos analisados e apresentação da revisão integrativa: este método possibilita a síntese das pesquisas já disponíveis sobre determinado tema embasado em conhecimentos científicos.

Para orientar o estudo, formulou-se as seguintes questões norteadoras: “O estado nutricional debilitado influencia nos resultados do tratamento quimioterápico?” e “O estado nutricional debilitado causa impacto no paciente em tratamento quimioterápico?”.

Os artigos foram selecionados com base nos seguintes critérios de inclusão: publicações a partir do ano de 2010; texto completo para o acesso; idiomas em português e inglês; artigos que apresentassem como foco do estudo pacientes em tratamento quimioterápico exclusivo; pacientes em tratamento quimioterápico neoadjuvante; pacientes maiores de 19 anos. Foram excluídos artigos repetidos em uma ou mais bases de dados, estudos que contemplassem exclusivamente pacientes gestantes, lactentes ou geriátricos; em terapia nutricional enteral ou parenteral.

Os trabalhos científicos foram selecionados nas seguintes bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), Pubmed e Medical Literature and Retrieval System Online (Medline).

Na busca de artigos, foram empregados descritores e também combinações entre os mesmos, conforme os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH), em português e inglês: Antineoplásicos, estado nutricional, neoplasia, sarcopenia e terapia nutricional. Foi realizado o cruzamento entre os descritores por meio da estratégia de pesquisa combinada com o operador booleano “AND” ou “E” no campo “descriptor de assunto” (tabela 1).

Tabela 1 - Descritores utilizados na busca de artigos para revisão integrativa

Português	Inglês
Antineoplásicos E terapia nutricional	Antineoplastic agents AND nutrition therapy
Antineoplásicos E sarcopenia	Antineoplastic agents AND sarcopenia
Antineoplásicos E estado nutricional	Antineoplastic agents AND nutritional status
Neoplasias E estado nutricional	Neoplasms AND nutritional status
Sarcopenia E neoplasias	Sarcopenia AND neoplasms
Terapia nutricional E neoplasias	Nutrition therapy AND neoplasms

Após a busca, foi realizada a pré-seleção dos artigos por meio da leitura criteriosa dos títulos e resumos, no intuito de verificar a adequação dos mesmos aos critérios estabelecidos.

Após o levantamento dos artigos, os estudos foram submetidos a um instrumento para avaliar a qualidade metodológica: Classificação Hierárquica das Evidências para Avaliação dos Estudos, que contempla os seguintes níveis: 1) revisão sistemática ou metanálise; 2) ensaios clínicos randomizados; 3) ensaio clínico sem randomização; 4) estudos de coorte e de caso-controle; 5) revisão sistemática de estudos descritivos e qualitativos; 6) único estudo descritivo ou qualitativo; 7) opinião de autoridades e/ou relatório de comitês de especialidades. Na avaliação, optou-se por não utilizar artigos com nível 7. (STILLWELL, FINEOUT-OVERHOLT, MELNYK, WILLIAMSON, 2010, p.43).

4.RESULTADOS

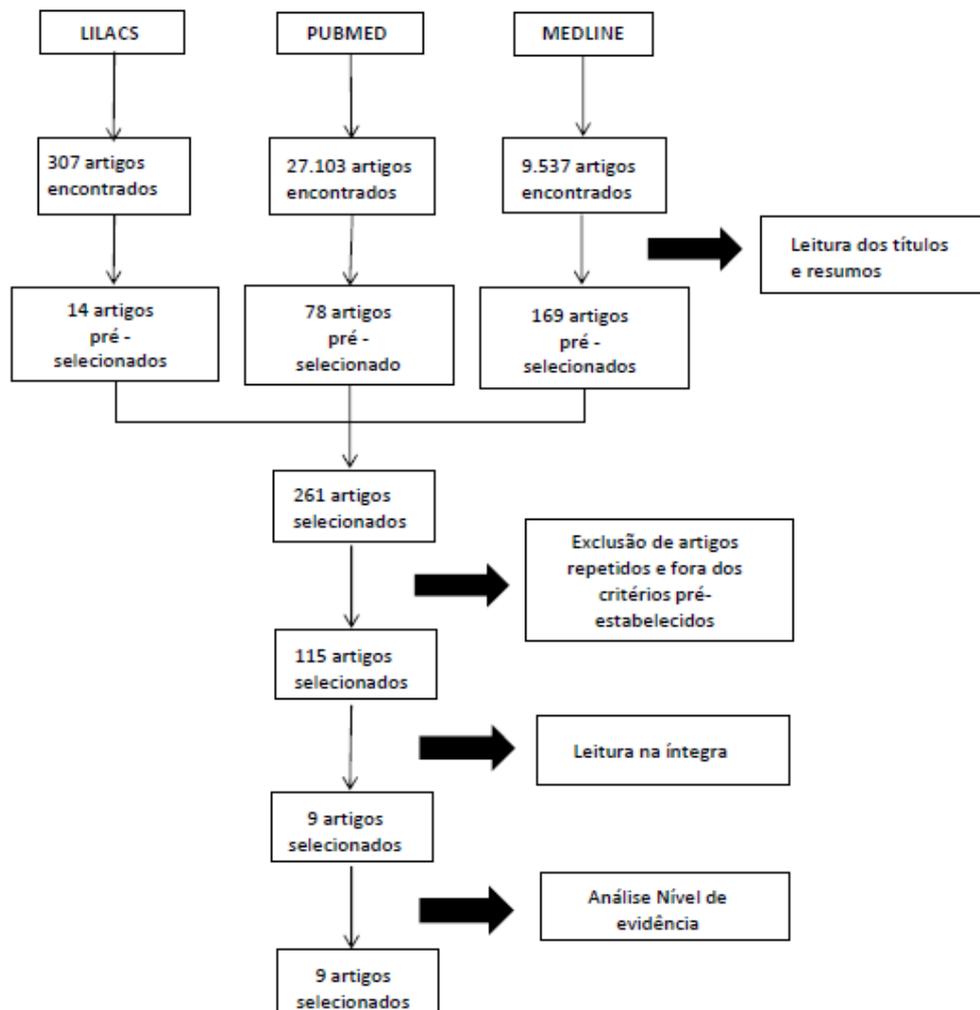
A quantidade total identificada foi de 261 artigos dentre as três bases de dados utilizadas na busca. Do total de artigos encontrados foram selecionados para o estudo 9 artigos, com distribuição de 3 artigos na base de dados PubMed e 6 artigos na base de dados MEDLINE (tabela 2).

