

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO CLÍNICA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE AVALIAÇÃO SUBJETIVA GLOBAL – PRODUZIDA PELO
PACIENTE (ASG-PPP), BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS E SOBREVIDA
GLOBAL DE MULHERES COM CANCER DE MAMA NA CIDADE DO RIO DE
JANEIRO.**

SANDRA HELENA KAZNOWSKI DA SILVA

RIO DE JANEIRO

JULHO 2021



**ASSOCIAÇÃO ENTRE AVALIAÇÃO SUBJETIVA GLOBAL – PRODUZIDA PELO
PACIENTE (ASG-PPP), BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS E SOBREVIDA
GLOBAL DE MULHERES COM CÂNCER DE MAMA NA CIDADE DO RIO DE
JANEIRO.**

Sandra Helena Kaznowski da Silva

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Nutrição Clínica (PPGNC), do Instituto de Nutrição Josué de Castro da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de **mestre em Nutrição Clínica**.

Orientadora Profa. Dra. Márcia Soares da Mota e Silva
Lopes
Coorientadora Profa. Dra. Wilza Arantes Ferreira Peres

Rio de Janeiro

Julho 2021

CIP - Catalogação na Publicação

SILVA, SANDRA HELENA KAZNOWSI DA
55586a Associação entre avaliação subjetiva global
preenchida pelo paciente (ASG-PPP), biomarcadores
inflamatórios e sobrevida global de mulheres com
câncer de mama na cidade do Rio de Janeiro / SANDRA
HELENA KAZNOWSI DA SILVA. -- Rio de Janeiro, 2021.
100 f.

Orientadora: MÁRCIA SOARES DA MOTA E SILVA LOPES.
Coorientadora: WILZA ARANTES FERREIRA PERES.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do
Rio de Janeiro, Instituto de Nutrição Josué de
Castro, Programa de Pós-Graduação em Nutrição Clínica,
2021.

1. câncer de mama. 2. biomarcadores inflamatórios.
3. ASG-PPP. 4. sobrevida. 5. mortalidade. I. LOPES,
MÁRCIA SOARES DA MOTA E SILVA, orient. II. PERES,
WILZA ARANTES FERREIRA, coorient. III. Título.

**ASSOCIAÇÃO ENTRE AVALIAÇÃO SUBJETIVA GLOBAL – PRODUZIDA PELO
PACIENTE (ASG-PPP), BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS E SOBREVIDA
GLOBAL DE MULHERES COM CÂNCER DE MAMA NA CIDADE DO RIO DE
JANEIRO**

Sandra Helena Kaznowski da Silva

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM NUTRIÇÃO CLÍNICA DO INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS REQUISITOS
NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE **MESTRE EM NUTRIÇÃO CLÍNICA**.

Examinada por:

Prof.^a Dra. Márcia Soares da Mota e Silva Lopes (Orientadora), Doutora em Ciências -
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Prof.^a Dra. Wilza Arantes Ferreira Peres (Coorientadora), Doutora em Clínica Médica -
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Prof.^a Dra. Eliane Lopes Rosado (Revisora), Doutora em Ciência e Tecnologia
dos Alimentos - Universidade Federal de Viçosa (UFV)

Prof.^a Dra. Avany Fernandes Pereira, Doutora em Nutrição Experimental -
Universidade de São Paulo (USP)

Prof. Dr. Leonardo Borges Murad, Doutor em Neurologia -
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)

RIO DE JANEIRO, RJ - BRASIL

JULHO 2021

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus por sempre me iluminar e cuidar de mim em todos os momentos, principalmente nos mais difíceis e desafiadores.

A minha família por estarem ao meu lado em todos os momentos, me incentivando e apoiando. Tudo que sou hoje é graças a vocês meus filhos, Tamara e Kim.

Aos meus pais Antonio e Heloisa, que me proporcionaram além da Vida, inúmeros aprendizados e testemunhos de persistência e resiliência. Tenho a certeza que comemoram de onde se encontram na Pátria espiritual, por esta minha conquista e vitória.

A todos os amigos e parentes que me incentivaram, mesmo a distância e em pensamento, com suas vibrações e orações positivas, que me fortaleceram em todo percurso.

As minhas orientadoras Prof.^a Márcia Soares da Mota e Silva Lopes e Prof.^a Wilza Arantes Peres, pela oportunidade de fazer o Mestrado sob orientação de ambas; pela supervisão, paciência, compreensão e valiosas ajudas.

A todo o grupo da pesquisa, em especial aos nutricionistas Livia Costa de Oliveira, Emanuely Varea, Thiago Huaytalla e Bianca Umbelino, que me incentivaram e ajudaram a concretizar este trabalho.

Aos amigos, colegas do Inca e a minha chefia direta, nutricionista Rachel Thompson, pelo apoio em todas as fases.

A bibliotecária Fádía Carvalho do INCA III, que me ajudou na árdua tarefa da pesquisa nas bases científicas para a revisão bibliográfica.

Aos colegas de turma do mestrado profissional que juntos trilhamos tantos momentos, um grupo de amizade que foi muito importante para chegar a esse final.

Aos pacientes e seus familiares por toda colaboração para à elaboração deste trabalho, apesar das dores, na alma e no corpo físico, durante o tratamento e internação.

“Há duas formas para viver a sua vida:
Uma é acreditar que não existe milagre.
A outra é acreditar que todas as coisas são um milagre.”

Fernando Pessoa (1888-1935)

ASSOCIAÇÃO ENTRE AVALIAÇÃO SUBJETIVA GLOBAL – PRODUZIDA PELO
PACIENTE (ASG-PPP), BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS E SOBREVIDA
GLOBAL DE MULHERES COM CÂNCER DE MAMA NA CIDADE DO RIO DE
JANEIRO

RESUMO

Introdução: O câncer de mama é o que mais acomete as mulheres em todo o mundo. Fatores preditores do prognóstico/óbito em pacientes com esta neoplasia, como o comprometimento do estado nutricional e funcional, carecem de maior investigação. A Avaliação Subjetiva Global – Preenchida pelo Paciente (ASG-PPP) é um dos métodos mais sensível e completo para triagem do estado nutricional de pacientes oncológicos. A doença oncológica no organismo altera a homeostasia e conseqüentemente implica em estado inflamatório contínuo. Os biomarcadores inflamatórios têm sido estudados devido ao grande potencial para prever o prognóstico, como razão de Neutrófilo/Linfócito (RNL), razão Plaqueta/Linfócito (RPL) e razão Monócito/Linfócito (RML). **Objetivos:** Avaliar a associação entre o estado nutricional e funcional, biomarcadores inflamatórios e sobrevida global de mulheres com câncer de mama. **Casuística e Métodos:** Estudo clínico de coorte, aprovado sob registro CAAE: 51310915.7.0000.5274, com mulheres com câncer de mama na internação hospitalar. Foram realizadas avaliação nutricional (ASG-PPP), funcional *Performance status - Eastern Cooperative Oncology Group* (PS-ECOG) e de biomarcadores inflamatórios na admissão hospitalar e avaliação dos exames laboratoriais do pré-tratamento do câncer. A análise estatística foi realizada com cálculo de medidas de tendência central e de dispersão, com nível de significância de $p < 0,05$. A curva ROC (*receiver operator characteristic*) foi utilizada para definir o melhor ponto de corte dos índices inflamatórios, PS e da ASG-PPP relacionado ao óbito, curvas *Kaplan-Meier* para análise da probabilidade de sobrevida de acordo com as variáveis e teste de log-rank utilizado para verificar a diferença da sobrevida entre elas. **Resultados:** Pacientes virgens de tratamento com $RNL \geq 2,5$ ($p = 0,002$), maior grau histológico ($p = 0,024$) e estadiamento clínico mais avançado ($p = 0,003$) apresentaram significativamente menor sobrevida global. Observou-se que $RNL \geq 2,5$ (HR: 1,53; IC de 95%: 1,11-2,11), grau histológico 2 (HR: 3,53; IC de 95%: 1,29-9,68) e 3 (HR: 4,15; IC de 95%: 1,49-11,52) e estadiamento clínico IV (HR: 2,62; IC de 95%: 1,33-5,16) foram fatores independentes de pior prognóstico. Pacientes admitidas com ASG-PPP ≥ 18 pontos (OR: 2,11; IC de 95%: 1,03-4,62) e PS-ECOG ≥ 3 (OR: 3,34; IC de 95%: 1,48-7,52)

apresentaram maior risco de óbito na internação hospitalar. Considerando a presença simultânea desses dois fatores, o risco foi maior (OR: 4,02; IC de 95%: 1,79-0,06), independente da idade e do tempo de diagnóstico, com discriminação preditiva aceitável (estatística-C: 0,75). **Conclusão:** Além dos reconhecidos fatores prognósticos como grau histológico e estadiamento tumoral, a RNL foi considerada um indicador prognóstico útil em mulheres com câncer de mama, bem como o pior estado nutricional avaliado pela ASG-PPP e a capacidade funcional reduzida, ambos avaliados na admissão dessas mulheres foram associados a maior ocorrência de óbito na internação hospitalar.

Palavras-chave: câncer de mama, biomarcadores inflamatórios, ASG-PPP, *PS-ECOG*, funcionalidade, sobrevida, mortalidade.

ASSOCIATION BETWEEN PATIENT GENERATED - SUBJECTIVE GLOBAL ASSESSMENT (PG-SGA), INFLAMMATORY BIOMARKERS AND GLOBAL SURVIVAL OF WOMEN WITH BREAST CANCER IN THE CITY OF RIO DE JANEIRO

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is the one that most affects women worldwide. Predictive factors of prognosis / death in patients with this neoplasm, such as impaired nutritional and functional status, need further investigation. The PG-SGA (Patient Generated - Subjective Global Assessment) it is one of the most sensitive and complete method for screening the nutritional status of cancer patients. Cancer disease in the body alters homeostasis and consequently implies a continuous inflammatory state. Inflammatory biomarkers have been studied due to the great potential to predict the prognosis, such as Neutrophil / Lymphocyte ratio (NLR), Platelet / Lymphocyte ratio (PLR) and Monocyte / Lymphocyte ratio (MLR). **Objectives:** To evaluate the association between nutritional and functional status, inflammatory biomarkers and overall survival of women with breast cancer. **Casuistry and Methods:** Clinical cohort study, approved under CAAE registration: 51310915.7.0000.5274, with women with breast cancer in hospitalization. Nutritional, Performance status - Eastern Cooperative Oncology Group (PS-ECOG) functional and biochemical assessment were performed on admission to hospital, and evaluation of laboratory tests during the pre-treatment of cancer. The statistical analysis was performed with the calculation of measures of central tendency and dispersion, with a significance level of $p < 0.05$. The ROC curve (receiver operator characteristic) was used to define the best cutoff point for inflammatory indices, PS and PG-SGA related to death, Kaplan-Meier curves for analyzing the probability of survival according to the variables, the log-rank used to verify the difference in survival between them. Results: Patients undergoing treatment with $NLR \geq 2.5$ ($p = 0.002$), higher histological grade ($p = 0.024$) and more advanced clinical staging ($p = 0.003$) had significantly lower overall survival. It was observed that $NLR \geq 2.5$ (HR: 1.53; 95% CI: 1.11-2.11), histological grade 2 (HR: 3.53; 95% CI: 1.29-9.68) and 3 (HR: 4.15; 95% CI: 1.49-11.52) and clinical IV staging (HR: 2.62; 95% CI: 1.33-5.16) were independent factors with a worse prognosis. Patients admitted with PG-SGA ≥ 18 points (OR: 2.11; 95% CI: 1.03-4.62) and PS-ECOG ≥ 3 (OR: 3.34; 95% CI: 1.48-7.5) had a higher risk of death in hospital internment. Considering the simultaneous presence of these two factors, the risk was higher (OR: 4.02; 95% CI: 1.79-9.06), regardless of age and time of diagnosis, with acceptable predictive discrimination (C-

statistic: 0.75). **Conclusion:** In addition to the recognized prognostic factors such as histological grade and tumor staging, NLR was considered a useful prognostic indicator in women with breast cancer, as well as the worst nutritional status assessed by PG-SGA and reduced functional capacity, both assessed at the admission of these women were associated with a higher occurrence of death on hospital internment.

