

# Estado inflamatório e nutricional em pacientes submetidos à ressecção cirúrgica de tumores do trato gastrointestinal

## *Inflammatory and nutritional statuses of patients submitted to resection of gastrointestinal tumors*

ANA VALÉRIA GONÇALVES FRUCHTENICHT<sup>1</sup>; ALINE KIRJNER POZIOMYCK<sup>1</sup>; AUDREY MACHADO DOS REIS<sup>1</sup>; CARLOS ROBERTO GALIA<sup>1</sup>; GEORGIA BRUM KABKE<sup>1</sup>; LUIS FERNANDO MOREIRA, TCBC-RS<sup>1</sup>

### R E S U M O

**Objetivo:** avaliar a associação entre o estado nutricional e inflamatório em pacientes com câncer do trato gastrointestinal submetidos à ressecção cirúrgica e identificar variáveis preditoras de mortalidade nestes pacientes. **Métodos:** estudo prospectivo de 41 pacientes com câncer do trato gastrointestinal submetidos à cirurgia entre outubro de 2012 e dezembro de 2014. O estado nutricional foi avaliado por métodos subjetivos e objetivos. A resposta inflamatória e o prognóstico foram avaliados através do Escore Prognóstico de Glasgow modificado (mGPS), razão Neutrófilo/Linfócito (NLR), Índice Nutricional Prognóstico de Onodera (mPNI), Índice Inflamatório Nutricional (INI) e razão Proteína C-reativa/Albumina (mPINI). **Resultados:** metade dos pacientes estava desnutrida e 27% apresentavam-se em risco nutricional. Associação positiva foi encontrada entre percentual de perda de peso (%PP) e os marcadores NLR ( $p=0,047$ ), mPINI ( $p=0,014$ ) e INI ( $p=0,015$ ) e os níveis séricos de albumina ( $p=0,015$ ), INI ( $p=0,026$ ) e mPINI ( $p=0,026$ ) se associaram significativamente às categorias da ASG-PPP. Na análise multivariada, a albumina foi o único marcador inflamatório independentemente relacionado ao óbito ( $p=0,004$ ). **Conclusão:** marcadores inflamatórios foram significativamente associados com a desnutrição, demonstrando que quanto maior a resposta inflamatória, piores foram os escores da ASG-PPP (B e C) e maior o %PP nesses pacientes. No entanto, mais estudos, com o objetivo de melhorar resultados cirúrgicos e determinar o papel desses marcadores como preditores de mortalidade são necessários.

**Descritores:** Neoplasias Gastrointestinais. Estado Nutricional. Inflamação. Mortalidade.

### INTRODUÇÃO

O câncer se consolidou como problema de saúde pública em todo o mundo, sendo inquestionável que o crescimento acentuado da sua incidência representa uma crise para os sistemas de saúde de diversos países<sup>1</sup>. A desnutrição, altamente evidenciada quando a neoplasia atinge o trato gastrointestinal (TGI), está associada à diminuição da resposta ao tratamento específico e à qualidade de vida, com maiores riscos de infecção pós-operatória e aumento na morbimortalidade<sup>2</sup>. Diversos métodos e ferramentas de avaliação nutricional têm sido propostos ao longo dos anos com o intuito de detectar precocemente a desnutrição. No entanto, não há padrão-ouro de avaliação nutricional estabelecido para determinar o estado nutricional em pacientes com câncer, uma vez que a avaliação é altamente variável na prática clínica devido a um grande número de alterações metabólicas

que afetam esses pacientes de maneiras diferentes<sup>3</sup>.

Há uma crescente evidência de que a resposta inflamatória sistêmica associada ao câncer possui uma grande influência sobre os resultados relacionados à doença<sup>4</sup>. Vários métodos prognósticos para diferentes tipos de câncer são derivados de uma combinação de diversos marcadores bioquímicos pré-existentes, simples de usar, facilmente mensurados e, frequentemente, disponíveis na prática clínica. Por outro lado, os marcadores inflamatórios têm sido consistentemente estudados devido à fácil e potencial aplicação para o prognóstico do câncer, como o Escore Prognóstico de Glasgow modificado (mGPS), a Razão de Neutrófilo/Linfócito (NLR), o Índice Nutricional Prognóstico de Onodera (mPNI), Índice Inflamatório Nutricional (INI) e a versão adaptada do Índice Prognóstico Inflamatório e Nutricional (mPINI). Tais marcadores e instrumentos baseados em inflamação poderiam ser ferramentas

1 - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Ciências Cirúrgicas, Porto Alegre, RS, Brasil.

úteis para avaliar o estado nutricional em pacientes com câncer, partindo-se da premissa de que esses pacientes estão em estado persistente de inflamação crônica, fator que contribui para a depleção nutricional e para o desenvolvimento de caquexia<sup>5</sup>. Portanto, reconhecer os efeitos da inflamação sistêmica na depleção nutricional poderia permitir estratégias nutricionais apropriadas, com o objetivo de prevenir a perda progressiva de peso<sup>5,6</sup>, reverter o quadro clínico por meio de intervenção nutricional adequada e direcionada<sup>7</sup> e minimizar ou até mesmo eliminar a morbimortalidade decorrente<sup>8</sup>.

Desta forma, o principal objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre o estado nutricional e inflamatório em pacientes com câncer do TGI submetidos à ressecção cirúrgica, bem como identificar variáveis preditoras de mortalidade em tais pacientes.