Tabela 2 – Distribuição do número de artigos identificados e selecionados segundo bases de dados definidas

Base de Dados	Artigos Identificados	Artigos selecionados*
LILACS	14	0
PUBMED	78	3
MEDLINE	169	6
Total	261	9

A figura 1 apresenta o diagrama com os resultados encontrados com base na busca dos descritores nas bases de dados definidas.

Figura 1 - Diagrama dos artigos encontrados e selecionados por meio da pesquisa nas bases de dados.



A maioria das pesquisas foram realizadas em países asiáticos, como Japão e China. Também foram identificados estudos feitos na França, Reino Unido e Irlanda. Na tabela 3, encontra-se a caracterização dos artigos incluídos na presente revisão integrativa.

Tabela 3 - Caracterização dos artigos incluídos na revisão integrativa

Título do Artigo	Autor e ano de publicação	Periódico	Base de dados	Evidência AHRQ
Sarcopenia is associated with toxicity in patients undergoing neo-adjuvant chemotherapy for oesophago-gastric cancer	Tan BH, Brammer K, Randhawa N, et al., (2014)	EJSO - European Journal of Surgical Oncology	Medline	IV
Association of skeletal muscle loss with the long-term outcomes of esophageal cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy	Kamitani N, Migita K, Matsumoto S, et al., (2019)	Surgery Today Official Journal of the Japan Surgical Society	Medline	IV
Clinical Assessment of Sarcopenia and Changes in Body Composition During Neoadjuvant Chemotherapy for Esophageal Cancer	Miyata H, Sugimura K, Motoori M, et al., (2017)	Anticancer Research - International Journal of Cancer Research and Treatment	Pubmed	IV
Characterising the impact of body composition change during neoadjuvant chemotherapy for pancreatic cancer	Griffin OM, Duggan SN, Ryan R, McDermott R, Geoghegan J, Conlon KC, (2019)	Pancreatologia	Medline	IV
Skeletal muscle mass as a predictor of the response to neo-adjuvant chemotherapy in locally advanced esophageal cancer	Ota T, Ishikawa T, Endo Y, et al, (2019)	Medical Oncology	Medline	IV
Nutritional Status Affects Treatment Tolerability and Survival in Metastatic Colorectal Cancer Patients: Results of an AGEO Prospective Multicenter Study	Barret M, Malka D, Aparicio T, et al, (2011)	Oncology	Medline	IV
Sarcopenia as a significant predictive factor of neutropenia and overall survival in urothelial carcinoma patients underwent gemcitabine and cisplatin or carboplatin	Yumioka T, Honda M, Nishikawa R, et al., (2019)	International Journal of Clinical Oncology	Pubmed	IV
Sarcopenia Is Linked to Treatment Toxicity in Patients With Metastatic Colorectal Cancer	Barret M, Antoun S, Dalban C, et al, (2015)	Journal Nutrition and Cancer	Medline	IV
Value of the Prognostic Nutritional Index in advanced gastric cancer treated with preoperative chemotherapy	Sun J, Wang D, Mei Y, et al., (2016)	JSR - Journal of Surgical Research	Pubmed	IV

Dentre os artigos selecionados, sete artigos foram publicados em revistas médicas, um da área de Nutrição e um em Ciências da Saúde. Do total de publicações, seis foram desenvolvidos em hospitais universitários, duas pesquisas multicêntricas e um em uma instituição especializada em tratamento oncológico. Quanto às características metodológicas, todos os artigos foram de abordagem quantitativa e apresentaram delineamento não experimental, do tipo transversal e

longitudinal. Na tabela 4, apresenta-se a síntese dos artigos incluídos na revisão integrativa.