Keywords: breast cancer, inflammatory biomarkers, PG-SGA, PS-ECOG, functionality, survival, mortality.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AC	Protocolo de QT (doxorubicina + ciclofosfamida)
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ASG	Avaliação Subjetiva Global
ASG-PPP	Avaliação Subjetiva Global - Produzida pelo Paciente
BRCA1	Gene de supressão tumoral em mamífero
BRCA2	Gene de supressão tumoral em mamífero
CDI	Carcinoma Ductal Infiltrante
CLI	Carcinoma Lobular Infiltrante
CMF	Protocolo de QT (ciclofosfamida + metotrexato + 5-fluorouracila)
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DP	Desvio padrão
ECG	Eletrocardiograma
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
FA	Fosfatase alcalina
FAC	Protocolo de QT (5-fluorouracila + doxorubicina + ciclofosfamida)
FEC	Protocolo de QT (5-fluorouracila + epirrubicina + ciclofosfamida)
GLOBOCAN	<i>Global Cancer Observatory</i>
HER-2	Receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano
Hb	Hemoglobina
HR	<i>Hazard ratio</i>
HT	Hormonioterapia
IA	Inibidor da aromatase
IC	Intervalo de confiança
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina 1
IH	Internação hospitalar
IHQ	Imuno-histoquímica
IMC	Índice de Massa Corporal

INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
IIQ	Intervalo interquartil
MMG	Mamografia
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
PS-SGA	Patient-Generated Subjective Global Assessment
PS	<i>Performance status</i>
QT	Quimioterapia
RE	Receptor de estrogênio
RH	Receptor hormonal
RHC	Registros Hospitalares de Câncer
RLM	Relação Linfócito/Monócito
RM	Ressonância magnética
RNL	Relação Neutrófilo/Linfócito
RP	Receptor de progesterona
RPL	Relação Plaqueta/Linfócito
ROC	<i>Receiver operating characteristic</i>
RT	Radioterapia
SCM	Síndrome de compressão medular
SERM	Modulador seletivo do receptor de estrogênio
SLD	Sobrevida livre de doença
TC	Tomografia computadorizada
TC# ou CT	Protocolo de QT (docetaxel + taxotere + ciclofosfamida)
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TN	Triplo-Negativo
TNM	Tumor, Nódulos e Metástase (classificação)
TRH	Terapia de reposição hormonal
TMX	Tamoxifeno
UICC	União Internacional Contra o Câncer
USG	Ultrassonografia

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1	Fatores que aumentam o risco de câncer de mama	21
Quadro 2	Classificação de Risco (adaptada da publicação de Saint Gallen 2007)	29
Quadro 3	Esquemas quimioterápicos sugeridos de tratamento de acordo com risco	32
Quadro 4	Índice de desempenho global proposto por ECOG	35
Quadro 5	Parâmetros avaliados no hemograma.....	43

MANUSCRITO 1

Tabela 1	Características demográficas e clínicas de mulheres com câncer de mama de acordo com a ocorrência de óbito em 5 anos (n= 312)	53
Tabela 2	Descrição percentilar de marcadores laboratoriais em mulheres com câncer de mama (n= 312)	54
Tabela 3	Sobrevida global de mulheres com câncer de mama (n= 312)	56
Tabela 4	Preditores de sobrevida global em até 5 anos em mulheres com câncer de mama (n= 312)	59

MANUSCRITO 2

Tabela 1	Características gerais de mulheres com câncer de mama de acordo com o desfecho da internação hospitalar (n = 195)	72
-----------------	---	----

.....		
Tabela 2	Regressão logística de fatores relacionados ao risco de óbito de mulheres com câncer de mama na internação hospitalar.....	73
Tabela 3	Regressão logística da associação entre os marcadores inflamatórios e o estado nutricional e a chance de óbito na Internação Hospitalar.....	75

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Classificação TNM.....	26
Figura 2	Classificação histopatológica.....	26
Figura 3	Classificação imunohistoquímica	27
...		
Figura 4	Proporção de casos de câncer de mama feminina por estágio da doença e tipo de tratamento utilizado, RHC, de 2013 a 2015 no Brasil (INCA)	31

MANUSCRITO 1

Figura 1:	Curva <i>Receiver-operating characteristic</i> (ROC) para definição do melhor ponto de corte da razão neutrófilo-linfócito relacionado ao óbito em até 5 anos em mulheres com câncer de mama.....	55
Figura 2	Curvas de sobrevida global em 5 anos de acordo em mulheres com câncer de mama.....	57

MANUSCRITO 2

Figura 1 Curvas *Receiver-operating characteristic* (ROC) para definição do melhor ponto de fatores relacionados ao óbito de mulheres com câncer de mama na internação hospitalar (N= 195) 73

.....

LISTA DE ANEXOS

Anexo A	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	90
Anexo B	Avaliação Subjetiva Global-Produzida pelo Paciente	95
Anexo C	Escala de <i>PS-ECOG</i>	97
Anexo D	Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa e Emenda.....	98

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
2. REFERENCIAL TEÓRICO	19
.....	
2.1 Epidemiologia do câncer de mama	19
.....	
2.2 Definição e diagnóstico	19
.....	
2.3 Etiologia do câncer de mama	21
.....	
2.3.1 Fatores de risco modificáveis	22
.....	
2.3.2 Fatores de risco não modificáveis	23
.....	
2.4 Classificação e estadiamento	24
.....	
2.4.1 Classificação de tumores malignos	25
.....	
2.4.2 Classificação biológica, histopatológica e genética	26
.....	
2.4.3 Exames adicionais ao estadiamento	28
.....	
2.4.4 Classificação de risco	28
.....	
2.5 Abordagem terapêutica	30
.....	
2.6 Avaliação nutricional e ASG-PPP	33

2.7	Avaliação	do	<i>Performance</i>	<i>status</i>	34
.....					
2.8	Avaliação	do		hemograma	35
.....					
2.8.1	Anemia	da		doença	35
crônica.....					
2.8.2	Biomarcadores	e	índices	inflamatórios	do leucograma 36
.....					
2.9	Prognóstico,	sobrevida	e	mortalidade	do câncer de mama 38
.....					
3.	JUSTIFICATIVA				40
.....					
4.	OBJETIVOS				40
.....					
4.1	Objetivo			geral	40
.....					
4.2	Objetivos	específicos	do	manuscrito	40
1.....					
4.3	Objetivos	específicos	do	manuscrito	2 41
.....					
5.	CASUÍSTICA		E	MÉTODOS 41	
.....					
5.1	Aspectos éticos				41
.....					
5.2	Local e população de estudo				41
.....					
5.3	Coleta		de	dados	42
.....					

5.3.1	Estado	nutricional	42
.....			
5.3.2	<i>Performance</i>	<i>status</i>	42
.....			
5.3.3	Inflamação sistêmica e anemia		43
5.3.4	Avaliação das variáveis clínicas e sociodemográficas		43
.....			
5.3.5	Ocorrência	do	óbito 44
.....			
6.	ANÁLISE	ESTATÍSTICA	44
.....			
7.		RESULTADOS	45
.....			
7.1	Manuscrito	1	45
.....			
7.2	Manuscrito	2	63
.....			
8.	CONCLUSÃO	E	CONSIDERAÇÕES
			FINAIS 79
.....			
9.	REFERÊNCIAS		79
.....			
10.	ANEXOS		90

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o que mais acomete as mulheres em todo o mundo, sendo um problema de saúde pública. No Brasil é o mais incidente em todas as regiões, exceto na região Norte e dos tumores de pele não melanoma. São estimados 66.280 casos novos para o triênio 2020-2022 (INCA, 2019). As taxas de mortalidade por esta neoplasia são elevadas no Brasil, provavelmente, pelo reflexo do diagnóstico tardio, entre outras causas. A sua incidência tem aumentado, justificada por diversos fatores de risco: obesidade, sedentarismo, endócrinos, história reprodutiva, comportamentais, ambientais, genéticos e hereditários (ZANCHIN *et al.*, 2011; ANJOS *et al.*, 2012; PINOTTI *et al.*, 2013).

A abordagem terapêutica inclui cirurgia, radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia e terapia biológica que podem ser utilizados de forma isolada ou combinada. Tais tratamentos são definidos conforme estadiamento da doença e sua característica biológica, associado às condições da paciente como idade, estado menopausal, comorbidades e estado nutricional (BRASIL, 2018).

A maioria dos pacientes com câncer apresenta algum grau de comprometimento nutricional em função do desequilíbrio entre ingestão alimentar e as reais necessidades nutricionais, somado aos efeitos dos tratamentos e às alterações metabólicas, imunológicas e inerentes ao microambiente tumoral (CORDEIRO; FORTES, 2015). Uma adequada triagem e avaliação nutricional permitem identificar pacientes sob risco de desnutrição ou desnutridos e desta forma, indicar a intervenção nutricional apropriada a cada caso (COLLING *et al.*, 2012), a qual pode impactar no declínio de complicações e de intolerância ao tratamento, que podem repercutir no desfecho/prognóstico (SANTOS *et al.*, 2012; FERREIRA *et al.*, 2013; MOHAMMADI *et al.*, 2013; TAN *et al.*, 2015).

A Avaliação Subjetiva Global - Produzida Pelo Paciente (ASG-PPP), adaptada da Avaliação Subjetiva Global (ASG) (OTTERY, 1996), é um dos métodos mais sensível e completo para triagem do estado nutricional de pacientes oncológicos, visto que inclui informações sobre ingestão alimentar, estresse metabólico, sintomas, capacidade funcional e perda de peso, além de ser reconhecido internacionalmente (GONZALES *et al.*, 2010; ARRIBAS *et al.*, 2013; SHIM *et al.*, 2013, LIMON-MIRO *et al.*, 2021). Essa ferramenta é capaz de detectar precocemente alterações nutricionais, considerada um instrumento que pode identificar pacientes com maior risco de mortalidade (COLLING *et al.*, 2012).

A presença da doença oncológica no organismo altera a homeostasia e consequentemente implica em estado inflamatório contínuo (FRUCHTENICHT *et al.*, 2018) advinda das alterações metabólicas e resposta imunológica que são desencadeadas para favorecer o crescimento tumoral (CROZIER *et al.*, 2007).

A inflamação sistêmica tem sido identificada como um fator prognóstico, que se relaciona com: inibição do apoptose, promoção da angiogênese e danificação do DNA (TAN *et al.*, 2015; LIS *et al.*, 2016; WANG; LIU, 2017). É crescente a evidência de que, associada ao câncer, esta condição inflamatória possui grande influência sobre os desfechos clínicos (McMILLAN, 2009; FRUCHTENICHT *et al.*, 2018; LEE *et al.*, 2019). Segundo De Giorgi *et al.* (2019), o microambiente da inflamação crônica/imunidade media a progressão do tumor no câncer de mama e influencia o prognóstico, como importante fator de carcinogênese.

Os marcadores inflamatórios, em virtude deste quadro, têm sido consistentemente estudados devido ao grande potencial de aplicação para predizer o prognóstico da doença oncológica, como a razão de Neutrófilo/Linfócito (RNL), biomarcador para doença e inflamação sistêmica, quando está elevada tem sido relacionada a pior prognóstico em câncer de cólon, pulmão e hematológicos (KOH *et al.*, 2016; ELYASINIA *et al.*, 2017; WANG, LIU, 2017); razão Plaqueta/Linfócito (RPL), relacionada ao processo inflamatório, quando elevada está ligada ao mau prognóstico principalmente nos pacientes com indicação cirúrgica (XIE *et al.*, 2016) e na presença da desnutrição (DeNARDO *et al.*, 2010; ONG *et al.*, 2017); razão Linfócito/Monócito (RLM), relacionada ao prognóstico no câncer de mama (De GIORGI *et al.*, 2019).

Tais marcadores, entretanto, demonstraram valor preditivo em diversos tipos de câncer, no entanto, estas relações não estão claramente definidas no câncer de mama (AL MURRI *et al.*, 2006; McMILLAN, 2007; SHARMA *et al.*, 2008; McMILLAN *et al.*, 2008, 2009; KAO *et al.*, 2010; TAVARES, GONÇALVES, 2013; MARÍN HERNÁNDEZ *et al.*, 2018). Estudos que relacionem o estado nutricional e a inflamação sistêmica com desfechos clínicos da internação hospitalar em mulheres com câncer de mama são escassos.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Epidemiologia do câncer de mama

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais incidente em mulheres em todo o mundo. Segundo a *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) em 2018, foi o tumor mais comum nas mulheres, representando 24,2% (2,1 milhões) de todos os diagnósticos, o equivalente a 11,6% de todos os cânceres estimados (correspondendo a um risco estimado de 55,2/100 mil) e a quinta causa de morte por câncer em geral (626.679 óbitos). Nos países desenvolvidos ou com maior Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) as taxas de incidência foram de duas a três vezes maiores que as dos países de médio ou baixo IDH, mas estes últimos apresentam geralmente a mortalidade relativamente maior (BRAY *et al.*, 2018). As maiores taxas de incidência estimadas foram na Austrália e Nova Zelândia, nos países do Norte da Europa e na Europa Ocidental (FERLAY *et al.*, 2019).

No Brasil estima-se que ocorram 66.280 (29,7%) casos novos do câncer de mama feminino para cada ano do triênio 2020-2022, sendo o mais frequente em todas as regiões brasileiras, exceto o de pele não melanoma (INCA, 2019). A sua incidência tende a crescer progressivamente a partir dos 40 anos, assim como a mortalidade, sendo mais frequentemente diagnosticada em mulheres de 50 a 64 anos e menos de 5% em mulheres com menos de 40 anos (ROJAS *et al.*, 2016).

2.2 Definição e diagnóstico

O câncer de mama é um grupo heterogêneo de doenças, com comportamentos distintos, variadas manifestações clínicas, morfológicas e apresentações genéticas com consequentes diferenças nas respostas terapêuticas (INCA, 2018). Nesse cenário, o planejamento de estratégias de controle por meio da detecção precoce é fundamental. Quanto mais cedo um tumor invasivo é detectado e o tratamento é iniciado, maior a probabilidade de cura. Entretanto, em razão da individualização orgânica e da extrema heterogeneidade tumoral associada à presença de fatores de risco conhecidos e não conhecidos, ele é considerado uma doença de comportamento dinâmico, em constante transformação (MUTEBI *et al.*, 2020).

O diagnóstico precoce contribui para a redução do estágio de apresentação do câncer, sendo sua estratégia reconhecida algumas vezes como *down-staging*. A orientação é que a

mulher realize a auto palpação/observação das mamas sempre que se sentir confortável para tal, sem nenhuma recomendação de técnica específica, valorizando a descoberta casual de pequenas alterações mamárias. Essa estratégia da palpação ocasional mostrou ser mais efetiva do que o autoexame das mamas para identificação (aproximadamente 65% das mulheres identificam casualmente e 35% por meio do autoexame mensal) (CNITS, 2015).