## **MÉTODOS**

Estudo prospectivo de 41 pacientes (20 mulheres e 21 homens), com média de idade ( $\pm$ SD) de 59 anos ( $\pm$ 12), atendidos no Serviço de Cirurgia do Ambulatório de Neoplasias Gastrointestinais do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA/UFRGS), no período de outubro de 2012 a dezembro de 2014. Este trabalho pertence à linha de pesquisa de tumores gastrointestinais do Grupo de Pesquisa de Cirurgia Oncológica (SSORG - Southern Surgical Oncology Research Group) e foi aprovado pelo comitê de Ética em Pesquisa (HCPA/UFRGS) sob o número de protocolo IRB #13-0520.

Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos de idade, com diagnóstico de câncer gastrointestinal em diferentes estágios clínicos<sup>9</sup>, com indicação de tratamento cirúrgico. Todos eram capazes de comunicação e entendimento e consentiram por escrito a participação no estudo. Pacientes com histórico prévio de tratamento antineoplásico ou ainda pacientes em vigência de tratamento quimioterápico e radioterápico foram excluídos, bem como aqueles com outras doenças imunológicas ou catabólicas, tais como doença renal crônica e doenças autoimunes.

Todos os pacientes tiveram seu estado nutricional avaliado durante a consulta ambulatorial pré-operatória através da ferramenta de avaliação subjetiva global produzida pelo paciente (ASG-PPP). Variáveis

antropométricas clássicas também foram registradas, incluindo o peso corporal atual (PA) e a altura, percentual de perda de peso (%PP) e índice de massa corporal (IMC). Os resultados da ASG-PPP foram classificados como A (bem nutrido), B (moderadamente desnutrido) e C (gravemente desnutrido)<sup>10</sup>. O IMC foi classificado segundo as tabelas propostas pela OMS<sup>11</sup> e por Lipschitz *et al.*<sup>12</sup> para pacientes adultos e idosos, respectivamente. O %PP foi calculado de acordo com a fórmula:  $[(\text{peso usual} - \text{peso atual}) \times 100 / \text{peso usual}]$  e classificados conforme Blackburn & Bistrian<sup>13</sup>.

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

Níveis de albumina  $<35\text{g/L}$  e PCR  $>10\text{mg/L}$  na amostra foram considerados alterados. Para classificação de mGPS, albumina e PCR foram avaliados e a pontuação foi definida com base na combinação dos resultados. Pacientes com PCR elevada ( $>10\text{mg/L}$ ) e hipoalbuminemia ( $<35\text{g/L}$ ) receberam pontuação igual a 2, associada a pior prognóstico. Pacientes com apenas PCR sérica alterada ( $>10\text{mg/L}$ ) receberam pontuação igual a 1 e aqueles sem alterações nestes valores (PCR sérica  $\leq 10\text{mg/L}$  e albumina  $\geq 35\text{g/L}$ ) receberam pontuação igual a 0<sup>4</sup>. Para classificação de NLR (definida como a razão da contagem absoluta de neutrófilos pela contagem absoluta de linfócitos), valores  $\geq 5$  foram considerados valores anormais<sup>14</sup>.

A equação de mPNI foi calculada pela fórmula:  $10 \times \text{concentração de soro de albumina (g/dL)} + 0,005 \times \text{contagem de linfócitos (mm}^3\text{)}$ . Em termos de referência, valores  $<40$  foram relacionados ao pior prognóstico<sup>15</sup>. O INI, calculado com base na razão albumina/PCR, considera que pacientes bem nutridos (ASG A) possuem valores para  $\text{INI}=1,25$ , ao passo que pacientes desnutridos (ASG C) possuem valores para  $\text{INI}=0,10$ <sup>6</sup>. A versão adaptada do Índice Prognóstico Inflamatório e Nutricional (mPINI), determinada através da razão PCR/albumina, classificou

os pacientes como tendo nenhum risco (<0,4), baixo risco (0,4 a 1,2), risco moderado (1,2 a 2,0) ou alto risco (>2) de complicações infecciosas e inflamatórias<sup>16</sup>. Para a taxa de mortalidade, o óbito foi verificado por meio do prontuário eletrônico ou por contato telefônico com familiares dos pacientes, quando não disponível em prontuário. O tempo médio de seguimento foi de 1,5 anos (30 dias a 4 anos).

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

As variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio padrão ou mediana e amplitude interquartilica. Para comparação de médias, utilizou-se o teste *t* de student para amostras independentes e, em caso de assimetria, o teste de Mann-Whitney. As variáveis qualitativas foram descritas através de frequências absolutas e relativas. Na comparação de proporções entre os grupos, o teste qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher foram aplicados. Para avaliar a associação entre as variáveis quantitativas e ordinais, os testes de correlação linear de Pearson ou Spearman foram utilizados, respectivamente. Para controlar fatores de confusão em relação ao óbito e à desnutrição pela ASG-PPP, utilizou-se o modelo de Regressão de Poisson. Como medida de efeito, foi calculado o Risco Relativo (RR) com os respectivos intervalos de confiança em 95%. O critério para a inclusão de uma variável no modelo multivariado foi condicionado a um valor  $p < 0,20$  na análise bivariada. No modelo multivariado para desnutrição, cada marcador foi considerado isoladamente para controle do efeito de multicolinearidade e o risco das demais variáveis foi calculado em relação ao melhor preditor. O nível de significância adotado foi de 5% ( $p \leq 0,05$ ) e os dados foram analisados com o programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 18.0.