Tabela 4 - Apresentação da síntese de artigos incluídos na revisão integrativa

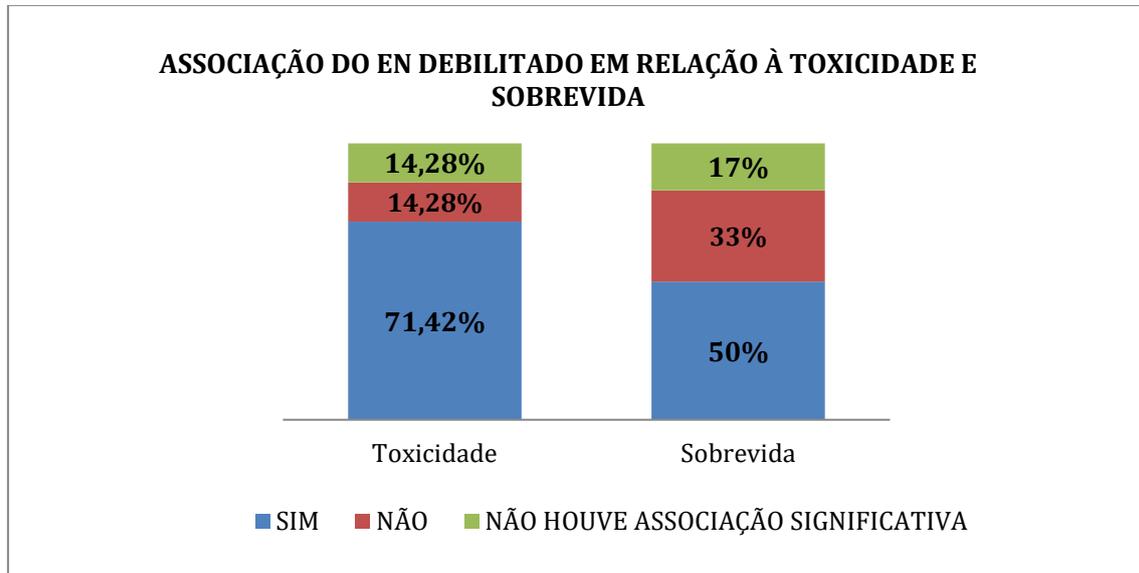
Nome do artigo	Resultados	Associação com EN	Nº de pacientes	Conclusão
Sarcopenia is associated with toxicity in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for esophagogastric cancer	<ul style="list-style-type: none"> A prevalência de DLT (toxicidade limitante dose) foi mais comum em pacientes com sarcopenia do que sem sarcopenia (54,5% vs. 28,9%); Sobrevida global média dos pacientes sarcopênicos: 569 dias em comparação: 1013 dias p/ pcnts não sarcopênicos; Não houve diferença significativa na sobrevida global em pcnts q apresentaram DLT em comparação com quem não teve (810 dias vs. 859 dias). 	Toxicidade e sobrevida (houve associação significativa)	89	A sarcopenia é um preditor significativo de DLT em pacientes com câncer esofagogástrico submetidos a quimioterapia neoadjuvante. Esses resultados aumentam o potencial para o uso da avaliação da massa muscular esquelética usando tomografias para prever a toxicidade e individualizar a dosagem da quimioterapia.
Association of skeletal muscle loss with long-term outcomes of patients with esophageal cancer treated with neoadjuvant chemotherapy	<ul style="list-style-type: none"> Taxa de sobrevida global (3 anos) 68,9% grupo com baixa perda de músculo esquelético (LME) e 0% grupo com alta perda LME; Não houve diferenças significativas nas taxas de sobrevivência geral e sobrevivência específica da doença em termos de sarcopenia antes da NAC e da cirurgia; Sarcopenia antes da NAC ou da cirurgia não foi significativamente associada à sobrevida global; Alto LME foi associado a um risco maior de tumor com profundidade patológica de T3 e T4 do que aqueles com baixo LME; LME foi associado a pior resultado a longo prazo. 	Sobrevida (não houve associação)	90	Esses resultados sugerem que a perda de músculo esquelético está associada a um pior resultado a longo prazo para pacientes com CE tratados com NAC.
Clinical evaluation of sarcopenia and changes in body composition during neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer	<ul style="list-style-type: none"> Não houve diferença significativa no peso corporal antes e após NAC. SMM também não mudou significativamente durante NAC; Não houve diferença significativa na incidência de toxicidades entre os grupos sarcopênicos e não sarcopênicos; Toxicidades de alto grau tiveram relação com uma diminuição relativa significativamente maior da perda de massa muscular esquelética em comparação com os pacientes que não apresentaram; Sarcopenia antes da NAC não foi associada à incidência de toxicidades relacionadas à quimioterapia. 	Toxicidade (não houve associação significativa)	94	A incidência de eventos adversos graves, como neutropenia febril e neutropenia de grau 4, está associada a uma redução significativa da massa muscular esquelética durante a NAC. Devemos fazer um esforço para reduzir a incidência de eventos adversos, a fim de manter uma composição corporal adequada durante a NAC.
Characterizing the impact of changes in body composition during neoadjuvant chemotherapy in pancreatic cancer	<ul style="list-style-type: none"> 73% dos pacientes sofreram perda de tecido magro durante tratamento; Presença de caquexia e sarcopenia no diagnóstico não teve impacto na sobrevida final; 50% teve baixa atenuação muscular e isso foi associado ao risco aumentado de mortalidade (sobrevida mediana da AM normal x grupo AM baixa, 19 meses vs 14 meses); Perda de tecido magro e gordo durante a nac foi associada ao maior risco de mortalidade; Baixa atenuação muscular no momento do diagnóstico duplicou o risco de mortalidade. 	Sobrevida (não houve associação)	78	A sarcopenia foi prevalente em metade dos pacientes no momento do diagnóstico com BRPC. A atenuação muscular baixa no diagnóstico, associada à perda de tecido magro durante a quimioterapia, aumentou independentemente o risco de mortalidade.
Skeletal muscle mass as a predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced esophageal cancer	<ul style="list-style-type: none"> A resposta patológica e um bom efeito terapêutico foi mais comum no grupo não sarcopênicos do que no sarcopênicos (53,3% vs. 25,0%); Presença de sarcopenia antes da NAC foi preditor independente de resposta patológica ruim; Incidências de toxicidade hematológica e não hematológica não foram diferentes entre os 2 grupos (sarcopênicos/não sarcopênicos). 	Toxicidade (Não houve associação)	31	A análise multivariada mostrou que a sarcopenia era um preditor independente de resposta patológica ruim (P = 0,037). Os resultados deste estudo sugerem a utilidade potencial da avaliação da sarcopenia nas estratégias de seleção de pacientes neoadjuvantes.
Nutritional status affects treatment tolerability and survival in patients with metastatic colorectal cancer: results of a prospective multicenter AGE0 study	<ul style="list-style-type: none"> A desnutrição grave foi associada a mais efeitos adversos após a quimioterapia e a menor sobrevida global mediana (14,0 vs. 36,2 meses - pacientes não / moderadamente desnutridos). A sobrevida geral também diminuiu em pacientes com hipoalbuminemia; A sobrevida livre de progressão não se correlacionou com o EN; Toxicidade foi mais frequentes em pacientes gravemente desnutridos do que em pacientes com desnutrição nula ou moderada e também foi mais frequente em pacientes com hipoalbuminemia. 	Toxicidade e sobrevida (houve associação significativa)	114	Em pacientes com mCRC, a desnutrição grave está associada a uma maior toxicidade quimioterápica e redução da sobrevida global.