No Brasil, conforme revisão das Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama (INCA, 2015), a mamografia (MMG) é o método preconizado para rastreamento, sendo único exame que apresenta eficácia comprovada na redução da mortalidade desta neoplasia. Na rotina da atenção integral à saúde da mulher, a MMG é dirigida às mulheres na faixa etária de 50 a 69 anos a cada dois anos, em que o balanço entre benefícios e riscos dessa prática é mais favorável na redução da mortalidade que em outras faixas de idade (BRASIL, 2010). Devido às limitações da triagem em mama densa pela MMG, outras modalidades de imagem estão sendo exploradas para suplementar a mesma, comumente o ultrassom (USG) e a ressonância magnética (RM), mas faltam evidências de ensaios clínicos randomizados e controlados sobre a eficácia deles na triagem, embora o USG seja amplamente utilizado no auxílio do diagnóstico (NCCN, 2018).

O diagnóstico do câncer de mama deve estar ancorado em um tripé: exames clínico e de imagem, com a análise histopatológica. São fundamentais uma boa anamnese, exame físico e o complemento com exames de imagem para avaliar a necessidade de se biopsiar uma lesão, seja ela palpável ou impalpável (McDONALD *et al.*, 2016). A biópsia percutânea realizada por agulha grossa (core biópsia e biópsia a vácuo - mamotomia) é o método de escolha, sendo minimamente invasivo, de boa acurácia e que permite a avaliação histopatológica e imuno-histoquímica do tumor, possibilitando a programação do tratamento. O objetivo da biópsia inicial é a obtenção de material suficiente para o diagnóstico, sempre utilizando a conduta menos invasiva, para evitar a desnecessária excisão cirúrgica de lesões benignas (NCCN, 2017).

A biópsia cirúrgica, hoje, é indicada quando não é possível, por questões técnicas, a realização da biópsia por agulha. Já a punção aspirativa por agulha fina (PAAF) tem sua principal indicação no que tange à avaliação do linfonodo axilar, que permite uma avaliação citológica e importante para a proposta inicial do tratamento (INCA, 2015).

Após o diagnóstico confirmado, deve-se realizar novamente um exame físico completo à procura de outros potenciais sítios de doença, normalmente o exame das axilas, da região cervical e das fossas supraclaviculares.

2.3 Etiologia do câncer de mama

As pesquisas epidemiológicas identificaram condições individuais, de estilo de vida e ambientais listadas no quadro 1, que aumentam a probabilidade de desenvolvimento do câncer de mama. Alguns fatores de risco, como os hereditários, hormonais e reprodutivos, certos tipos de doença benigna da mama, idade e raça, não podem ser alterados. A história hormonal se refere ao estímulo do hormônio estrogênio produzido pelo próprio organismo ou consumido por meio do uso continuado de substâncias com esse hormônio, tanto com o uso de contraceptivos orais ou da terapia de reposição hormonal (TRH) (INCA, 2020).

A idade é um dos mais importantes fatores de risco não modificáveis para a doença em mulheres, pois aumenta o risco pelo acúmulo de exposições ao longo da vida e devido às próprias alterações biológicas resultantes do envelhecimento, sendo que cerca de quatro em cada cinco casos ocorrem após os 50 anos (AKAM *et al.*, 2017; INCA, 2020).

Somente 10% dos casos de câncer de mama são atribuídos a fatores hereditários como as mutações germinativas nos genes de supressão tumoral em mamífero (BRCA1 e BRCA2), que são responsáveis pela síndrome de cânceres de mama e ovário hereditários (APOSTOLOU; FOUSTIRA, 2013).

Quadro 1: Fatores que aumentam o risco de câncer de mama.

Ambientais e comportamentais / patológicos	História reprodutiva e hormonal	Genéticos e hereditários*
Obesidade e sobrepeso após a menopausa;	Menarca antes dos 12 anos;	História familiar de câncer de ovário;
Sedentarismo e inatividade física;	Nuliparidade	História familiar de câncer de mama, principalmente antes dos 50 anos;
Consumo de bebida alcoólica;	Primeira gravidez após os 30 anos;	História familiar de câncer de mama em homens;
Exposição frequente a radiações ionizantes (Raios-X), campos eletromagnéticos de baixa frequência;	Menopausa (após os 55 anos);	Alteração genética, especialmente nos genes BRCA1 e BRCA2.
Exposição a agrotóxicos, benzeno, compostos orgânicos voláteis, hormônios e dioxinas.	Uso de contraceptivos hormonais (estrogênio-progesterona);	
	Ter feito reposição hormonal na menopausa, principalmente por mais	

	de cinco anos.	
--	----------------	--

OBS: *A mulher que possui um ou mais desses fatores é considerada com alto risco para desenvolver câncer de mama. BRCA1 e BRCA2 (genes de supressão tumoral em mamífero).

Fonte: INCA, 2018.

2.3.1 Fatores de risco modificáveis

Os fatores ambientais e comportamentais/ patológicos, vistos no quadro 1, são potencialmente modificáveis e podem reduzir o risco do câncer de mama se controlados (WINTERS *et al.*, 2017). A prática regular de atividade física e a amamentação, dada ao estado hipoestrogênico que confere, também são formas de proteção do câncer de mama (KYU *et al.*, 2016). Alguns desses fatores afetam o risco de desenvolver câncer de mama mais do que outros e podem mudar ao longo do tempo, como o envelhecimento populacional e/ou às mudanças culturais e estilos de vida (OLVER, 2016).

A obesidade é um estado complexo associado a múltiplas alterações fisiológicas e moleculares capazes de modular o comportamento das células corporais e do microambiente, que pode promover o desenvolvimento de diversos tipos de câncer, inclusive o de mama. Até o momento, quatro mecanismos podem relacionar a obesidade ao câncer de mama: concentração de leptina e expressão de receptores de leptina; exacerbação da inflamação crônica pela secreção de substâncias (citocinas) pelo tecido adiposo; alternância de hormônios sexuais e sinalização de insulina e fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1). A leptina se relaciona com a iniciação, desenvolvimento e progressão do câncer de mama por meio da rede de transdução de sinalização, enquanto a inflamação crônica promove o crescimento do câncer, a angiogênese e modifica as respostas imunológicas (ANDÒ *et al.*, 2019; ATOUM *et al.*, 2020).

Uma alimentação saudável inclui maior ingestão de frutas, legumes, verduras, nozes e grãos integrais e menor ingestão de carne vermelha e carboidratos refinados, está associado a menor ganho de peso total, melhor sobrevivência e menor risco de mortalidade por outros resultados que não o câncer de mama (GEORGE *et al.*, 2014; TOBIAS *et al.*, 2015; TOLEDO *et al.*, 2015). Um grande estudo realizado na França, comparou homens e mulheres com menos de 12% da ingestão de energia proveniente de alimentos ultra processados, com aqueles com mais de 25% da ingestão; e estes últimos tiveram um risco de 23% maior de câncer, 23% maior de câncer colorretal e 38% maior do câncer de mama na pós-menopausa, sendo que os possíveis fatores de risco relacionados ao consumo desses produtos são: excesso de açúcar e energia, associado a dieta com baixa quantidade de fibras, inadequada em

micronutrientes, com presença de aditivos e outras substâncias com potencial carcinogêneo que podem ser formadas durante o processamento e/ou adoção de comportamentos sedentários (FIOLET *et al.*, 2018).

Segundo o estudo de Friedenreich *et al.* (2015), onde 400 mulheres na menopausa saudáveis foram randomizadas para intervenção de um ano com prática de 150 minutos de atividade física por semana, que representa o nível amplamente recomendado para a saúde geral ou de 300 minutos por semana, que pode fornecer mais benefícios para prevenção de câncer, os resultados foram importantes e positivos nesse grupo populacional. Houve reduções semelhantes de biomarcadores bioquímicos em ambos os grupos, mas houve evidência de maiores reduções na resistência à insulina e em marcadores inflamatórios, para aquelas participantes que tiveram maior adesão e que se exercitaram na zona da frequência cardíaca mais alta (aeróbicos de alta intensidade) durante os exercícios prescritos.

O uso de bebida alcoólica para o câncer desempenha um papel negativo e significativo, tanto pela relação dose-resposta, como pelo nível de exposição e incidência (LIU *et al.*, 2015). O álcool além de produzir espécies reativas de oxigênio associadas a danos no ácido desoxirribonucleico (DNA), pode aumentar as concentrações circulantes de estrogênio, bem como atuar como solvente, potencializando a penetração celular de carcinógenos dietéticos ou ambientais (por exemplo, tabaco). O consumo em alta quantidade promove deficiência de nutrientes essenciais, como o folato, tornando o tecido mamário mais suscetível aos efeitos carcinogênicos da bebida alcoólica (INCA, 2019a).

O *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer* (2019) publicou recentemente uma meta-análise comparando tipo e época da terapia de reposição hormonal (TRH) na menopausa e risco de câncer na mama em 143.887 mulheres com diagnóstico positivo e 424.972 controles. Todos os tipos de TRH, exceto os estrogênios vaginais, foram associados a um risco aumentado, que foi maior para terapia combinada estrogênio-progesterona do que para estrogênio exclusivo e principalmente a com progesterona intermitente. Riscos semelhantes foram independentes das faixas etárias (40 a 59 anos) que as mulheres tinham ao iniciar a TRH. Estimou-se que em torno de 1 milhão dentro dos 20 milhões dos diagnósticos em países de alta renda desde 1990, teriam sido pelo uso da terapia.

2.3.2 Fatores de risco não modificáveis

Mesmo sem a identificação de mutação patológica nos genes conhecidos BRCA1 e BRCA2, que estão envolvidos na manutenção da estabilidade do DNA, o risco de câncer de mama é maior entre as mulheres com familiares em primeiro grau (mãe, irmã e/ou filha) que tiveram a doença. Nesses casos, o risco de ocorrência do câncer de mama praticamente dobra e, quando se trata de dois parentes de primeiro grau, aumenta para cerca de três vezes. O risco para as mulheres que já tiveram um câncer de mama, mesmo sem história familiar, é aumentado de três a quatro vezes para novo câncer de mama (SYNGLETARY, 2003).

Segundo Iqbal *et al.* (2015) mulheres afro-americanas são significativamente menos prováveis de serem diagnosticadas com estágio I do câncer de mama quando comparadas com mulheres brancas não-hispânicas (37,0% vs.50,8%). Nesse grupo da raça negra também foi encontrada maior probabilidade de apresentar metástases nodais com tamanho pequeno (r 2,0 cm) em comparação com mulheres brancas não hispânicas (24,1% vs.18,4%), sugerindo que afro-americanas podem estar predispostas a apresentarem tumor mais agressivo, além disso, observa-se que têm um alto risco de recorrência do câncer de mama e essa tendência persiste ao controlar para idade e tamanho do tumor.

2.4 Classificação e estadiamento da doença

A estratificação em grupos é essencial para o manejo clínico na medida que avança a precisão da oncologia, devido à heterogeneidade ser extensa deste tipo de câncer e por apresentarem evoluções diferenciadas em resposta às terapias utilizadas (McCART REED *et al.*, 2019).

A necessidade de se classificar em estádios baseia-se na constatação de que as taxas de sobrevida são diferentes quando a doença está restrita ao órgão de origem ou quando ela se estende a outros órgãos. A classificação clínica anatômica ou TNM (Tamanho do tumor de 0 a 4, Nódulos ou linfonodos axilares homolaterais não comprometidos ou sim de 0 a 4 e Metástases a distância não ou sim, 0 ou 1) é utilizada desde 1959 (GIULIANO *et al.*, 2017).

A classificação atual do câncer de mama invasivo é baseada principalmente nas características histopatológicas, de forma a ampliar e refinar o prognóstico, associada à TNM. O carcinoma invasivo de nenhum tipo especial é responsável pela maioria, com algumas entidades raras também sendo descritas (SHEA *et al.*, 2020).

O espectro de anormalidades proliferativas nos lóbulos e ductos da mama inclui hiperplasia, hiperplasia atípica, carcinoma *in situ* e carcinoma invasivo. Dentre esses últimos,

o carcinoma ductal infiltrante (CDI) é o tipo histológico mais comum e compreende entre 70% a 80% do total de casos, seguido pelo carcinoma lobular infiltrante (CLI), com cerca de 5% a 15%, e pelos outros tipos histológicos (LAKHANI *et al.*, 2012).

Existem algumas diferenças clínicas entre o ductal e o lobular em relação ao prognóstico e à história natural da doença. Os CLI possuem maior tendência a apresentarem-se, ao diagnóstico, com doença em ambas as mamas e com maior frequência de doença multicêntrica. A maioria dos CLI acomete mulheres mais idosas, que comumente apresenta positividade para receptores hormonais (RH) e o seu prognóstico parece ser mais favorável do que o das pacientes acometidas por CDI. As pacientes com CLI podem apresentar doença metastática tardiamente para sítios característicos como meninge, peritônio e trato gastrointestinal (BLOWS *et al.*, 2010)

2.4.1 Classificação de tumores malignos

O sistema de classificação TNM (Tamanho, Número de linfonodos, Metástase) identifica a doença de acordo com sua extensão loco regional e à distância, estabelecendo padrões que orientam o tratamento e o prognóstico dos casos. No sistema TNM (figura 1), a cada tipo de câncer é atribuída uma letra ou número para descrever o tumor, linfonodos e metástases, sendo : T para o tumor primário, conforme “is” (*in situ*), 0 (sem evidências), 1 (de até 2cm diâmetro), 2 (de 2 a 5 cm), 3 (mais de 5 cm), 4 (de qualquer tamanho mas que invadiu tórax e pele); N para linfonodos (se disseminou para os linfonodos próximos) sendo 0 (não), 1 (com 1 a 3), 2 (com 4 a 9), 3 (com 10 ou mais); M para metástase (em outros tecidos ou órgãos distantes no organismo), conforme: 0 (não), 1 (sim), (BRASIL, 2018).