## RESULTADOS

Do total de 41 pacientes incluídos, 29 (71%) possuíam tumores de TGI superior (TGIS) e 12 (29%) de

TGI inferior (TGII). Entre os tumores mais comuns, 14 (34%) localizavam-se no estômago, 12 (29%) no cólon e 11 (27%) no esôfago. A caracterização da amostra pode ser visualizada na tabela 1.

**Tabela 1.** Caracterização da amostra.

Variáveis	Amostra Total (n=41)
Idade (anos); média (DP)	59,0 ± 12,0
Sexo - n(%)	
Masculino	21 (51,2)
Feminino	20 (48,8)
Etnia - n(%)	
Branca	36 (87,8)
Não branca	5 (12,2)
Tipo de câncer - n(%)	
TGIS	29 (70,7)
TGII	12 (29,3)
Tempo de internação (dias); md (P25 - P75);	17 (10 - 24)
Óbito - n(%)	25 (61,0)
Peso atual (kg); média (DP)	63,2 ± 15,3
IMC (kg/m <sup>2</sup> ); média (DP)	23,6 ± 5,4
Classificação do IMC - n(%)	
Desnutrição	10 (24,4)
Eutrofia	16 (39,0)
Excesso de peso	15 (36,6)
%PP; média (DP)	
1 mês	2,40 ± 5,34
3 meses	7,95 ± 8,98
6 meses	10,6 ± 8,57
Severidade do %PP- n(%)	
>5% em 1 mês	9 (21,9)
>7,5% em 3 meses	21 (51,2)
>10% em 6 meses	22 (53,6)
ASG-PPP - n(%)	
A	10 (24,4)
B	11 (26,8)
C	20 (48,8)

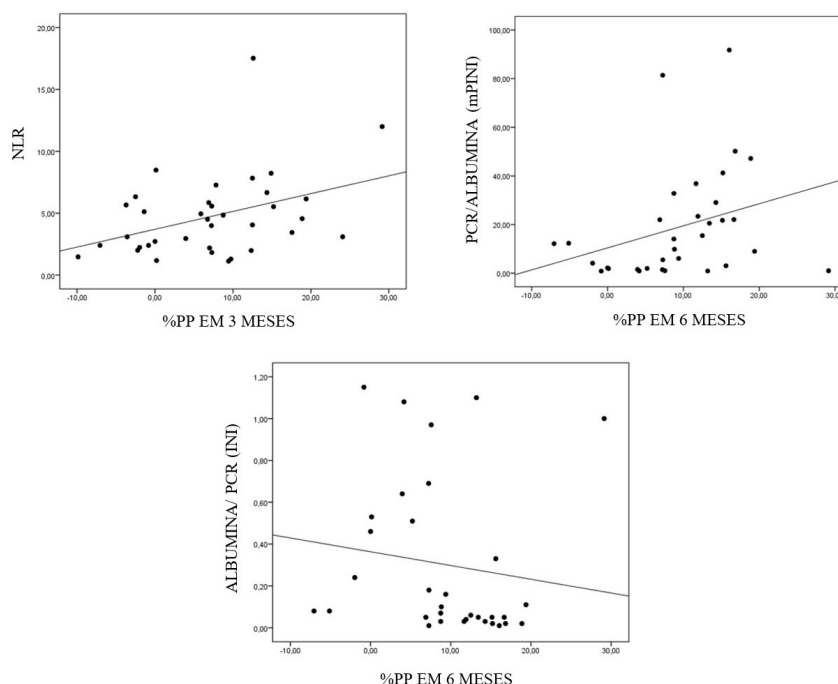
TGIS= Trato gastrointestinal superior; TGII= Trato gastrointestinal inferior; IMC= Índice de Massa Corporal; %PP= Percentual de Perda Ponderal; ASG-PPP= Avaliação Subjetiva Global Produzida Pelo Paciente; DP= Desvio Padrão; md= Mediana.

A maior parte dos pacientes apresentou a doença em estágios clínicos avançados, com 34 (83%) nos estágios III/IV. Vinte e cinco (61%) pacientes morreram durante o período pós-cirúrgico. O tempo médio (variação) de óbito foi de dez meses (um dia a dois anos) e o tempo médio (md) de internação foi de 17 (10 a 24) dias, sem relação com mortalidade nestes pacientes ( $p=0,702$ ).

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

Elevada prevalência de inflamação sistêmica representada pelos valores alterados de PCR (70%) e um elevado risco de complicações representadas por mPINI (73%) foram encontrados. Em relação aos demais marcadores inflamatórios, tanto mGPS (1 e 2) quanto mPNI (<40) tiveram resultados alterados na população estudada (70% e 56%, respectivamente).

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



**Figura 1.** Associação entre marcadores inflamatórios e o %PP.

Nenhuma associação estatisticamente significativa foi encontrada entre a ASG-PPP e os marcadores mGPS ( $p=0,090$ ), NLR ( $p=0,432$ ) e mPNI ( $p=0,417$ ). Em contrapartida, os marcadores INI ( $p=0,026$ ), mPINI ( $p=0,026$ ) e albumina ( $p=0,015$ ) se associaram significativamente às categorias da ASG-PPP (Tabela 2).