<p>Sarcopenia as a significant predictor of neutropenia and overall survival in patients with urothelial carcinoma were submitted to gemcitabine and cisplatin or carboplatin</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sarcopenia e hipoalbumemia foram fatores preditivos de efeitos colaterais hematológicos; • Resposta a quimioterapia - não houve diferença significativa entre pacientes com ou sem sarcopenia. Não houve diferença na sobrevida livre de progressão; • Pacientes sem sarcopenia apresentavam sobrevida global significativamente mais longa do que aqueles com sarcopenia; • PCR, albumina e sarcopenia foram candidatos aos fatores prognósticos independentes da sobrevida global em longo prazo na análise univariada e albumina e sarcopenia na análise multivariada; • Avaliar a sarcopenia usando áreas totais do psoas, prevendo significativamente neutropenia e prognosticou independentemente um mau prognóstico. 	<p>Toxicidade e sobrevida (houve associação significativa)</p>	<p>80</p>	<p>A sarcopenia foi preditiva de neutropenia associada a GC ou GCa em pacientes com UC e OS na metastática.</p>
<p>Sarcopenia is linked to treatment toxicity in patients with metastatic colorectal cancer</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sarcopenia está associada ao aumento da ocorrência de toxicidades de QT - ocorreu em 13,3% dos pacientes não-sarcopênicos e 33,3% dos pacientes sarcopênicos. 	<p>Toxicidade (houve associação significativa)</p>	<p>51</p>	<p>Nos pacientes com mCRC submetidos à quimioterapia, a sarcopenia foi observada com muito mais frequência do que a desnutrição visível. Apesar do pequeno número de pacientes incluídos em nosso estudo, constatamos que a sarcopenia está significativamente associada à toxicidade severa da quimioterapia.</p>
<p>Value of the Nutritional Index Prognosis in advanced gastric cancer treated with preoperative chemotherapy</p>	<ul style="list-style-type: none"> • PNI baixo pré-qt associou-se significativamente apenas a idade mais avançada. Anemia e linfocitopenia foram significativamente associadas a um menor (PNI) pré-qt. • Complicações cirúrgicas não foram associadas ao PNI pré-qt. • A sobrevida global do grupo PNI alto pré-qt foi mais longo que o do grupo PNI baixo pré-qt (taxa de sobrevivência em 3 anos: 66,0% x 43,5%, taxa de sobrevivência em 5 anos: 55,5% x 25,6%). • Porém não houve diferença significativa na SG entre os grupos PNI alto e PNI baixo pós-qt (taxa de sobrevida em 3 anos 61,5% x 61,9%, taxa de sobrevida em 5 anos: 49,8% x 49,0%). 	<p>Toxicidade (houve associação significativa)</p> <p>Sobrevida (não houve associação significativa)</p>	<p>117</p>	<p>O PNI pré-quimioterapia é um preditor útil do resultado a longo prazo de pacientes com câncer gástrico avançado tratados com quimioterapia pré-operatória.</p>