É o mais aceito sistema de estadiamento do câncer de mama, originário da União Internacional Contra o Câncer (UICC), porém, cada vez mais vem sendo utilizado o manual da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), que adota o mesmo sistema TNM, mas teve em sua 8ª edição publicada em 2017 atualizações nas definições de T4, exclusão do Tis carcinoma intralobular *in situ* (CLIS), da classificação e inclusão de outros fatores prognósticos (CSERNI *et al.*, 2018).

A classificação realizada após o tratamento cirúrgico deve ser precedida pela letra “p”, sendo que os critérios para a classificação do tumor (T) e metástase a distância (M) são iguais aos da classificação clínica (BRASIL, 2018).

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio IIa	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estadio IIb	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIa	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Estadio IIIb	T4	qualquer N	M0
	qualquer T	N3	M0
Estadio IV	qualquer T	qualquer N	M1

Figura 1: Classificação TNM, adaptado de *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, 2018.

2.4.2 Classificação histopatológica, biológica e genética

Segundo Elston e Ellis (1991) são examinadas três características histológicas e a cada uma se atribui pontuação para determinar a classificação (figura 2). As pontuações são somadas e variam entre 3 e 9, sendo utilizada para obter um grau entre 1, 2 e 3, podendo-se às vezes, serem empregados os termos: bem ou moderadamente ou pouco diferenciado (usados para descrever o grau em vez dos números), conforme as células presentes.



Figura 2: Grau histopatológico, adaptado de Elston e Ellis (1991)

Sendo classificados conforme:

- Grau 1 ou bem diferenciado (pontuação 3,4, ou 5) = que estão crescendo mais lentamente e se parecem mais com o tecido normal da mama;
- Grau 2 ou moderadamente diferenciado (pontuação 6 ou 7) = que têm características entre os tipos 1 e 3;
- Grau 3 ou pouco diferenciado (pontuação 8 ou 9) = que não têm características normais e tendem a crescer e se disseminar de forma mais agressiva.

A avaliação do padrão molecular do tumor é de extrema importância, porque prediz a resposta a terapias específicas e o prognóstico da doença. Pode ser realizada por imunohistoquímica (IHQ), na figura 3, que quantifica principalmente os receptores hormonais (RH) de estrogênio (RE) e de progesterona (RP) com percentual de acometimento, o receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER-2) em cruzes (0 a 3/3), inclusive o tipo triplo negativo para esses marcadores; ou por micro arranjo, que classifica os tumores em subtipos moleculares, de acordo com sua expressão gênica, em Luminal (A e B) e Basal-Like, com implicações clínicas e prognósticas diferentes (HORTOBAGYI *et al.*, 2018; TIRADA *et al.*, 2018; TSANG *et al.*, 2020).

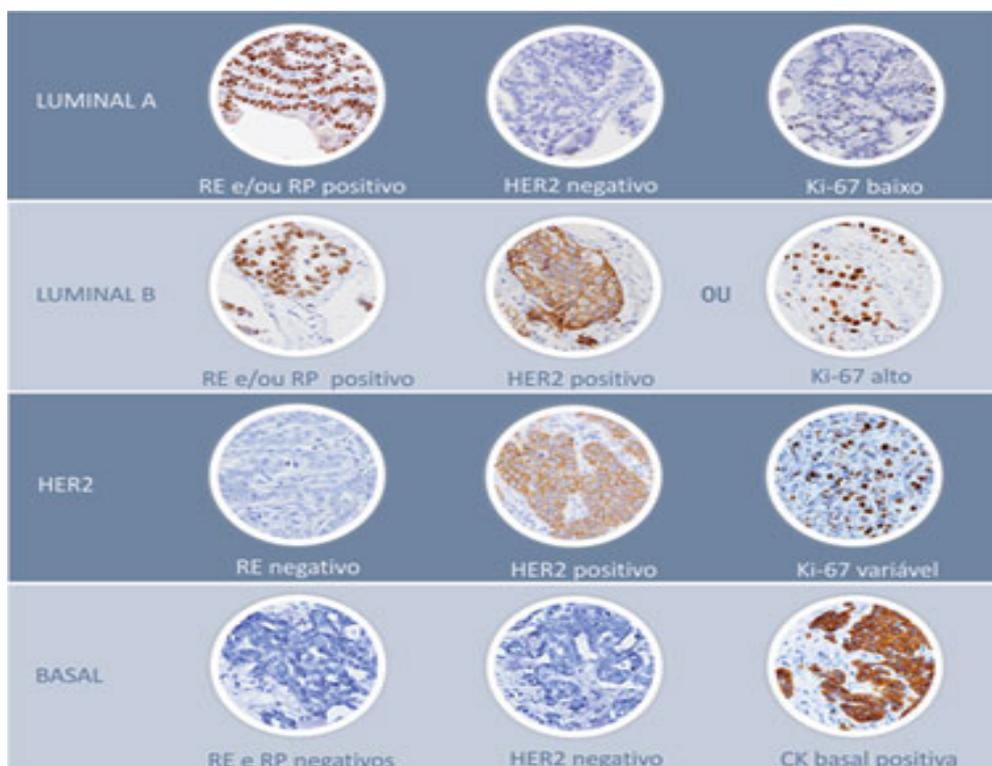


Figura 3: Classificação imunohistoquímica, adaptado de Hortobagyi *et al.* (2018)

O oncogene HER-2 é responsável pela codificação de uma glicoproteína transmembrana com atividade de tirosinoquinase intracelular, sendo o seu receptor fundamental para a ativação de vias de sinalização associadas à proliferação e diferenciação celulares e possivelmente de mecanismos de controle da angiogênese (McCART REED *et al.*, 2019).

Em casos selecionados, o uso de testes multigênicos e de avaliação da mutação em BRCA1 e BRCA2 também pode ocorrer para a estimativa de risco e definição de conduta, que visam a ajudar a determinar o risco da paciente e o benefício do uso de quimioterapia, além da terapia hormonal, principalmente para quem têm RE e/ou RP positivos e HER-2 negativo (LUNDGREN *et al.*, 2019).

2.4.3 Exames adicionais ao estadiamento

Os exames complementares necessários para o estadiamento são hemograma completo, dosagens séricas de glicose, ureia, creatinina, fosfatase alcalina (FA) e aminotransferases/transaminases, eletrocardiograma (ECG) e radiografia simples de tórax. A cintilografia óssea também está indicada em caso de elevação de FA, dor óssea, sintomas abdominais e aumento de aminotransferases/transaminases (estágio IIIb e IV) (HARRIS *et al.*,

2007). A tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdômen superior pode ser utilizada, em casos selecionados, como parte do estadiamento, quando o paciente apresentar doença loco regionalmente avançada (estágio III) (BRASIL, 2018).

Os marcadores tumorais CA15-3, CA72.4 e CEA não possuem papel no diagnóstico, prognóstico, seguimento ou acompanhamento após tratamento de pacientes com câncer de mama por não serem específicos para essa neoplasia (GOLDHIRSCH *et al.*, 2007). A RM pode ser utilizada em casos específicos, para complementar o diagnóstico de doença metastática, como na síndrome de compressão medular (SCM), não fazendo parte da rotina de estadiamento, nem de seguimento pós-tratamento (INCA, 2019a).

2.4.4 Classificação de risco

Para a decisão terapêutica, deve-se considerar os estadiamento pela classificação TNM, laudo histopatológico, resultado do exame de IHQ, quadro clínico e tratamento local porventura já realizado. Conforme critérios de risco de recorrência, classifica-se o câncer de mama como de baixo, intermediário e alto risco. Esta classificação pode orientar a indicação de quimioterapia adjuvante; quanto maior o risco de recorrência, maior deverá ser o benefício do tratamento (BRASIL, 2018). No Quadro 2 encontra-se a classificação de risco, de acordo com o consenso de especialistas em Saint Gallen, em 2007, que estabeleceu definições clínico-patológicas de subtipos e suas implicações para a seleção do tratamento sistêmico (GOLDHIRSCH *et al.*, 2007).

A positividade ou não dos receptores da superfície das células do tumor é capaz de direcionar as opções, o risco e a resposta às terapêuticas dirigidas a alvos específicos. Os tumores que têm RE e/ou RP positivos e HER2 negativos são considerados de melhor prognóstico e os mais frequentemente encontrados. Os subtipos que têm HER2 positivo, não importando se os RE e/ou RP são positivos ou negativos, têm um prognóstico intermediário. Finalmente, os subtipos que têm RE, RP e HER2 negativos, também chamados de triplo negativos (TN), são considerados, até o momento, de pior prognóstico, quando comparados ao prognóstico dos outros dois grupos (INCA, 2018).

Quadro 2: Classificação de Risco

BAIXO RISCO	Linfonodo negativo e todos os seguintes critérios: * T até 2 cm, * Grau 1,
--------------------	--

	<ul style="list-style-type: none"> * RE ou RP positivo, * HER-2 negativo, * Subtipo molecular luminal A, * Idade igual ou acima de 35 anos.
RISCO INTERMEDIÁRIO	Linfonodo negativo e pelo menos um dos seguintes critérios: <ul style="list-style-type: none"> * pT maior que 2 cm, * Grau 2 - 3, * RE ou RP negativos, * Subtipo Molecular Luminal B (HER-2 negativo), * Idade abaixo de 35 anos, * 1 a 3 linfonodos positivos se RH positivo.
ALTO RISCO	<ul style="list-style-type: none"> * 4 ou mais linfonodos positivos ou * Linfonodo negativo com RE e RP negativos, T maior que 2 cm e HER-2 negativo ou * Linfonodo negativo, T maior que 1cm e HER-2 positivo.

OBS: T (tamanho do tumor); RE (receptor estrogênio); RP (receptor progesterona); HER-2 (Receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano); RH (receptor hormonal)

Fonte: Goldhirsch *et al.*, 2007

2.5 Abordagem terapêutica

A escolha da melhor associação das terapias leva em consideração o estadiamento clínico anatômico e/ou patológico, o tipo histológico, a presença de RE e RP, a super expressão do HER2 no tumor, o estado de saúde da paciente e mais recentemente, a critérios moleculares e genéticos (NCCN, 2018; WAKS; WINER, 2019). Poucos cânceres de mama são verdadeiramente iguais e a terapia personalizada é essencial para minimizar o tratamento excessivo e a morbidade decorrente dele, prevenindo a recorrência e progressão do tumor (McCART REED *et al.*, 2019).

As decisões terapêuticas envolvem: tratamento local por cirurgia (radical ou conservadora) e radioterapia (RT); tratamento sistêmico com quimioterapia (QT), hormonioterapia (HT) e terapia alvo ou imunoterapia, geralmente combinados, visando melhor resposta ao tratamento e sobrevida (GREENE; HENNESSY, 2015; NCCN, 2018). A otimização do tratamento com base na biologia individual da mama tem sido foco de muitas pesquisas, pois permite tratamento unificador e facilita a personalização do tratamento, evitando toxicidade desnecessária, custos e melhora na qualidade de vida após tratamento (FURRUKH; QURESHI, 2018).

Segundo a RHC (Registros Hospitalares de Câncer) do Brasil, na figura 4, de 2013 a 2015 no Brasil, para os grupos de estágio I, II e III, o tratamento combinado foi o mais utilizado, chegando a 70% dos casos categorizados como estágio II. O tratamento sistêmico isolado foi utilizado em 47,2% dos casos de estágio IV, seguido dos tratamentos combinado, local e sistêmico (INCA, 2018).

A QT quando realizada antes da cirurgia curativa, chamada de neoadjuvante tem por objetivo: eliminar possíveis micro metástases, reduzir o tamanho do tumor para facilitar a realização da cirurgia da mama, aumentar as possibilidades de tratamento cirúrgico conservador da mama e avaliar *in vivo* a sensibilidade do tumor ao tratamento sistêmico (RASTOGI *et al.*, 2008). Os esquemas de quimioterapia descritos no Quadro 3 no campo “alto risco” podem ser utilizados para a quimioterapia prévia.

A cirurgia é o principal tratamento do câncer de mama inicial, que inclui a intervenção em mama e axila. Pode ser conservadora, quando apenas uma parte da mama é retirada, ou radical, quando toda a mama é retirada, sendo possível realizar, posteriormente, a reconstrução mamária (CLARKE *et al.*, 2005).