**Tabela 2.** Associação da ASG-PPP com os marcadores inflamatórios.

Variáveis	ASG-PPP		P
	A	B/C	
GPS - n(%)	n=9	n=24	0,090*
0	5 (55,6)	5 (20,8)	
½	4 (44,4)	19 (79,2)	
mPNI - n(%)	n=8	n=26	0,417*
<40	3 (37,5)	16 (61,5)	
≥40	5 (62,5)	10 (38,5)	
mPNI - média (DP)	42,0 (4,5)	37,7 (5,5)	0,053**
NLR - n(%)	n=9	n=27	0,432*
<5	7 (77,8)	15 (55,6)	
≥5	2 (22,2)	12 (44,4)	
NLR - md (P25 - P75)	2,4 (2,1 - 4,1)	4,8 (2,7 - 6,3)	0,136***
Albumina (g/dL) - n(%)	n=9	n=29	0,411*
<3,5	1 (11,1)	8 (27,6)	
≥3,5	8 (88,9)	21 (72,4)	
Albumina (g/dL) - média (DP)	4,3 ± 0,51	3,79 ± 0,53	0,015**
PCR (mg/L) - n(%)	n=9	n=24	0,090*
≤10	5 (55,6)	5 (20,8)	
>10	4 (44,4)	19 (79,2)	
PCR (mg/L) - md (P25 - P75)	10 (5,1 - 39,5)	49,1 (15,3 - 123)	0,054***
mPINI - n(%)	n=9	n=24	0,042#
Baixo risco (0,4 - 1,19)	2 (22,2)	3 (12,5)	
Moderado risco (1,2 - 2,0)	3 (33,3)	1 (4,2)	
Elevado risco (>2)	4 (44,4)	20 (83,3)	
mPINI - md (P25- P75);	1,96 (1,25 - 9,12)	18 (3,67 - 34,9)	0,026***
INI - md (P25 - P75)	0,51 (0,12 - 0,86)	0,06 (0,03 - 0,29)	0,026***

\* Teste exato de Fisher; \*\* Teste t-student; \*\*\* Teste de Mann-Whitney; # Teste Qui-quadrado de Pearson. ASG-PPP= Avaliação Subjetiva Global Produzida Pelo Paciente; GPS= Escore prognóstico de Glasgow; mPNI= Índice de Prognóstico Nutricional Modificado; NLR= Proporção de Neutrófilos e Linfócitos; PCR= Proteína C-Reativa; mPINI= Índice Prognóstico Inflamatório e Nutricional Modificado; INI= Índice Inflamatório Nutricional; DP= Desvio Padrão; md= Mediana.

Observou-se uma associação estatisticamente significativa entre mortalidade e estadiamento tumoral (p=0,008), IMC (p=0,021), ASG-PPP (p=0,030) e %PP em um mês (p=0,002), três meses (p=0,003) e seis meses

(p=0,014). Entretanto, não foi encontrada associação entre os marcadores inflamatórios e desfecho de mortalidade na análise bivariada (Tabela 3).

**Tabela 3.** Associação das variáveis com o óbito.

Variáveis nutricionais	Óbito		P
	Sim n=25	Não n=16	
Classificação do IMC - n(%)	n=25	n=16	0,021**
Desnutrição	6 (24,0)	4 (25,0)	
Eutrofia	14 (56,0)	2 (12,5)	
Excesso de peso	5 (20,0)	10 (62,5)	
%PP - média (DP)	n=25	n=16	
1 mês	4,16 (5,73)	-0,37 (3,17)	0,002*
3 meses	11,2 ± 8,65	2,93 ± 7,17	0,003*
6 meses	13,2 ± 7,95	6,58 ± 8,16	0,014*
ASG PPP - n(%)	n=25	n=16	0,030***
A	3 (12,0)	7 (43,8)	
B/C	22 (88,0)	9 (56,3)	
Variáveis inflamatórias	Óbito		P
	Sim n=25	Não n=16	
GPS - n(%)	n=18	n=15	1,000***
0	5 (27,8)	5 (33,3)	
½	13 (72,2)	10 (66,7)	
mPNI - n(%)	n=20	n=14	0,820**
<40	12 (60,0)	7 (50,0)	
≥40	8 (40,0)	7 (50,0)	
NLR - n(%)	n=21	n=15	0,106**
<5	10 (47,6)	12 (80,0)	
≥5	11 (52,4)	3 (20,0)	
Albumina (g/dL)	n=23	n=15	0,151*
média (DP)	3,80 ± 0,52	4,07 ± 0,60	
PCR (mg/L)	n=18	n=15	0,708#
md (P25 - P75)	42,5 (7,8 - 115)	23,1 (9,1 - 101)	
mPINI	n=18	n=15	0,532#
md (P25- P75)	13,2 (1,8 - 33,8)	6,08 (1,96 - 23,4)	
INI	n=18	n=15	0,605#
md (P25 - P75)	0,08 (0,03 - 0,57)	0,16 (0,04 - 0,51)	

\* Teste t-student; \*\* Teste Qui-quadrado de Pearson; \*\*\* Teste exato de Fisher; # Teste de Mann Whitney. IMC= Índice de Massa Corporal; %PP= Percentual de Perda Ponderal; ASG-PPP= Avaliação Subjetiva Global Produzida Pelo Paciente; GPS= Escore prognóstico de Glasgow; mPNI= Índice de Prognóstico Nutricional Modificado; NLR= Proporção de Neutrófilos e Linfócitos; PCR= Proteína C-Reativa; mPINI= Índice Prognóstico Inflamatório Nutricional Modificado; INI= Índice Inflamatório Nutricional; DP= Desvio Padrão; md = Mediana.