Após a análise dos resultados dos artigos incluídos nesta revisão integrativa, verificamos que: 33,3% dos artigos analisaram a relação EN x toxicidade; 22,2% analisaram a relação entre EN x sobrevida; 44,4% analisaram EN x toxicidade e sobrevida.

Os resultados obtidos nesta pesquisa indicam que condições de desnutrição, baixo índice nutricional, sarcopenia e/ou caquexia, definidas nesta pesquisa como “estado nutricional debilitado”, tem relação significativa com o aumento da toxicidade à quimioterapia e redução da sobrevida global, conforme apresentado no gráfico a seguir. O EN também foi apontado como fator para uma pior resposta ao tratamento.

Figura 2 - Gráfico dos resultados obtidos dos artigos incluídos na revisão integrativa. Curitiba-PR, 2020.



5. DISCUSSÃO

5.1 TOXICIDADE

O tratamento quimioterápico, geralmente, é caracterizado pela ocorrência de efeitos colaterais diversos, devido ao papel tóxico que estes agentes causam no organismo humano. A toxicidade ao tratamento varia de intensidade e duração, de acordo com cada organismo e pode levar a atrasos na aplicação, redução da dose, internamentos, ocasionar um tratamento inadequado ou até ocasionar a interrupção definitiva do tratamento. O método tradicionalmente utilizado para calcular as dosagens dos agentes antineoplásicos é baseado na área de superfície corporal (ASC), porém evidências crescentes afirmam que esta abordagem é preditora de toxicidade elevada em pacientes que apresentam alterações na composição corporal (sarcopenia, caquexia) uma vez que cálculos considerando a ASC superestimariam as doses para estes pacientes (SJÖBLOM et Al., 2015).

A interação entre os quimioterápicos e a redução da massa corporal ainda não está totalmente esclarecida, porém hipóteses farmacocinéticas sugerem que a redução da massa magra impacta no metabolismo e distribuição destes agentes (PRADO et Al. 2009). Na revisão publicada em 2011 por Prado et. Al., analisando agentes quimioterápicos de diversas classes, demonstrou que pacientes com baixa massa muscular tem uma menor área de distribuição destes agentes, reduzindo a

capacidade deste organismo de depurar e metabolizar as drogas, levando ao aumento da toxicidade. (PRADO et al., 2011). Em um estudo clínico-farmacológico realizado por Alexandre J. et Al., em 2006, com 56 pacientes em tratamento com Docetaxel, demonstrou que as alterações metabólicas decorrentes ao tumor e a inflamação sistêmica, presente nestes pacientes, causariam alterações na depuração dos agentes antineoplásicos e aumentaria a exposição ao medicamento, devido à diminuição das atividades do citocromo hepático e na liberação do medicamento (ALEXANDRE J. et Al., 2006).

Em uma revisão sistemática e meta-análise, publicado em 2016, que analisou 28 estudos, incluindo um total de 6.608 de pacientes com câncer de células renais (CCR), com objetivo de verificar as evidências da composição corporal em relação aos resultados clínicos, demonstrou que pacientes com baixo índice de massa muscular estão associados ao aumento da toxicidade limitante da dose. (VRIELING A, et al. 2016).

Os resultados obtidos no presente estudo são concordantes com uma série de estudos já realizados, sugerindo uma relação entre a depleção da massa corporal e aumento da toxicidade no tratamento quimioterápico (JACQUELIN-RAVEL; PICHARD, 2012; VRIELING A, et al., 2016; BOZZETTI 2018).

Dos nove artigos incluídos nesta revisão, sete estudaram a relação entre o estado nutricional e a toxicidade, totalizando uma coorte de 576 pacientes. Dentre eles, 71% dos artigos, abrangendo pacientes com câncer colorretal, esofágico, ureteral e gástrico em diversos protocolos quimioterápicos, relacionaram o declínio no estado nutricional (EN) a redução na tolerância ao tratamento, porcentagem significativa para o estudo. Este achado vai de encontro ao descrito na revisão narrativa publicada em 2016 pela revista Einstein, onde foi demonstrado que a perda da massa muscular esquelética é um fator de risco para anormalidades mediadas pela quimioterapia, principalmente em relação à toxicidade e à baixa eficácia a tratamentos nutricionais e oncológicos (VEGA, M. C. M. D., LAVIANO, A., & PIMENTEL, G. D. 2016).