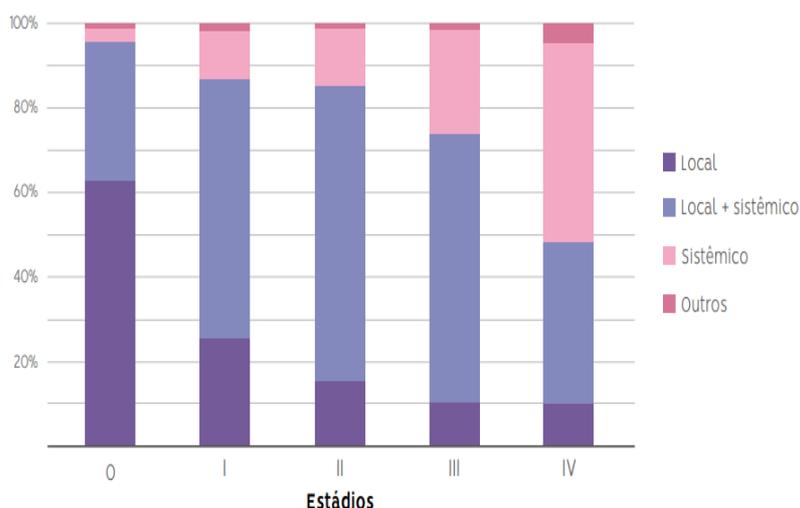


Figura 4: Proporção de casos de câncer de mama feminina por estágio da doença e tipo de tratamento utilizado, RHC, de 2013 a 2015 no Brasil (INCA, 2018).

Após a cirurgia curativa, o tratamento adjuvante sistêmico e/ou local tem por objetivo eliminar possíveis micro metástases. A QT adjuvante ou profilática é responsável, pelo menos em parte, pela redução da mortalidade por câncer de mama, vista em quase todos os países ocidentais (WOLTERS *et al.*, 2012). Os protocolos mais utilizados estão resumidos no

Quadro 3. As meta-análises mostram que os benefícios relacionados ao tratamento adjuvante são maiores para sobrevida livre de doença (SLD), em comparação aos dados de mortalidade, sendo observado benefício tanto para sobrevida em 5 anos como em 15 anos, e espera-se que maiores benefícios sejam alcançados no futuro com o desenvolvimento de novos fármacos (EBCTCG, 2012).

A RT é utilizada no tratamento de câncer de mama inicial após cirurgias conservadoras e no localmente avançado da mama, após mastectomias mais radicais (BALAJI *et al.*, 2016). É utilizada igualmente quando se tenta controlar os sintomas da Síndrome de compressão medular (SCM), síndrome da veia cava superior, metástases sintomáticas no cérebro ou ósseas dolorosas e nas patologias de fraturas iminentes nos ossos que sustentam o peso corporal (FURRUKH; QURESHI, 2018).

Quadro 3: Esquemas quimioterápicos sugeridos de tratamento de acordo com risco.

RISCO/STATUS HORMONAL	PRÉ- MENOPAUSA	PÓS MENOPAUSA
BAIXO RISCO	Tamoxifeno - se RH positivo – por 5 anos. Casos individuais podem ser selecionados para quimioterapia: AC por 4 ciclos, TC# por 4 ciclos ou CMF por 6 ciclos.	Tamoxifeno ou inibidor da aromatase <i>upfront*</i> , ou <i>switch**</i> - se RH positivo. Casos individuais podem ser selecionados para quimioterapia: AC por 4 ciclos, TC# por 4 ciclos ou CMF por 6 ciclos.
RISCO INTERMEDIÁRIO	Tamoxifeno se RH positivo – por 5 anos. AC ou FAC ou FEC ou TC# ou AC por 4 ciclos seguido por 4 ciclos de docetaxel a cada 21 dias ou paclitaxel por 12 ciclos; ou FEC por 3 ciclos seguido por 3 ciclos de docetaxel a cada 21 dias ou paclitaxel semanal por 8 ciclos.	Tamoxifeno ou inibidor da aromatase <i>upfront*</i> ou <i>switch**</i> - se RH positivo. AC ou FAC ou FEC ou TC# ou AC por 4 ciclos seguido por 4 ciclos de docetaxel a cada 21 dias ou paclitaxel semanal por 12 ciclos; ou FEC por 3 ciclos seguido por 3 ciclos de docetaxel a cada 21 dias ou paclitaxel semanal por 8 ciclos.
ALTO RISCO	FAC ou FEC por 6 ciclos ou AC por 4 ciclos seguido por 4 ciclos de docetaxel a cada 21 dias ou paclitaxel semanal por 12 ciclos; ou FEC por 3 ciclos seguido por 3 ciclos de docetaxel a cada 21 dias ou paclitaxel semanal por 8 ciclos; Se HER-2 positivo adicionar trastuzumabe. *** Se RH positivo – tamoxifeno por 5 anos, caso paciente em pós-menopausa. Ao fim deste período, considerar 5 anos	FAC ou FEC por 6 ciclos ou AC por 4 ciclos seguido por 4 ciclos de docetaxel 100mg/m2 a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m2 semanal por 12 ciclos; ou FEC por 3 ciclos seguido por 3 ciclos de docetaxel a cada 21 dias ou paclitaxel semanal por 8 ciclos; Se HER-2 positivo adicionar trastuzumabe. *** Se RH positivo – tamoxifeno por 5 anos, caso paciente em pós-menopausa. Ao fim deste

	de inibidor de aromatase como adjuvância estendida. Caso em pré-menopausa, considerar terapia estendida por 10 anos com TMX.	período, considerar 5 anos de inibidor de aromatase como adjuvância estendida. Caso em pré-menopausa, considerar terapia estendida por 10 anos com TMX.
--	--	---

Esquemas: RH (Receptor Hormonal); AC (doxorubicina + ciclofosfamida); FAC (5-fluorouracila + doxorubicina + ciclofosfamida); FEC (5-fluorouracila + epirrubicina + ciclofosfamida); TC# ou CT (docetaxel – taxotere + ciclofosfamida); CMF (ciclofosfamida + metotrexato + 5- fluorouracila); TMX (tamoxefeno).

*Iniciar hormonioterapia com um inibidor de aromatase por cinco anos** Iniciar hormonioterapia com um inibidor de aromatase ou com o tamoxifeno por dois ou três anos e depois trocar pelo tamoxifeno ou por um inibidor de aromatase, respectivamente, até completar cinco anos. *** ADJUVANTE (profilática, pós-operatória): Esquema abreviado (concomitante à quimioterapia com docetaxel ou vinorelbina.)

Fonte: adaptado de BRASIL, 2018.

O câncer de mama RE positivo e RP positivo compreende o tipo mais comum de câncer de mama, correspondendo a 75% de todos os casos. Para as mulheres com RH positivos, as opções de tratamento hormonal adjuvante são o tamoxifeno (TMX) indicado nos casos de mulheres na pré-menopausa; para a menopausa, um inibidor da aromatase (IA), que incluem o anastrozol, letrozol e exemestano. O TMX é um modulador seletivo do receptor de estrogênio (SERM) que inibe o crescimento das células do câncer da mama por antagonismo competitivo de estrogênio (BRASIL, 2018).

O trastuzumabe é um medicamento antineoplásico biológico (anticorpo monoclonal humanizado anti-HER-2) utilizado na quimioterapia do carcinoma de mama que superexpressa o HER-2 (YEO; GUAN, 2017).

Por último, o tratamento paliativo exclusivo é realizado em pacientes com metástases, visando à melhoria da qualidade vida, quando já não existe possibilidade de cura, que envolve diversas medidas apenas para o controle da doença, realizado tanto em domicílio, como em centros de saúde ou hospitais (MUTEBI *et al.*, 2020).

2.6 Avaliação nutricional e Avaliação Subjetiva Global - Produzida pelo Paciente

Diversas ferramentas de avaliação nutricional podem ser empregadas na prática clínica, contudo, algumas possuem limitações e necessitam de especial atenção para se evitar diagnósticos nutricionais equivocados. É comum que medidas antropométricas na avaliação nutricional em pacientes hospitalizados sejam alteradas por fatores não nutricionais associados ao tumor e por isso isoladamente podem não expressar seu real valor, o que torna seu emprego pontual e limitado nestes pacientes. Muitos destes quando classificados pelo IMC, mesmo apresentando perda de peso recentemente, não apresentam algum grau de desnutrição (SBNPE; ABN, 2011). Usar apenas o IMC para monitorar o estado nutricional

dos pacientes pode mascarar condições comprometedoras da saúde, porque carece de especificidade para identificar tecidos corporais esgotados (por exemplo, massa muscular) e excesso gordura corporal nessas pacientes (LIMON-MIRO *et al.*, 2021).

A ASG-PPP foi originalmente adaptada por Ottery (1996), após adaptação para a população oncológica, da Avaliação Subjetiva Global (ASG) clássica desenvolvida por Detsky *et al.* (1987). O método foi traduzido e validado para a língua portuguesa por Gonzalez *et al.* (2010) e é considerado padrão de avaliação nutricional entre pacientes oncológicos pelas sociedades científicas brasileiras, principalmente por ter capacidade prognóstica (SBNPE; ABN, 2011; INCA, 2015a).

É composto por duas etapas, sendo uma respondida pelo paciente e a outra pelo profissional de saúde. Pode ter a limitação de alguns pacientes terem dificuldades de responder às questões relacionadas à perda de peso nos últimos meses e à sua ingestão alimentar nas últimas semanas, mas o que pode ser contornado com um profissional bem treinado na aplicação do questionário (GONZALES *et al.*, 2010). A ASG-PPP é considerada um instrumento que permite o alcance de uma boa reprodutibilidade entre os avaliadores (JAGER-WITTENAAR *et al.*, 2016).

Quando a ASG-PPP foi comparada ao IMC no estudo de Cordeiro e Fortes (2015) para avaliar nutricionalmente pacientes com neoplasia de mama em tratamento quimioterápico, ela foi capaz de identificar precocemente a necessidade de intervenção nutricional na maioria das mulheres (94,77%), mesmo com eutrofia, sobrepeso e obesidade segundo o IMC. Pacientes com câncer de mama frequentemente ganham peso após o diagnóstico, o que pode promover inflamação, visto ser um dos efeitos adversos do tratamento quimioterápico ou terapia hormonal, que pode ser identificado como fator preditivo de menor sobrevida, maior toxicidade ao tratamento e progressão do tumor (IYENGAR *et al.*, 2013).

As vantagens da ASG-PPP não são apenas redução do tempo para interação com o paciente e do fluxo clínico, mas também potencialmente permitindo a prevenção proativa da desnutrição, identificando e fazendo a triagem para as intervenções necessárias (JAGER-WITTENAR *et al.*, 2017).

A associação da ASG-PPP com diversos desfechos desfavoráveis em pacientes oncológicos internados já vem sendo estudada na literatura (VIGANO *et al.*, 2014; SANTOS *et al.*, 2015; ABBOT *et al.*, 2016; CUNHA *et al.*, 2018).

2.7 Avaliação do *Performance status*

Essa abordagem evidencia a capacidade funcional ou a funcionalidade como um preditor de saúde, capaz de avaliar, de forma objetiva e padronizada, a capacidade física (JANG *et al.*, 2014). A capacidade funcional é definida como a capacidade de gerir a própria vida ou cuidar de si mesmo e é influenciada pelo grau de autonomia e independência do indivíduo. Seus critérios englobam o funcionamento integrado e harmonioso das atividades diárias de vida, como a cognição, o humor, a mobilidade e a comunicação, o que permite dizer das melhores ou piores condições do idoso para enfrentar as doenças, facilitando e direcionando o planejamento do cuidado e o acompanhamento a longo prazo (PEREIRA *et al.*, 2014).

A escala de Oken *et al.* (1982), a *Performance status - Eastern Cooperative Oncology Group (PS-ECOG)*, no Anexo C, é um método de medida global do desempenho funcional do paciente em relação ao câncer, de fácil aplicação e tem sido amplamente empregada na oncologia, como ferramenta prognóstica de sobrevida para alguns cânceres, reconhecida na literatura científica por oferecer subsídios para definição, acompanhamento e tolerância ao tratamento oncológico (ZAMBONI *et al.*, 2016). No estudo de Laohavinij *et al.* (2017) com 232 pacientes com câncer de mama metastático, foi relacionado a menor sobrevida global.

O paciente é classificado segundo o número de pontos que varia de zero a cinco no quadro abaixo (Quadro 4).

Quadro 4: Índice de desempenho global proposto por ECOG

ESCALA	ECOG
0	Assintomático. Totalmente ativo capaz de realizar sem restrição todas as atividades como previamente ao surgimento da doença.
1	Sintomático, porém realiza atividades normalmente, com restrição à atividade física extenuante, mas capaz de realizar trabalho de natureza leve ou sedentário.
2	Sintomático, porém necessita de atendimento ambulatorial, capaz de realizar as suas atividades de vida diária, mas sem capacidade de trabalho. Levantado mais de 50% das horas de vigília.
3	Paciente com mais 50% do tempo acamado, capaz de realizar apenas parte das suas atividades de vida diária. Restrito a cama ou cadeira mais de 50% das horas de vigília.
4	Paciente totalmente acamado, incapaz de realizar qualquer atividade de vida diária.
5	Morte

Legenda: ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)

Fonte: Oken *et al* (1982)

2.8 Avaliação do hemograma

Os atuais valores de referência do hemograma foram estabelecidos na década de 1960, após observação de vários indivíduos sem doenças. A diversidade de informações que o hemograma pode fornecer, torna esse exame subsidiário um dos mais solicitados nas práticas clínica e cirúrgica, sendo de grande auxílio diagnóstico em diversas condições clínicas, servindo de importante subsídio para a observação da medula óssea, podendo ser indicativas de diversos distúrbios medulares (GROTTO, 2009).

2.8.1 Anemia da doença crônica

A anemia é uma condição patológica em que ocorre diminuição da massa de hemoglobina (Hb) e da massa eritrocitária. A Organização Mundial da Saúde (OMS) define anemia como a concentração de Hb inferior a 12 g/dL para mulheres na pré-menopausa e inferior a 13,0 g/dL para homens e para mulheres na fase pós-menopausa, ambos os valores considerados para o nível do mar (De SANTIS, 2019).