O NLR foi o marcador que mais se correlacionou ao óbito. Valores de NLR significativamente mais elevados foram encontrados nos casos de morte ( $p=0,033$ ), comparando-se pacientes que morreram ( $md=5,12$ ) com aqueles que não morreram ( $md=2,95$ ). Após análise multivariada, no entanto, NLR não permaneceu estatisticamente significativo (NS) como preditor de mortalidade ( $p=0,139$ ). Na análise multivariada para avaliar fatores independentemente associados com o óbito, estadiamento tumoral ( $p=0,001$ ) e albumina ( $p=0,004$ ) foram os únicos preditores independentes de mortalidade (Tabela 4).

**Tabela 4.** Análise multivariada através do modelo de Regressão de Poisson para avaliar fatores independentemente associados ao óbito.

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

IMC= Índice de Massa Corporal; ASG-PPP= Avaliação Subjetiva Global Produzida Pelo Paciente; NLR= Proporção de Neutrófilos e Linfócitos; RR= Risco Relativo; IC= Intervalo de Confiança.

## DISCUSSÃO

A desnutrição foi altamente prevalente nos pacientes incluídos nesse estudo. Segundo a avaliação subjetiva global (ASG-PPP), 76% dos pacientes eram desnutridos ou estavam em risco de desnutrição (categorias B e C), ao passo que IMC detectou menos de um quarto dos pacientes desnutridos. Resultado similar

foi encontrado em estudo prévio (n=30) que avaliou pré-operatoriamente pacientes com tumores de TGI, onde a ASG-PPP detectou 83% de desnutrição e IMC foi capaz de detectar a desnutrição em apenas 40% dos pacientes<sup>16</sup>. Em outro estudo conduzido com 51 pacientes com câncer colorretal em estágio avançado, a ASG-PPP foi capaz de detectar 56% dos pacientes desnutridos ou em risco nutricional, ao passo que IMC não foi considerado uma medida sensível pelos autores<sup>17</sup>.

Embora o IMC seja uma medida corriqueiramente utilizada na avaliação do estado nutricional, incluindo de pacientes cirúrgicos e oncológicos, tais resultados demonstram que este, isoladamente, pode não ser confiável para avaliar desnutrição, em virtude de não ser uma ferramenta apropriada para diferenciar componentes corporais<sup>16,18</sup>. No presente estudo, os resultados para IMC não foram estatisticamente significativos em análise multivariada para avaliar fatores independentes associados com a desnutrição pela ASG-PPP (RR 0,98; IC 95% 0,93-1,04;  $p=0,491$ ).

Devido à inadequação de diversos métodos de avaliação do estado nutricional quando utilizados isoladamente, estudos tem surgido com o objetivo de combinar as medidas de avaliação, como dados antropométricos, laboratoriais e ferramentas subjetivas, com o intuito de aumentar a sensibilidade e especificidade dos métodos de avaliação, o que permitiria avaliar e traçar estratégias nutricionais mais adequadas para esses pacientes<sup>18</sup>.

Recentemente, estudos têm demonstrado uma importante associação entre a depleção nutricional e a inflamação em pacientes com câncer<sup>4-6,14,16,17,19-22</sup>, incluindo tumores do TGI. Uma vez que pacientes com câncer estão em constante estado de inflamação, e considerando o papel dessa inflamação sistêmica na progressiva perda de peso e de massa muscular, a caquexia do câncer pode ser identificada pela presença e pela alteração de certos marcadores inflamatórios<sup>5-7</sup>. No nosso estudo, diversos marcadores inflamatórios estavam alterados, principalmente em pacientes com elevada perda de peso e desnutridos, demonstrando que, à medida que os valores dos marcadores eram inadequados, pior era a inflamação e maior era o %PP. Lima *et al.*<sup>16</sup> e Costa *et al.*<sup>19</sup> avaliaram a associação entre %PP e diferentes marcadores inflamatórios em pacientes

com tumores de TGI, e encontraram uma associação positiva entre %PP e diferentes marcadores, incluindo mPINI ( $p < 0,05$  e  $p = 0,002$ , respectivamente). No entanto, ainda são poucos os estudos que avaliaram a associação entre marcadores inflamatórios e métodos de avaliação nutricional. Ademais, outros estudos que avaliaram tais associações não as fizeram em populações exclusivas de pacientes com tumores do TGI, o que pode comprometer a comparação e extrapolação dos dados<sup>6,14</sup>.