Com relação aos demais artigos (28,56%), foi verificado que o estudo realizado por Ota T. et al., em 2019, com pacientes com de câncer esôfago em tratamento com cisplatina, 5-fluorouracil (5-FU) e/ou docetaxel (DCF), não demonstrou associação entre a presença de sarcopenia à toxicidade, porém a maioria dos pacientes receberam tratamento profilático para suporte da neutropenia

febril (profilaxia G-CSF) junto ao tratamento oncológico, razão pela qual pode ser justificado este resultado. Em outro estudo realizado com pacientes portadores de câncer esofágico em protocolo de tratamento combinado de 5-fluorouracil (5-FU), cisplatina e adriamicina (ACF) ou 5-FU, cisplatina e DCF, pacientes com baixa massa magra não apresentaram resultados significantes com relação ao aumento na toxicidade, porém demonstrou-se que pacientes com menor tolerância ao tratamento tem um impacto negativo na composição corporal. (MIYATA H. et al., 2017).

5.2 SOBREVIDA

Nos últimos 15 anos, vários estudos têm relacionado as alterações no EN a maus resultados no tratamento oncológico. Em uma revisão sistemática e meta-análise publicada em 2016, abrangendo 38 estudos e um total de 7.843 pacientes com tumores sólidos não hematológicos, demonstrou que pacientes com baixos índices de músculo esquelético foram associados a menor sobrevida, confirmando a forte associação da sarcopenia a piores resultados na sobrevida global nos diferentes tipos e estágios do câncer. (SHACHAR et Al., 2016).

Outro estudo destaca a ligação entre o músculo e a sobrevida. Foi avaliada a massa magra corporal e a sua densidade em uma amostra de 1.473 pacientes com câncer de pulmão ou gastrointestinal. Os pacientes com perda de peso, sarcopênicos ou com baixa densidade muscular, foram obtidos uma média de sobrevida de 8,4 meses em comparação a 28,4 meses nos pacientes sem estas características (MARTIN et Al. 2013).

MARTIN et al., em 2015 realizou uma pesquisa em um grupo de 8.160 pacientes, abrangendo diversos locais e estágio do câncer, para desenvolver um sistema de classificação a partir da análise de perda de peso e IMC e assim prever a sobrevida destes pacientes. A pesquisa demonstrou que pacientes com baixo IMC ou perda de peso (a partir de 2,4%) estavam relacionados a menor sobrevida. Em média, a diferença na sobrevida média foi de 4,9 vezes (20,9 vs 4,3 meses) e chegou a apresentar uma diferença de 12,8 vezes nos grupos com maior risco nutricional, como por exemplo os portadores de câncer na cabeça e pescoço. (MARTIN et Al. 2015).

Estes dados vêm de encontro aos resultados obtidos na presente revisão. Dentre os 9 artigos presentes neste estudo, 6 analisaram a sobrevida de 568 pacientes com câncer de bexiga, colorretal ou esofágico. Dos artigos analisados, 50% associaram as alterações nutricionais a piores resultados clínicos.

Com relação aos demais artigos analisados, verificou-se que 33% dos estudos não demonstraram associação entre a presença do EN debilitado com a redução de sobrevida. Em um dos estudos, foi descrito que pacientes com câncer de esôfago que possuíam diagnóstico de sarcopenia no início do tratamento quimioterápico com DCF, 5-FU e/ou cisplatina não foram associados com a redução de sobrevida global, porém a perda de massa muscular durante o tratamento foi apresentada como preditor de redução da sobrevida (KAMITANI et al., 2019).

De acordo com outro estudo (GRIFFIN et al., 2019), o diagnóstico de sarcopenia e caquexia em pacientes com câncer de pâncreas no início do protocolo com folfirinox, 5 FU ou Gencitabina, como agente único ou combinado com carboplatina ou oxiplatina, também não demonstrou correlação com a redução de sobrevida global, porém a presença de uma baixa densidade muscular foi associada com o risco aumentado de mortalidade.

Por fim, apenas um artigo (17%) comparou o índice nutricional prognóstico de pacientes com câncer gástrico avançado, tratados com quimioterapia pré operatória, com agentes diversos, seguida de cirurgia. Após separarem os pacientes em dois grupos (índice nutricional prognóstico (PNI) alto x PNI baixo), os resultados não demonstraram associação significativa com a sobrevida, porém foi descrito que o resultado pode ter sido influenciado por fatores como a toxicidade hematológica dos agentes quimioterápicos. (SUN et al., 2016).

Os tratamentos quimioterápicos, em geral, possuem uma janela terapêutica estreita e podem ser influenciados negativamente por diversos fatores. Segundo os estudos analisados nesta revisão, o EN desempenha um papel fundamental para o prognóstico dos pacientes e a sua deterioração pode estar associada a piores resultados clínicos, apresentando dados estatísticos significantes. As hipóteses apontam que desnutrição e a redução da massa corpórea podem levar a complicações como toxicidade elevada, atrasos ou interrupções do tratamento, hospitalização, entre outros, reduzindo a efetividade dos tratamentos e levando a uma pior qualidade de vida.