Segundo Mouraria *et al.* (2014) uma queda no valor da hemoglobina de 1 g/dL aumentou o risco de morte em aproximadamente 1,2 vezes em pacientes com câncer de mama, sendo que em pacientes com Hb 11 g/dL, a mortalidade aumentou significativamente.

2.8.2 Biomarcadores e índices inflamatórios do leucograma

O leucograma é a parte do hemograma que avalia os leucócitos ou células de defesa responsáveis por combater agentes invasores. O neutrófilo é o tipo de leucócito mais comum, que representa, em média, de 45% a 75% dos leucócitos circulantes. Os bastões ou bastonetes são os neutrófilos jovens, de 4% a 5% dos neutrófilos totais, que o organismo libera, geralmente quando há infecção de forma aguda, caracterizado no resultado como “desvio à esquerda”. Os monócitos normalmente representam de 3% a 10% dos leucócitos circulantes e são ativados tanto em processos virais quanto bacterianos e se elevam nos casos de infecções, principalmente naquelas mais crônicas. Os linfócitos são o segundo tipo mais comum de glóbulos brancos sendo de 15% a 45% dos leucócitos no sangue (GROTTO, 2009).

A inflamação sistêmica afeta cada etapa da tumorigênese, incluindo iniciação, promoção e progressão metastática do tumor. Alguns estudos relataram recentemente relações entre diferentes tipos de células do sistema imunológico, como linfócitos e monócitos, as razões plaquetas e linfócitos, para a evolução de tumores malignos e que poderiam refletir o grau de inflamação sistêmica do organismo (XIE *et al.*, 2016). Biomarcadores, incluindo neutrófilos, linfócitos e contagem de plaquetas, bem como a relação neutrófilo-linfócito (RNL), relação plaquetas-linfócitos (RPL) e monócitos-linfócitos (RLM) são considerados índices de inflamação. Eles têm sido relatados como fatores prognósticos em vários tipos de tumores sólidos (HUSZNO *et al.*, 2020).

Em geral, neutrófilos e monócitos podem ser definidos como células essenciais na resposta imuno-inflamatória, enquanto linfócitos são considerados células supressoras de tumor, induzindo a morte celular e a progressão do tumor. Uma baixa relação linfócito-monócito (RLM) tem sido relacionada a pior prognóstico no câncer de cólon, de pulmão e outras neoplasias hematológicas (MARÍN HERNÁNDEZ *et al.*, 2018). Os neutrófilos são as células imunológicas que respondem mais rapidamente à inflamação e estudos mostram que o RNL está intimamente relacionado ao prognóstico e resposta ao tratamento em pacientes com câncer de mama (ETHIER *et al.*, 2017; CHO *et al.*, 2018; GENG *et al.*, 2018; GUO *et al.*, 2019; CULLINANE *et al.*, 2020).

Segundo Marín Hernández *et al.* (2018) estudos indicam que o aumento dos neutrófilos nos pacientes com câncer teria o papel de desencadear mecanismos bioquímicos de danos nos tecidos, como a liberação de metabólitos do ácido araquidônico, de agregação plaquetária e de radicais livres, interferindo na evolução do tumor. O monócito-macrófago tem sido relacionado a um aumento na angiogênese, crescimento tumoral e sua disseminação distante (De GIORGI *et al.*, 2019). Os linfócitos, por outro lado, têm sido relacionados à vigilância imunológica do câncer e na hipótese de suprimir a maturação do tumor. Portanto, é biologicamente plausível que desequilíbrios na proporção de neutrófilos periféricos/plaquetas ou linfócitos podem fornecer uma visão da progressão do tumor e prognóstico em indivíduos com neoplasia (AZAB *et al.*, 2013; KOH *et al.*, 2016).

Historicamente, leucócitos encontrados dentro e ao redor de tumores em desenvolvimento era pensado estarem para representar uma tentativa do *host* de erradicar células neoplásicas. De fato, alguns leucócitos desempenham um papel crítico na restrição do desenvolvimento do tumor, no entanto, tem sido observado que o significado desses programas antitumorais pode ser frustrado por outros subconjuntos de leucócitos que

promovem o desenvolvimento de tumores. Dependendo do seu status de diferenciação e microambiente imune, subpopulações dessas células também podem apoiar a rejeição de tumores e a resposta à terapia anticâncer, indicando assim que a programação pró e antitumoral de leucócitos é dinâmica (DeNARDO *et al.*, 2010).

Segundo Zhang *et al.* (2020) os tumores podem ser considerados como feridas que não cicatrizam e são caracterizados por inflamação crônica, que desempenha, conjuntamente, um papel na própria malignidade tumoral, na angiogênese, na instabilidade do genoma, além de alterações sistêmicas e nos parâmetros inflamatórios. Esses incluem alterações nos neutrófilos, linfócitos, monócitos, plaquetas, eritrócitos, taxa de sedimentação, concentração de citocinas inflamatórias séricas e proteínas de fase aguda, como observadas em doenças infecciosas ou inflamatórias (De GIORGI *et al.*, 2019).

Avaliar a magnitude da inflamação nos pacientes com câncer pode permitir usá-la como marcador prognóstico clínico, como a alteração sistêmica da inflamação leva a alteração nos leucócitos do sangue periférico, a RNL pode atuar como medição substitutiva do grau de inflamação; da mesma forma, as plaquetas liberam mediadores pró-inflamatórios, como citocinas e quimosinas, que exacerbam o microambiente do processo inflamatório nos tumores, tornando a RPL outra medida viável, bem como a RLM pode ter a sua contribuição nesta avaliação, pois que os monócitos têm sido associados em algumas doenças inflamatórias, tipo aterosclerose (KUMARASAMY *et al.*, 2019).

A medição de RNL, RPL e RLM é simples, rápida e de baixo custo, ao mesmo tempo em que está associada a pouco desconforto do paciente, pois necessita apenas de amostras de sangue periférico para o teste. Portanto, pesquisas têm sido direcionadas para o uso de RPL, RNL e RLM como biomarcadores para prognóstico do câncer (YANG *et al.*, 2019), mas também no prognóstico pré-operatório (CONG *et al.*, 2020).

2.9 Prognóstico, sobrevida e mortalidade do câncer de mama

A avaliação prognóstica é uma tarefa desafiadora para o profissional de saúde, que a partir de uma compreensão imprecisa do prognóstico poderia adotar estratégias que repercutiriam numa menor qualidade do cuidado ofertado ao paciente e na gestão inadequada de recursos (HUI *et al.*, 2019). O prognóstico a curto e longo prazo do câncer de mama depende de fatores do paciente e do tumor, mas como o comportamento desta neoplasia é imprevisível, com resultados clínicos marcadamente diferentes mesmo entre pacientes com

fatores e prognóstico semelhantes, pensa-se que células inflamatórias e mediadores no microambiente tumoral tenham um papel importante na progressão do mesmo e pode ser responsável por parte dessa variabilidade (ETHIER *et al.*, 2017).

As estimativas de sobrevida mostraram uma tendência de aumento em países desenvolvidos, mas ainda se observa uma grande disparidade global. No Brasil, as estimativas de sobrevida em cinco anos foram de 76,9% (75,5 - 78) para o período de 2005 a 2009 e de 75,2% (73,9 - 76,5) para o período de 2010 a 2014 (ALLEMANI *et al.*, 2018). Em 2019, segundo a OMS (WHO, 2020) mais de 90% dos países de alta renda relataram que serviços abrangentes de tratamento para câncer estavam disponíveis no sistema público de saúde, em comparação com menos de 15% dos países de baixa renda, onde muitos dos serviços de saúde não estão equipados para prevenir, diagnosticar e tratar cânceres. A entidade destaca a necessidade de intensificar os serviços de tratamento do câncer em países de baixa e média rendas, pois se as tendências atuais continuarem, o mundo verá um aumento de 60% nos casos de câncer nas próximas duas décadas.

Na população feminina abaixo de 40 anos, ocorrem menos de 10 óbitos a cada 100 mil mulheres, enquanto na faixa etária a partir de 60 anos o risco é 10 vezes maior. No Brasil, a taxa de mortalidade em 2018 foi de 16,4%, pelos dados extraídos do Atlas de Mortalidade, com base em informações do Sistema de Informação sobre Mortalidade, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística e Coordenação de Prevenção e Vigilância do INCA (2020).

3. JUSTIFICATIVA

Estudos utilizando a ASG-PPP como instrumento de avaliação nutricional, em pacientes hospitalizados com câncer de mama, que relacionem o estado nutricional com inflamação sistêmica e sobrevida são escassos. A inflamação sistêmica prevista por exames laboratoriais de rotina pode auxiliar no acompanhamento e tratamento, de forma a contribuir com o atendimento desses pacientes, podendo então gerar respostas melhores aos tratamentos e desfechos.

Para utilização eficiente de recursos, elaboração de melhores estratégias de tratamento e obtenção de melhores resultados clínicos, é importante que os profissionais envolvidos nos cuidados com os pacientes possam contar com marcadores clínicos norteadores, ou seja, marcadores prognósticos de uso simples e de baixo custo.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Avaliar a associação entre o estado nutricional e funcional, biomarcadores inflamatórios e sobrevida global de mulheres com câncer de mama.

4.2 Objetivos específicos do manuscrito 1

- Determinar a distribuição dos biomarcadores e índices inflamatórios, das características clínicas e demográficas das pacientes na fase pré-tratamento oncológico.
- Definir o melhor ponto de corte dos biomarcadores e índices inflamatórios, das características clínicas pré-tratamento relacionados ao óbito.
- Analisar a probabilidade de sobrevida global de acordo com os biomarcadores de inflamação sistêmica pré-tratamento e das características clínicas.
- Avaliar se biomarcadores e índices inflamatórios da fase pré-tratamento são preditores independentes da sobrevida global.

4.3 Objetivos específicos do manuscrito 2

- Identificar o estado nutricional das pacientes na internação hospitalar pelo escore da ASG-PPP.
- Determinar a distribuição dos biomarcadores, *PS* e índices inflamatórios das pacientes na internação hospitalar.
- Avaliar a associação entre os índices inflamatórios, *PS* e o estado nutricional das pacientes na internação.
- Definir o melhor ponto de corte dos índices inflamatórios, *PS* e da ASG-PPP na internação hospitalar relacionados ao óbito.

5. CASUÍSTICA E MÉTODOS

5.1 Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do INCA (CEP-INCA) sob registro CAAE: 51310915.7.0000.5274, com emenda aprovada pelo parecer de Número 3.832.013 (Anexo 3). A participação no estudo foi condicionada à assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE – Anexo 1).

5.2 Local e população de estudo

Estudo clínico de coorte retrospectivo no Manuscrito 1 e de coorte prospectivo no Manuscrito 2, realizado com mulheres com câncer de mama, no período de fevereiro a novembro de 2016.

Os critérios de elegibilidade foram: ≥ 18 anos de idade; apresentar diagnóstico de câncer de mama confirmado pela análise histopatológica; ser avaliada pela equipe de nutrição e assinar o TCLE dentro das 48hs da internação e ter dados laboratoriais disponíveis em prontuário. Todas as pacientes, que apresentavam diminuição do nível de consciência e/ou confusão mental e que não possuíam acompanhante capaz de fornecer as informações necessárias ao preenchimento do questionário de avaliação, não foram elegíveis ao estudo.

Foram inseridas no estudo 312 mulheres com câncer de mama, do total de 347 captadas e avaliadas ao serem internadas pela Oncologia Clínica do Hospital do Câncer III (HC III) do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Foram excluídas as 35 pacientes referentes às duplicatas (reinternação das pacientes no período do estudo), sendo utilizados apenas os dados da 1ª inserção no estudo.

Foi acrescido para o manuscrito 2 o critério de exclusão das pacientes em vigência de QT na internação hospitalar (IH) ou em uso de corticoides há menos de 3 meses da data da internação.

5.3 Coleta de dados

5.3.1 Estado nutricional

A avaliação nutricional foi realizada pela ASG-PPP (Anexo 2). A primeira parte desta ferramenta foi respondida pela paciente (ou por seu acompanhante) com auxílio do pesquisador e a segunda parte preenchida pelo próprio pesquisador. Este instrumento aborda simultaneamente as mudanças no peso corporal e na ingestão alimentar, os sintomas decorrentes do próprio do tumor ou do seu tratamento, a capacidade funcional, os componentes de estresse metabólico e o exame físico e propõe uma classificação do estado nutricional: A (bem nutrido); B (moderadamente desnutrido ou suspeito de desnutrição) e C (gravemente desnutrido), um escore numérico baseado no somatório de cada um dos itens do questionário (quanto mais alta é a pontuação, maior é o risco de desnutrição), como ≥ 4 pontos, que indica risco nutricional (GONZALES *et al.*, 2010).

5.3.2 *Performance status*

A escala PS-ECOG, elaborada por Oken *et al.* (1982) junto ao *Eastern Cooperative Oncology Group*, avalia como a doença afeta as habilidades de vida diária do paciente, com escore que varia de zero a cinco pontos, permitindo classificar o paciente com o índice 0 (totalmente ativo, capaz de continuar todo o desempenho de pré-doença, sem restrição), sendo decrescente em atividade até chegar a 5 (morto).