Tanto o mGPS quanto o NLR têm sido propostos como marcadores da resposta inflamatória e preditores de prognóstico em procedimentos cirúrgicos<sup>23</sup>, e a associação entre esses marcadores com o estado nutricional foi avaliada previamente<sup>14,22</sup>. Um estudo asiático recente com 64 pacientes com câncer esofágico encontrou forte associação entre o estado nutricional pela ASG-PPP e os escores de desempenho. No entanto, tal associação foi considerada fraca em relação aos escores prognósticos, como o GPS<sup>22</sup>. Por outro lado, em um estudo incluindo pacientes com diferentes tipos de câncer em estágio avançado ( $n = 114$ ), os autores encontraram que 60% dos pacientes desnutridos pela ASG-PPP apresentaram elevado mGPS quando comparados aos bem nutridos ( $p = 0,046$ ). Embora em nosso estudo 79% dos pacientes desnutridos possuíam mGPS elevado em comparação com pacientes bem nutridos, essa diferença não foi significativa. O mesmo ocorre para NLR, já que os autores encontraram associação significativa entre as categorias da ASG-PPP com o marcador inflamatório, o que não foi evidenciado neste trabalho, e que pode ser justificado pelo fato de que em nosso estudo, apenas pacientes com tumores de TGI foram incluídos, ou ainda, pelo tamanho da amostra<sup>14</sup>.

Quando realizada a associação da ASG-PPP com marcadores inflamatórios, apenas INI, mPINI e albumina se associaram significativamente às categorias da avaliação subjetiva. O Índice Inflamatório Nutricional (INI) foi desenvolvido com o intuito de investigar a relação do estado inflamatório com o estado nutricional. No presente estudo, pacientes desnutridos possuíam valores significativamente mais baixos para INI quando comparados aos bem nutridos, resultado similar ao demonstrado em estudo conduzido por Alberici *et al.*<sup>6</sup>.

Considerada alternativa para a simplificação da fórmula original do Índice Prognóstico Inflamatório e Nutricional (PINI), a razão de PCR/albumina (mPINI) também foi previamente avaliada com o objetivo de determinar a associação entre o estado nutricional e a resposta inflamatória sistêmica em pacientes com câncer gastrointestinal<sup>16,19</sup>. No nosso estudo, os escores da ASG-PPP se associaram significativamente a mPINI e albumina, demonstrando que pacientes desnutridos possuíam elevado risco de complicações e valores mais baixos de albumina quando comparados àqueles bem nutridos, similarmente ao demonstrado em estudo incluindo pacientes com tumores de TGI ( $n = 30$ ) conduzido por Lima *et al.*<sup>16</sup> em que pacientes considerados desnutridos pela subjetiva global possuíam valores significativamente elevados de mPINI ( $p = 0,014$ ), bem como valores mais baixos de albumina ( $p = 0,017$ ) em comparação àqueles bem nutridos.

A PCR é considerada um importante marcador de resposta inflamatória sistêmica expressada por algumas células tumorais. Valores elevados de PCR têm sido demonstrados como marcador fidedigno do potencial de malignidade e de prognóstico reservado em diversos tumores sólidos<sup>24</sup>. Alguns estudos encontraram associação positiva entre os níveis alterados de PCR e de perda ponderal em pacientes com tumores do TGI<sup>16,19,25</sup>. Neste estudo, embora os valores de PCR estivessem alterados na maioria dos casos, a associação entre PCR, desnutrição e mortalidade não ficou evidenciada, principalmente devido à sua alta variabilidade ou ainda devido ao pequeno número de subgrupos. Por outro lado, em estudo realizado por Read *et al.*<sup>17</sup> em pacientes com câncer colorretal em estágio avançado, inicialmente uma correlação positiva foi encontrada entre a ASG-PPP e PCR ( $r = 0,430$ ;  $P = 0,003$ ). No entanto, quando dois 'outliers' foram removidos, a associação não permaneceu significativa ( $r = 0,278$ ;  $P = 0,065$ ).

Embora inicialmente proposto como um reflexo do estado nutricional de pacientes com neoplasias do TGI, é provável que mPNI reflita o grau de inflamação sistêmica que acomete o paciente oncológico. Pinato *et al.*<sup>26</sup> sugeriram a necessidade de correlacionar mPNI com instrumentos de avaliação nutricional amplamente



utilizados em pacientes oncológicos, como a ASG-PPP, objetivando melhorar os resultados. Este estudo realizou essa associação e, embora os valores de mPNI estivessem anormais na amostra, principalmente nos pacientes desnutridos, essa associação não foi estatisticamente significativa.

Como esperado, elevada mortalidade em pacientes com tumores gastrointestinais em estágios mais avançados da doença foi evidenciada, semelhantemente a estudo prévio em câncer de esôfago (n=141), em que o estadiamento tumoral (TNM) foi independentemente associado ao pior prognóstico em análise multivariada ( $p < 0,0001$ )<sup>27</sup>. Marcadores inflamatórios têm sido utilizados para estimar o prognóstico em longo prazo, tais como sobrevida global e sobrevida livre de doença em pacientes com câncer, e têm sido demonstrados como preditores efetivos de prognóstico em pacientes com tumores do TGI, incluindo esôfago, estômago, pâncreas e cólon<sup>15,23,28-30</sup>. No entanto, a literatura é escassa quanto à utilização desses marcadores como preditores de desfechos em curto prazo e morbimortalidade, sendo os resultados ainda contraditórios entre os estudos<sup>27,31-34</sup>.