Os resultados demonstrados na presente revisão integrativa, confirmam a hipótese de que o EN debilitado causa impactos para o paciente e para o tratamento quimioterápico, apresentando aumento da toxicidade e redução da sobrevida.

Reconhecemos que o presente estudo possui algumas limitações. A maioria dos estudos analisados foram de caráter retrospectivo o que pode limitar a coleta de dados. Os estudos se limitaram a coletar informações relacionados ao tratamento quimioterápico e a sua relação com a composição corporal, porém nenhum estudo avaliou a qualidade da alimentação dos indivíduos.

Apesar das limitações, a análise desta revisão integrativa contribui para uma melhor compreensão acerca da importância do acompanhamento do EN em pacientes oncológicos quimioterápicos, de forma multidisciplinar.

Dessa forma, a avaliação, o acompanhamento e o manejo do EN podem auxiliar na obtenção de melhores resultados prognósticos. Estudos prospectivos de coorte são necessários para avaliar a composição corporal e qualidade da alimentação dos pacientes, durante o tratamento quimioterápico.

6. CONCLUSÃO

Em conclusão, os resultados do estudo sugerem que o EN debilitado influencia no tratamento oncológico quimioterápico, possuindo associação com o aumento a toxicidade e redução da sobrevida dos pacientes. Diante disso, destaca-se a importância da manutenção da composição corporal e do EN.

Os pacientes devem receber acompanhamento multidisciplinar do momento do diagnóstico ao final do tratamento, incluindo o acompanhamento com o profissional nutricionista no intuito de reduzir os impactos do tratamento. A orientação nutricional individualizada auxilia no controle das reações adversas ligadas à toxicidade, como náuseas, vômitos e diarreia, contribuindo de maneira importante para um melhor prognóstico.

REFERÊNCIAS

ALEXANDRE, J et al. **“Relationship between cytochrome 3A activity, inflammatory status and the risk of docetaxel-induced febrile neutropenia: a prospective study.”** Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology vol. 18,1 (2007): 168-172. doi:10.1093/annonc/mdl321

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Quimioterapia – efeitos colaterais da quimioterapia.** <disponível em: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/chemotherapy/chemotherapy-side-effects.html> >. Acesso em: 20 de julho de 2020.

BARRET, Maximilien et al. **“Nutritional status affects treatment tolerability and survival in metastatic colorectal cancer patients: results of an AGEO prospective multicenter ¹study.”** Oncology vol. 81,5-6 (2011): 395-402. doi:10.1159/000335478

BARRET, Maximilien et al. **“Sarcopenia is linked to treatment toxicity in patients with metastatic colorectal cancer.”** Nutrition and cancer vol. 66,4 (2014): 583-9. doi:10.1080/01635581.2014.894103

BOZZETTI, F. **“Forcing the vicious circle: sarcopenia increases toxicity, decreases response to chemotherapy and worsens with chemotherapy.”** Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology vol. 28,9 (2017): 2107-2118. doi:10.1093/annonc/mdx271

CÂNCER RESEARCH UK. **cancer survival statistics for all cancers combined, 20--.** <disponível em: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/survival/all-cancers-combined>>. acesso em: 07 de setembro de 2020.

CHRISTAKIS, G. **Nutritional Assessment in Health Programs.** American Journal of Public Health, Washington. v. 63, p. 82, nov., 1973. Acesso: 03 de junho de 2020.

GRIFFIN, Oonagh M et al. **“Characterising the impact of body composition change during neoadjuvant chemotherapy for pancreatic cancer.”** Pancreatology: official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.] vol. 19,6 (2019): 850-857. doi:10.1016/j.pan.2019.07.039

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **A situação do câncer no Brasil.** Rio de Janeiro: INCA, 2006. Acesso em: 07 de setembro de 2020.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Tratamento do câncer,** 2018. <disponível em: <https://www.inca.gov.br/tratamento/quimioterapia>>. Acesso em: 17 de julho de 2020.

¹ De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR 6023 (2002).

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer**. 6. ed. rev. atual. Rio de Janeiro: INCA, 2020. Acesso em: 07 de julho de 2020.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa/2020: incidência de câncer no Brasil**. 1. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2019. Acesso em: 07 de julho de 2020.