5.3.3 Inflamação sistêmica e anemia

Foram avaliados biomarcadores (Quadro 5) dosados em amostras de sangue venoso coletadas pela equipe de enfermagem ou pelo laboratório, como rotina do acompanhamento do paciente na unidade, que são valores absolutos da contagem de hemoglobina, leucócitos, neutrófilos, linfócitos, monócitos, plaquetas, sendo que a RNL foi calculada pela razão da contagem absoluta de neutrófilos e linfócitos, a RPL foi calculada pela razão da contagem absoluta de plaquetas e linfócitos com referência de Pinato *et al.* (2012) e a RLM foi calculada pela razão da contagem absoluta de linfócitos e monócitos com referência de Cong *et al.* (2020). Lembramos que foram identificados no decorrer do estudo, os valores encontrados na população estudada para RNL, RML e RPL, deixamos aqui no quadro apenas como valores a serem comparados com os nossos resultados.

Quadro 5: Parâmetros analisados no hemograma:

Parâmetro/ Critério	Valor de Referência	Alteração
Hemoglobina (g/dL) ^a	≥ 12 ≥ 13 pós menopausa	< 12 = anemia < 13 = anemia pós menopausa
Leucócitos (mm ³) ^e	4000 – 10000	
Neutrófilos (mm ³) ^e	1600 – 7500	
Linfócitos (mm ³) ^e	800 – 4500	
Monócitos (mm ³) ^e	80 – 1000	
Plaquetas (mm ³) ^e	150.000 – 400.000	
RNL ⁱ	< 5 = bom prognóstico	≥ 5 = mau prognóstico
RLM ^o	> 0,22 = bom prognóstico	≤ 0,22 = mau prognóstico
RPL ⁱ	< 150 = bom prognóstico	150 - 300 = valores intermediários > 300 = mau prognóstico

Legenda: RNL (relação neutrófilo-linfócito), RLM (relação linfócito- monócito), RPL(relação plaqueta-linfócito)

OBS: a- (De Santis, 2019); e- Laboratório do Inca; i- (Pinato *et al.*,2012); o- (Cong *et al.*,2020).

5.3.4 Avaliação das variáveis clínicas e sociodemográficas

Foram coletados dos prontuários médicos dados como: idade, comorbidades, início do tratamento e diagnóstico, estado menopausal, tipo histológico, estadiamento clínico na internação ou extensão da neoplasia maligna segundo a União Internacional para Controle do Câncer (UICC) (INCA, 2004), local de progressão da doença, tratamento atual e tempo de internação.

5.3.5 Ocorrência do óbito

A data do óbito foi coletada no prontuário dos pacientes e a sobrevida global foi definida como o tempo em meses contados a partir da data do diagnóstico até a data do óbito por qualquer causa. Os dados de pacientes que permaneceram vivas após 5 anos de acompanhamento foram ignorados.

6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise dos dados foi realizada no programa STATA ® (*Stata Data Analysis and Statistical Software*; Stata Corp., College Station, Texas, USA), versão 13.1. Diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando p-valor (p) <0,050. A descrição da amostra foi realizada utilizando médias e desvios padrão (DP) ou medianas e intervalos interquartis (IQR), para as variáveis contínuas e como número de observações e frequência (%) para variáveis categóricas. O teste Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para avaliar a distribuição das variáveis numéricas.

Foram utilizados o teste T-Student ou Anova para comparação de médias em dois ou mais grupos, teste Qui-quadrado ou exato de Fisher para associar duas variáveis categóricas e coeficiente de correlação de Pearson ou Spearman para realizar associação linear entre duas variáveis numéricas, sendo considerado como estatisticamente significativo quando $p < 0,05$, com intervalos com 95% de confiança. A curva ROC (*receiver operator characteristic*) foi utilizada para definir o melhor ponto de corte dos índices inflamatórios e da ASG-PPP relacionado ao óbito.

Curvas de *Kaplan-Meier* foram construídas para análise da probabilidade de sobrevida de acordo com as variáveis ASG-PPP, Hb, PS, RNL, RML e RPL, o teste de log-rank utilizado para verificar a diferença da sobrevida entre elas.

Além disso, foram empregadas análises de regressão logística bivariadas e multivariada, por meio do Modelo de risco proporcional de Cox utilizando a variável nutricional (ASG-PPP), a de funcionalidade (*PS*), as inflamatórias (linfócitos, neutrófilos, monócitos, plaquetas e leucócitos, RNL, RPL, RLM) e da anemia (Hb). Foi utilizado o método de seleção *backwards* onde, as variáveis com valores de $p < 0,20$ nos modelos de regressão bivariadas foram incluídas no modelo final, e retiradas uma a uma de acordo com o maior p-valor. Foram utilizados como medida de efeito o *Hazard Ratio* (HR) com intervalo de confiança (IC 95%). O critério de determinação de significância adotado foi o nível de 5%.

7. RESULTADOS:

Os resultados da dissertação serão apresentados na forma de manuscritos, a seguir, que serão submetidos a revistas indexadas na base Qualis Capes.

7.1 Manuscrito 1

Razão neutrófilo linfócito na predição da sobrevida global de mulheres com câncer de mama **“Neutrophil/lymphocyte ratio has a prognostic value for patients with breast cancer”**

RESUMO

Introdução: Diversos fatores demonstraram valor prognóstico de sobrevida global em pacientes com câncer de mama em diferentes fases da doença. Destaca-se o papel dos biomarcadores da resposta inflamatória sistêmica por sua fácil aplicabilidade e baixo custo.

Objetivo: Avaliar o valor prognóstico da razão neutrófilo-linfócito (RNL), razão Plaqueta/Linfócito (RPL) e razão Linfócito/Monócito (RLM) em pacientes com câncer de mama.

Métodos: Trata-se de estudo de coorte retrospectivo, realizado com mulheres com câncer de mama atendidas no Instituto Nacional de Câncer (Brasil) no período de fevereiro a novembro de 2016. As variáveis independentes referem-se a fase de pré-tratamento oncológico, sendo a RNL considerada a principal exposição. O desfecho foi a sobrevida global em 5 anos. As curvas de Kaplan-Meier, o teste de log-rank e a regressão de Cox [estimador: *hazard ratio* (HR) com intervalo de confiança (IC) de 95%] foram utilizados.

Resultados: Foram avaliadas trezentos e doze mulheres, com média de idade de 51,9 ($\pm 2,7$) anos, predomínio do grau histológico 2 (61,6%) e estadiamento tumoral IV (72,9%). Dessas, cento e sessenta e nove pacientes (54,2%) foram a óbito em até cinco anos onde 62,5% delas estavam com RNL $\geq 2,5$ ($p = 0,002$), 60,4% eram com maior grau histológico ($p = 0,024$) e 62,9% com estadiamento clínico mais avançado ($p = 0,003$), que apresentaram significativamente menor sobrevida global. A RNL $\geq 2,5$ (HR: 1,53; IC de 95%: 1,11-2,11) foi um fator prognóstico independente para sobrevida global. Ademais, o grau histológico 2 (HR: 3,53; IC de 95%: 1,29-9,68) e 3 (HR: 4,15; IC de 95%: 1,49-11,52) e o estadiamento clínico IV (HR: 2,62; IC de 95%: 1,33-5,16) demonstraram poder preditivo.

Conclusão: Além dos reconhecidos fatores prognósticos como grau histológico e estadiamento tumoral, a RNL foi considerada um indicador de sobrevida global útil em mulheres com câncer de mama.

Palavras-chave: câncer de mama, razão neutrófilos/linfócitos, inflamação, prognóstico, sobrevida global.

1. INTRODUÇÃO

A sobrevida global de mulheres com câncer de mama mostra tendência de aumento nos países desenvolvidos, contudo, ainda se observa uma grande disparidade global. No Brasil, as estimativas para o triênio de 2020/2022 apontam que ocorrerão 66.280 casos novos de câncer de mama representando o tumor mais comum no sexo feminino (INCA, 2019). As taxas de sobrevida relatadas em cinco anos foram de 76,9% e 75,2% para os períodos de 2005 a 2009 e 2010 a 2014, respectivamente (ALLEMANI *et al.*, 2018). A maior sobrevida no câncer de mama está relacionada, principalmente, ao diagnóstico e tratamento precoce. E, conseqüentemente, as menores taxas de mortalidade são encontradas em pacientes diagnosticadas ainda nos estágios iniciais da doença (ETHIER *et al.*, 2017).

Diversos fatores clínicos, terapêuticos e sociodemográficos demonstraram valor prognóstico de sobrevida global em pacientes com câncer de mama em diferentes fases da doença (ETHIER *et al.*, 2017; MARÍN HERNÁNDEZ *et al.*, 2018; GUO *et al.*, 2019; WIEGERT *et al.*, 2020). Segundo Ayala *et al.* (2019) dentre os fatores que mais se destacam no prognóstico nesse grupo estão o estadiamento da doença, o tamanho do tumor, a idade ao diagnóstico, as abordagens terapêuticas utilizadas, o atraso no início do tratamento, a posse de

plano de saúde privado, a raça e a posição socioeconômica. No entanto, a identificação de fatores prognósticos simples e objetivos continua sendo um desafio na prática clínica (GENG *et al.*, 2018). Neste contexto, destaca-se o papel dos biomarcadores da resposta inflamatória sistêmica por sua fácil aplicabilidade e baixo custo.

Evidências demonstram o papel da inflamação sistêmica na progressão tumoral (De GIORGI *et al.*, 2019; HUSZNO *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020) assim, pacientes com doença em estágio avançado apresentam aumento da resposta inflamatória quando comparados aos pacientes com doença em estágio inicial (ETHIER *et al.*, 2017). A relação neutrófilo-linfócito (RNL) tem sido estudada como um dos principais marcadores da resposta inflamatória sistêmica em pacientes com câncer (CORBEAU *et al.*, 2020; CULLINANE *et al.*, 2020). Valores elevados de RNL foram associados ao pior prognóstico em vários tipos de tumores como o de mama (AZAB *et al.*, 2013; HÖFELMANN *et al.*, 2014; ETHIER *et al.*, 2017; CHO *et al.*, 2018; De GIORGI *et al.*, 2019; GUO *et al.*, 2019), hepatocelular (WANG *et al.*, 2013), cervical (FU *et al.*, 2016) e gástrico (HIRAHARA *et al.*, 2019).

No entanto, a relação entre a RNL, RPL e RLM nas neoplasias de mama, bem como papel prognóstico na fase de pré-tratamento oncológico, merecem maior investigação. Sendo assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar o valor prognóstico destes biomarcadores em pacientes com câncer de mama em um centro de referência nacional para o tratamento oncológico.

2. MÉTODOS

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, realizado com mulheres com câncer de mama, tratadas no Hospital de referência nacional para tratamento do câncer, na cidade do Rio de Janeiro/RJ, Brasil. As pacientes elegíveis fazem parte de um estudo maior, desenvolvido no período de fevereiro a novembro de 2016, com a participação condicionada à assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE: 51310915.7.0000.5274).

Todos os dados foram extraídos de prontuários eletrônicos das pacientes por um único pesquisador treinado. Os critérios de elegibilidade foram: ter ≥ 18 anos de idade; apresentar diagnóstico de câncer de mama confirmado pela análise histopatológica; ter dados laboratoriais disponíveis em prontuário. Todas as variáveis independentes referem-se a fase de pré-tratamento oncológico.

Principal variável independente

A RNL (razão da contagem absoluta de neutrófilos e linfócitos) foi considerada a principal exposição do estudo.

Demais variáveis independentes

As demais independentes foram: idade (anos), presença de comorbidades (diabetes mellitus: sim ou não; hipertensão arterial sistêmica: sim ou não), tipo patológico (CDI: carcinoma ductal invasor ou CLI: carcinoma lobular invasor ou outros) e grau histológico (I: carcinoma bem diferenciado, II: moderadamente diferenciado, III: pouco diferenciado) sendo o câncer pouco diferenciado o mais distante das características de uma célula normal e estadiamento clínico (I + II, III ou IV). Os estádios I e II que são considerados doença inicial, o estágio III considerado como doença localmente avançada e estágio IV quando a doença se apresenta metastática.

Além disso, foram avaliadas as concentrações séricas de hemoglobina, neutrófilos, leucócitos, monócitos, linfócitos e plaquetas no primeiro exame de sangue realizado pela paciente na unidade do estudo, no pré-tratamento do câncer de mama. Foram calculadas as razões plaqueta-linfócitos (RPL); razão da contagem absoluta de plaquetas e linfócitos) e linfócito-monócitos (RLM; razão da contagem absoluta de linfócitos e monócitos).

Sobrevida global

A data do óbito foi coletada no prontuário dos pacientes e a sobrevida global foi definida como o tempo em meses contados a partir da data do diagnóstico até a data do óbito por qualquer causa. Os dados de pacientes que permaneceram vivas após 5 anos de acompanhamento foram ignorados.

Análise Estatística

A análise dos dados foi realizada no programa STATA ® (*Stata Data Analysis and Statistical Software*; Stata Corp., College Station, Texas, USA), versão 13.1. Diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando p-valor (p) <0,050.

O teste de *Kolmogorov-Smirnov* foi utilizado para avaliar a simetria da distribuição das variáveis. Nas análises descritivas as variáveis numéricas com distribuição normal foram descritas em média e desvio padrão (DP) e as não normais em mediana e intervalo interquartil (IIQ, percentis 25 e 75); enquanto as variáveis categóricas foram descritas em frequência absoluta (n) e relativa (%). A comparação das médias entre dois grupos de variáveis contínuas foi realizada por meio do teste t de *Student* e das medianas pelo teste não paramétrico correspondente U de *Mann-Whitney*. As comparações variáveis categóricas entre dois grupos foram feitas pelo teste Qui-quadrado. Os exames laboratoriais, representados inicialmente por variáveis contínuas, tiveram, adicionalmente, sua distribuição percentilar demonstrada.