A hipalbuminemia pode ser considerada evento consequente da inflamação sistêmica e está associada a pior prognóstico em pacientes com câncer<sup>35</sup>. Com exceção da albumina, nenhum outro marcador inflamatório em nosso estudo foi preditor de mortalidade na análise multivariada. Resultado semelhante foi

descrito por Poziomyck *et al.*<sup>34</sup> em pacientes com câncer gástrico (n=44), nos quais a albumina foi altamente capaz de prever mortalidade em 30 dias ( $p=0,026$ ). Albumina tem sido amplamente utilizada como medida do estado nutricional e inflamatório de pacientes com câncer. Níveis de albumina pré-operatória alterados têm provado ser melhor preditor de mortalidade pós-cirurgia para vários tipos de câncer, incluindo tumores de TGI. No entanto, este marcador não é um indicador seguro de avaliação nutricional, em virtude de seus resultados serem influenciados por fatores não nutricionais<sup>6,7</sup>.

Neste estudo foi encontrada elevada prevalência de desnutrição e inflamação sistêmica em pacientes com câncer do TGI submetidos à ressecção cirúrgica. Os resultados demonstraram associação significativa entre estado nutricional e marcadores inflamatórios, evidenciada pelos piores escores de ASG-PPP e percentual de perda ponderal, além da elevada resposta inflamatória. Em relação à mortalidade, apenas a albumina e o estadiamento tumoral foram independentemente relacionados ao óbito na população. Devido à escassez de estudos que associam marcadores inflamatórios com métodos de avaliação nutricional, como ASG-PPP, por exemplo, e de estudos que avaliaram o uso desses marcadores para desfechos de mortalidade, mais pesquisas são necessárias para melhor comparar e discutir tais resultados adequadamente.

## A B S T R A C T

**Objective:** to evaluate the association between the nutritional and the inflammatory statuses of patients with cancer of the gastrointestinal tract undergoing surgical resection and to identify predictors of mortality in these patients. **Methods:** we conducted a prospective study of 41 patients with gastrointestinal tract cancer submitted to surgery between October 2012 and December 2014. We evaluated the nutritional status by subjective and objective methods. We assessed the inflammatory response and prognosis using the modified Glasgow Prognostic Score (mGPS), Neutrophil/Lymphocyte Ratio (NLR), Onodera Prognostic Nutritional Index (mPNI), Inflammatory-Nutritional Index (INI) and C-Reactive Protein/Albumin ratio (mPINI). **Results:** half of the patients were malnourished and 27% were at nutritional risk. There was a positive association between the percentage of weight loss (%WL) and the markers NLR ( $p=0.047$ ), mPNI ( $p=0.014$ ) and INI ( $p=0.015$ ). Serum albumin levels ( $p=0.015$ ), INI ( $p=0.026$ ) and mPINI ( $p=0.026$ ) were significantly associated with the PG-SGA categories. On multivariate analysis, albumin was the only inflammatory marker independently related to death ( $p=0.004$ ). **Conclusion:** inflammatory markers were significantly associated with malnutrition, demonstrating that the higher the inflammatory response, the worse the PG-SGA (B and C) scores and the higher the %WL in these patients. However, further studies aimed at improving surgical outcomes and determining the role of these markers as predictors of mortality are required.

**Keywords:** Gastrointestinal Neoplasms. Nutritional Status. Inflammation. Mortality.

## REFERÊNCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-86.
2. Silva MPN. Síndrome da anorexia-caquexia em portadores de câncer. *Rev Bras Cancerol*. 2006;52(1):59-7.
3. Nourissat A, Mille D, Delaroche G, Jacquin JP, Vergnon JM, Fournel P, et al. Estimation of the risk for nutritional state degradation in patients with cancer: development of a screening tool based on results from a cross-sectional survey. *Ann Oncol*. 2007;18(11):1882-6.
4. McMillan DC. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009;12(3):223-6.
5. Silva JB, Maurício SF, Bering T, Correia MI. The relationship between nutritional status and the Glasgow prognostic score in patients with cancer of the esophagus and stomach. *Nutr Cancer*. 2013;65(1):25-33.
6. Alberici Pastore C, Paiva Orlandi S, González MC. Association between an inflammatory-nutritional index and nutritional status in cancer patients. *Nutr Hosp*. 2013;28(1):188-93.
7. Barbosa-Silva MC. Subjective and objective nutritional assessment methods: what do they really assess? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11(3):248-54.
8. ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adults and pediatrics patients. Erratum in: *J Parenter Enter Nutr*. 2002;26(1 Suppl):1SA-138SA.
9. Sobin LH, Compton CC. TNM seventh edition: what's new, what's changed: communication from the International Union Against Cancer and the American Joint Committee on Cancer. *Cancer*. 2010;116(22):5336-9.
10. Ottery FD. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. *Nutrition*. 1996;12(1 Suppl):S15-9.
11. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: WHO; 1997.
12. Lipschitz DA. Screening for nutrition status in the elderly. *Prim Care*. 1994;21(1):55-67.
13. Blackburn GL, Bristian BR, Maini BS, Schlamm HT, Smith MF. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1977;1(1):11-22.
14. Tan CS, Read JA, Phan VH, Beale PJ, Peat JK, Clarke SJ. The relationship between nutritional status, inflammatory markers and survival in patients with advanced cancer: a prospective cohort study. *Support Care Cancer*. 2015;23(2):385-91.
15. Eo WK, Chang HJ, Suh J, Ahn J, Shin J, Hur JY, et al. The prognostic nutritional index predicts survival and identifies aggressiveness of gastric cancer. *Nutr Cancer*. 2015;67(8):1260-7.
16. Lima KVG, Maio R. Nutritional status, systemic inflammation and prognosis of patients with gastrointestinal cancer. *Nutr Hosp*. 2012;27(3):707-14.
17. 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.
18. Poziomyck AK, Fruchtenicht AV, Kabke GB, Volkweis BS, Antoniazzi JL, Moreira LF. Reliability of nutritional assessment in patients with gastrointestinal tumors. *Rev Col Bras Cir*. 2016;43(3):189-97.
19. Costa MD, Vieira de Melo CY, Amorim AC, Cipriano Torres O, Dos Santos AC. Association between nutritional status, inflammatory condition, and prognostic indexes with postoperative complications and clinical outcome of patients with gastrointestinal neoplasia. *Nutr Cancer*. 2016;68(7):1108-14.
20. Maurício SF, da Silva JB, Bering T, Correia MI. Relationship between nutritional status and the Glasgow Prognostic Score in patients with colorectal cancer. *Nutrition*. 2013;29(4):625-9.
21. Daniele A, Divella R, Abbate I, Casamassima A, Garrisi VM, Savino E, et al. Assessment of nutritional and inflammatory status to determine the prevalence of malnutrition in patients undergoing surgery for colorectal carcinoma. *Anticancer Res*. 2017;37(3):1281-7.
22. Quyen TC, Angkatavanich J, Thuan TV, Xuan VV, Tuyen