JACQUELIN-RAVEL, Nathalie and Claude PICHARD. "**Clinical nutrition, body composition and oncology: a critical literature review of the synergies**." *Critical reviews in oncology/hematology* vol. 84,1 (2012): 37-46. doi: 10.1016/j.critrevonc.2012.02.001

KAMITANI, Naoki et al. "**Association of skeletal muscle loss with the long-term outcomes of esophageal cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy**." *Surgery today* vol. 49,12 (2019): 1022-1028. doi:10.1007/s00595-019-01846-1

MARTIN, Lisa et al. "**Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index**." *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* vol. 31,12 (2013): 1539-47. doi:10.1200/JCO.2012.45.2722

MARTIN, Lisa et al. "**Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss**." *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* vol. 33,1 (2015): 90-9. doi:10.1200/JCO.2014.56.1894

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. **Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem**. *Texto & Contexto Enfermagem*, v. 17, n. 4, p. 758-764, 2008. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>

MIYATA, Hiroshi et al. "**Clinical Assessment of Sarcopenia and Changes in Body Composition During Neoadjuvant Chemotherapy for Esophageal Cancer**." *Anticancer research* vol. 37,6 (2017): 3053-3059. doi:10.21873/anticancer.11660

NATIONAL CÂNCER INSTITUTE. **Understanding câncer prognosis**, 2019. <disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/prognosis>>. Acesso em: 07 de setembro de 2020.

ONCOGUIA. Instituto Oncoguia. **Tratamentos do câncer**, 2018. <disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/tratamentos/77/50/>>. Acesso em: 07 de setembro de 2020.

OTA, Takayuki et al. "**Skeletal muscle mass as a predictor of the response to neo-adjuvant chemotherapy in locally advanced esophageal cancer**." *Medical oncology (Northwood, London, England)* vol. 36,2 15. 2 jan. 2019, doi:10.1007/s12032-018-1242-0

PRADO, Carla M Jan. et al. **“Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment.”** Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research vol. 15,8 (2009): 2920-6. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2242

PRADO, Carla M doi: 10.1158/1078-0432.CCR et al. **“Two faces of drug therapy in cancer: drug-related lean tissue loss and its adverse consequences to survival and toxicity.”** Current opinion in clinical nutrition and metabolic care vol. 14,3 (2011): 250-4. doi:10.1097/MCO.0b013e3283455d45

SHACHAR, Shlomit Strulov et al. **“Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: A meta-analysis and systematic review.”** European journal of cancer (Oxford, England: 1990) vol. 57 (2016): 58-67. doi:10.1016/j.ejca.2015.12.030

SJØBLOM, Bjørg et al. **“Low muscle mass is associated with chemotherapy-induced haematological toxicity in advanced non-small cell lung cancer.”** Lung cancer (Amsterdam, Netherlands) vol. 90,1 (2015): 85-91. doi:10.1016/j.lungcan.2015.07.001

STILLWELL, Susan B.; FINEOUT-OVERHOLT, Ellen; MELNYK, Bernadette Mazurek; WILLIAMSON, Kathleen M. Searching for the **Evidence: Strategies to help you conduct a successful search.** American Journal of Nursing (AJN), jan.2010, v. 110, n.1. p. 51-53.

Melnyk, BM, Fineout-Overholt, E., Stillwell, SB, & Williamson, KM. **Evidence-based practice: step by Step: The Seven Steps of Evidence-Based Practice.** AJN, American Journal of Nursing, vol. 110 (2010): 51–53. doi: 10.1097 / 01.naj.0000366056. 06605.d2

SBNPE; ASBRAN - Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral; Associação Brasileira de Nutrologia. **“Terapia nutricional na Oncologia”.** São Paulo: AMB; CFM (Projeto Diretrizes), 2011. 16.p.

SILVA, M. P. N. **“Síndrome da anorexia-caquexia em portadores de câncer”.** Revista Brasileira de Cancerologia (2006); vol. 52 (1): 59-77.

SUN, Jianyi et al. **“Value of the prognostic nutritional index in advanced gastric cancer treated with preoperative chemotherapy.”** The Journal of surgical research vol. 209 (2017): 37-44. doi: 10.1016/j.jss.2016.09.050

TAN, B H L et al. **“Sarcopenia is associated with toxicity in patients undergoing neo-adjuvant chemotherapy for oesophago-gastric cancer.”** European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical ²Oncology and the British Association of Surgical Oncology vol. 41,3 (2015): 333-8. doi: 10.1016/j.ejso.2014.11.040

² De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR 6023 (2002).

VASCONCELOS, FAG. **Indicadores antropométricos III**. In: VASCONCELOS, FAG, Avaliação nutricional de coletividades 2.Ed. Florianópolis: DAUFSC; 2000. P 19.

VEGA, Maria Cecília Monteiro Dela; LAVIANO, Alessandro; PIMENTEL, Gustavo Duarte. **Sarcopenia e toxicidade mediada pela quimioterapia**. Einstein (São Paulo), São Paulo, v. 14, n. 4, p. 580-584, dez. 2016. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082016md3740>

VRIELING, Alina et al. **“Body Composition in Relation to Clinical Outcomes in Renal Cell Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis.”** European urology focus vol. 4,3 (2018): 420-434. doi: 10.1016/j.euf.2016.11.009

YUMIOKA, Tetsuya et al. **“Sarcopenia as a significant predictive factor of neutropenia and overall survival in urothelial carcinoma patients underwent gemcitabine and cisplatin or carboplatin.”** International journal of clinical oncology vol. 25,1 (2020): 158-164. doi:10.1007/s10147-019-01544-5