- LD, Tu DA. Nutrition assessment and its relationship with performance and Glasgow prognostic scores in Vietnamese patients with esophageal cancer. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2017;26(1):49-58.
23. Maeda K, Shibutani M, Otani H, Nagahara H, Ikeya T, Iseki Y, et al. Inflammation-based factors and prognosis in patients with colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2015;7(8):111-7.
24. Crumley AB, McMillan DC, McKernan M, Going JJ, Shearer CJ, Stuart RC. An elevated C-reactive protein concentration, prior to surgery, predicts poor cancer-specific survival in patients undergoing resection for gastro-oesophageal cancer. *Br J Cancer*. 2006;94(11):1568-71.
25. Deans DA, Tan BH, Wigmore SJ, Ross JA, de Beau AC, Paterson-Brown S, et al. The influence of systemic inflammation, dietary intake and stage of disease on rate of weight loss in patients with gastro-oesophageal cancer. *Br J Cancer*. 2009;100(1):63-9.
26. Pinato DJ, North BV, Sharma R. A novel, externally validated inflammation-based prognostic algorithm in hepatocellular carcinoma: the prognostic nutritional index (PNI). *Br J Cancer*. 2012;106(8):1439-45.
27. Hirahara N, Matsubara T, Hayashi H, Takai K, Fujii Y, Tajima Y. Impact of inflammation-based prognostic score on survival after curative thoracoscopic esophagectomy for esophageal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(10):1308-15.
28. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, O Reilly DS, Foulis AK, et al. An inflammation-based prognostic score (mGPS) predicts cancer survival independent of tumour site: a Glasgow inflammation outcome study. *Br J Cancer*. 2011;104(4):726-34.
29. La Torre M, Nigri G, Cavallini M, Mercantini P, Ziparo V, Ramacciato G. The Glasgow prognostic score as a predictor of survival in patients with potentially resectable pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(9):2917-23.
30. Sun K, Chen S, Xu J, Li G, He Y. The prognostic significance of the prognostic nutritional index in cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014;140(9):1537-49.
31. Walsh SM, Casey S, Kennedy R, Ravi N, Reynolds JV. Does the modified Glasgow Prognostic Score (mGPS) have a prognostic role in esophageal cancer? *J Surg Oncol*. 2016;113(7):732-7.
32. Jaramillo-Reta KY, Velázquez-Dohorn ME, Medina-Franco H. Neutrophil to lymphocyte ratio as predictor of surgical mortality and survival in complex surgery of the upper gastrointestinal tract. *Rev Invest Clin*. 2015;67(2):117-21.
33. Rashid F, Waraich N, Bhatti I, Saha S, Khan RN, Ahmed J, et al. A pre-operative elevated neutrophil: lymphocyte ratio does not predict survival from oesophageal cancer resection. *World J Surg Oncol*. 2010;8:1.
34. Poziomyck AK, Cavazzola LT, Coelho LJ, Lameu EB, Weston AC, Moreira LF. Nutritional assessment methods as predictors of postoperative mortality in gastric cancer patients submitted to gastrectomy. *Rev Col Bras Cir*. 2017;44(5):482-90.
35. Hirashima K, Watanabe M, Shigaki H, Imamura Y, Ida S, Iwatsuki M, et al. Prognostic significance of the modified Glasgow prognostic score in elderly patients with gastric cancer. *J Gastroenterol*. 2014;49(6):1040-6.

Recebido em: 30/01/2018

Aceito para publicação em: 13/03/2018

Conflito de interesse: nenhum.

Fonte de financiamento: FIPE HCPA, Fundo de Pesquisa e Programa de Pós-Graduação em Ciências Cirúrgicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

#### Endereço para correspondência:

Luis Fernando Moreira

E-mail: lufmoreira@hcpa.edu.br /

anavaleria.1012@hotmail.com