Análise da curva *Receiver-operating characteristic* (ROC) foi realizada para determinar o melhor ponto de corte da RNL preditivo do óbito em até 5 anos (único parâmetro com associação estatisticamente significativa com o óbito a partir do teste U de *Mann-Whitney*).

Todas as variáveis que obtiveram p <0,200 nas análises de comparações entre os grupos (testes U de *Mann-Whitney*, t de *Student* e Qui-quadrado) foram selecionadas para as análises de sobrevida. As curvas de Kaplan-Meier e o teste de *Log-rank* foram utilizados para verificar a diferença da probabilidade de sobrevida entres os grupos.

O modelo de risco proporcional de Cox foi utilizado, tendo como medida de efeito o *hazard ratio* (HR) e seu respectivo intervalo de confiança (IC) de 95%. Foi utilizado o método de seleção *stepwise*, no qual as variáveis com valores de p <0,05 nos modelos de regressão bivariadas foram incluídas no modelo final.

3. RESULTADOS

Dados de trezentos e doze pacientes com câncer de mama foram incluídos neste estudo. Todas as pacientes eram do sexo feminino com média de 51,9 ($\pm 12,7$) anos de idade, com predomínio de estadiamento clínico IV (72,9%). Cento e sessenta e nove (54,2%) delas foram a óbito em cinco anos, das quais a maioria apresentava grau histológico 2 (p= 0,030) e estadiamento clínico IV (p= 0,001) (**Tabela 1**).

A RNL ($p= 0,049$) foi significativamente maior nas pacientes que foram a óbito em comparação as demais, enquanto os demais marcadores laboratoriais não apresentaram diferença estatística (**Tabela 2**). O melhor ponto de corte da RNL para predizer o óbito em até cinco anos foi $\geq 2,5$ (sensibilidade: 68,5%; especificidade: 44,4%) (**Figura 1**).

A mediana de sobrevida global foi de 52 (22-60) meses. Observou-se que pacientes com RNL $\geq 2,5$ ($p= 0,002$), maior grau histológico ($p= 0,024$) e estadiamento clínico mais avançado ($p= 0,003$) apresentaram significativamente menor a sobrevida global. Ademais, a taxa de sobrevida global de pacientes com RNL $< 2,5$ [60 (28-60) meses] apresentou aproximadamente o dobro de mediana de sobrevida quando comparado às pacientes com RNL $\geq 2,5$ [35 (14-60) meses] (**Tabela 3 e Figura 2**).

O modelo de regressão Cox multivariado demonstrou que a RNL $\geq 2,5$ (HR: 1,53; IC de 95%: 1,11-2,11) foi um fator prognóstico independente para sobrevida global. Ademais, o grau histológico 2 (HR: 3,53; IC de 95%: 1,29-9,68) e 3 (HR: 4,15; IC de 95%: 1,49-11,52) e o estadiamento clínico IV (HR: 2,62; IC de 95%: 1,33-5,16) demonstraram poder preditivo (**Tabela 4**).

4. DISCUSSÃO

Neste estudo avaliamos retrospectivamente mulheres com câncer de mama na fase pré-tratamento em um centro de referência nacional em oncologia. Nossos resultados demonstraram que a RNL se mostrou um indicador prognóstico independente nesse grupo, além dos reconhecidos fatores prognósticos como maior grau histológico e estadiamento tumoral mais avançado. Estes achados destacam o RNL como um marcador simples e objetivo que pode auxiliar na identificação das mulheres que iniciam sua trajetória de tratamento do câncer com pior prognóstico, auxiliando na elaboração do plano de cuidados.

Mais da metade das pacientes avaliadas foram a óbito no decorrer de cinco anos de acompanhamento. Dentre elas, observou-se maiores proporções de pacientes com grau histológico 3 e estadiamento clínico IV, além da RNL elevada.

Allemani *et al.* (2018) demonstraram que a probabilidade de sobrevida em 5 anos em mulheres com câncer de mama foi superior a 90,0% entre as norte-americanas e australianas e 40,0% entre as sul-africanas. Isto poderia ser explicado pelo fato que em países menos desenvolvidos como a África mais de 60% das mulheres são diagnosticadas com estadiamento clínico avançado – estágios III e IV (JEDY-AGBA *et al.*, 2016). Contudo, nos

países desenvolvidos como os Estados Unidos apenas 6% das mulheres apresentam evidência de metástase à distância no momento do diagnóstico (DESANTIS *et al.*, 2019). Nossos resultados corroboram com o estudo de Höfelmann, Anjos, Ayala (2014), realizado com 170 mulheres brasileiras com câncer de mama, onde o HR foi de 17,1 (IC de 95%: 2,17-135,05) para aquelas com estadiamento III e IV. Dados similares de uma coorte com 269 mulheres com câncer de mama na Guiana Francesa, relataram que a presença de metástase à distância (estadiamento IV) foi relacionado a um maior risco de morte (HR: 20,78; IC95%: 7,72-55,89) (ROUÉ *et al.*, 2016).

Em relação ao grau histológico, que diz respeito as características do tumor, do núcleo e da proliferação celular, sabem-se que quanto mais indiferenciado, mais distante são as características da célula comparada ao normal. Desta forma, os graus 2 e 3 são considerados fatores de pior prognóstico (RAKHA *et al.*, 2008; SINGH *et al.*, 2018). Os resultados de Ayala *et al.* (2019) mostraram que em 471 mulheres com câncer de mama, apenas 288 (61,15%) completaram 10 anos de acompanhamento, sendo a presença de invasão linfática, idade avançada e estadiamento intermediário/avançado da doença considerados indicadores de pior prognóstico. No estudo de Freitas Junior *et al.* (2017) os fatores que influenciaram o prognóstico foram: linfonodos axilares, grau histológico, receptor de progesterona, HER2 positivo, estadiamento T e extensão da doença, que são semelhantes com os padrões internacionais.

Além destes fatores, estadiamento e grau histológico, nossos resultados demonstraram a RNL como um marcador prognóstico significativo. Segundo Zhang *et al.* (2020) os tumores podem ser considerados como feridas que não cicatrizam e são caracterizados por inflamação crônica e, dessa forma, a RNL pode atuar como medição substitutiva do grau de inflamação (KUMARASAMY *et al.*, 2019), sendo um fator prognóstico simples e facilmente aplicável na prática clínica.

Entretanto, notam-se divergências nos pontos de corte sugeridos na literatura (ZHANG *et al.*, 2020). A exemplo da meta-análise conduzida por Guo *et al.* (2019), com 17.079 pacientes com diversos tipos e estágios tumorais, onde os valores dos pontos de corte da RNL foram divergentes. Ademais, poucos estudos descreveram pontos de corte da RNL em pacientes com câncer de mama. Ethier *et al.* (2017), a partir dos resultados de uma meta-análise com 15 estudos compreendendo um total de 8.563 pacientes com câncer de mama, verificaram que a maioria dos artigos selecionados (n=13) consideraram o ponto de corte de 3,0 para RNL para as análises com sobrevida global e o ponto de corte de 2,5 (n=10) em

relação a análises de sobrevida livre de doença. No estudo de Cho *et al.* (2018) o ponto de corte ideal da RNL em pacientes com câncer de mama foi de 1,3 (AUC 0,58, sensibilidade 80,6, especificidade 36,7), enquanto De Giorgio *et al.* (2019) descreveram como elevado uma RNL $\geq 3,0$ (AUC 0,58, sensibilidade 53,6, especificidade 59,8). Esses valores diferem dos encontrados em nosso estudo, apesar de terem sido definidos também em pacientes em pré-tratamento oncológico, hipotetizamos que pode ser explicado pelas variabilidades intrínsecas entre as populações estudadas, tipos histológicos e estadiamento, bem como respostas sistêmicas e individuais. Contudo cabe ressaltar, que estes estudos mostram medidas de acurácia semelhantes à nossa, indicando um poder discriminatório comparável, mas que nos faz refletir se valores menores de RNL (<3), seriam mais adequados na avaliação da sobrevida dessas pacientes.

Nossos resultados mostraram que pacientes com RNL $<2,5$ sobreviveram quase duas vezes mais quando comparadas as demais com um risco significativamente maior de óbito em 5 anos. Segundo Ethier *et al.* (2017), valores elevados da RNL foram associados a pior sobrevida global (HR: 2,56; IC de 95%: 1,96-3,35) em uma coorte de mulheres com câncer de mama. Esta associação foi semelhante em estudos que incluíam apenas pacientes com doença em estágio inicial ou doença metastática. Guo *et al.* (2019) investigando pacientes com câncer de mama (n= 14.264), demonstraram que valores de RNL elevados estavam associados a um pior prognóstico (HR: 1,78; IC de 95%: 1,49-2,13). Um potencial explicação para estes achados seria o fato de que a resposta inflamatória sistêmica está associada a progressão e gravidade da doença e, portanto, pior prognóstico (SHALAPOUR; KARIN, 2015).

Algumas limitações deste estudo podem ser o caráter retrospectivo e transversal que não permite avaliar as variações longitudinais da RNL ao longo do tempo, contudo nossos resultados demonstraram que além dos reconhecidos fatores prognósticos como grau histológico e estadiamento tumoral, a RNL foi considerada um indicador prognóstico útil em mulheres com câncer de mama na fase de pré-tratamento oncológico.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar.

Tabela 1. Características demográficas e clínicas de mulheres com câncer de mama de acordo com a ocorrência de óbito em 5 anos (n= 312).

Variáveis	Total n/%	Óbito em até 5 anos		p-valor
		Não n=143 (45,8%)	Sim n=169 (54,2%)	
Idade (anos)^a	51,9 (12,7)	50,6 (13,2)	53,0 (12,2)	0,125
Idade <60 anos^b				
Sim	235 (75,3%)	107 (45,5%)	128 (54,5%)	0,852
Não	77 (24,7%)	36 (46,7%)	41 (53,3%)	
Tipo histológico^b				
CDI	274 (87,8%)	127 (46,3%)	147 (53,7%)	0,603
CLI	23 (7,4%)	11 (47,8%)	12 (52,2%)	
Outros	15 (4,8%)	5 (33,3%)	10 (66,7%)	
Grau histológico^{b,c}				
1	16 (5,4%)	12 (75,0%)	4 (25,0%)	0,030
2	183 (61,6%)	84 (45,9%)	99 (54,1%)	
3	98 (33,0%)	38 (39,6%)	60 (60,4%)	
Estadiamento clínico^{b,c}				
I+II	30 (10,4%)	21 (70,0%)	9 (30,0%)	0,001
III	48 (16,7%)	25 (52,1%)	23 (47,9%)	
IV	210 (72,9%)	78 (37,1%)	132 (62,9%)	
HAS^b				
Não	169(54,2%)	80 (47,3%)	89 (52,7%)	0,562
Sim	143(45,8%)	63 (44,1%)	80 (55,9%)	
DM^b				
Não	251 (80,4%)	114 (45,4%)	134 (54,6%)	0,765
Sim	61 (19,6%)	29 (47,5%)	32 (52,5%)	

Nota: n= número de observações; CDI= carcinoma ductal invasor; CLI= carcinoma lobular invasor; HAS= hipertensão arterial sistêmica; DM= diabetes mellitus.

^aMédia (desvio padrão)/teste t de Student;

^bNúmero de observações (frequência)/teste qui-quadrado para proporções;

^cVariáveis com dados faltantes;

P-valor em negrito indicam significância estatística (<0,050).

Tabela 2. Descrição percentilar de marcadores laboratoriais em mulheres com câncer de mama (n= 312).

Variáveis	Total									Óbito em até 5 anos		p-valor ^a
	P1	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P99	Não n=143 (45,8%)	Sim n=169 (54,2%)	
RNL	0,8	1,0	1,1	1,6	2,1	3,2	5,5	7,0	16,9	2,0	2,2	0,049
RPL	43,0	62,2	76,0	94,0	123,2	181,0	266,4	298,5	598,2	11,9	12,9	0,079
RLM	0,9	1,5	2,0	2,9	3,9	5,2	6,5	7,6	10,7	3,9	3,8	0,245
Neutrófilo (mmL³)	1774	2321	2815	3556	4699	6096	8216	10026	16220	4361	4766	0,188
Linfócito (mmL³)	74	311	464	794	1221	1701	2383	2854	3708	1/250	1208	0,094
Monócito (mmL³)	185	290	338	451	541	682	844	960	1260	539	542	0,535
Plaqueta (mmL³)	12400 0	167000	187000	218000	266000	324000	392000	484000	636000	263000	273000	0,392
Leucócito (mmL³)	4110	4800	5130	6400	7805	9595	11900	13700	18000	7700	7920	0,668
Hb (g/dL)	8,4	9,5	10,6	11,8	12,7	13,4	14,1	14,4	15,2	12,8	12,6	0,283

Nota: n= número de observação; P= percentil; RNL= razão neutrófilo-linfócito; RPL= razão plaqueta-linfócito; RLM= razão linfócito- monócito, Hb= hemoglobina.
^ap-valor refere-se ao teste *U de Mann-Whitney* para diferenças de medianas entre os grupos.
P-valor em negrito indicam significância estatística (<0,050).

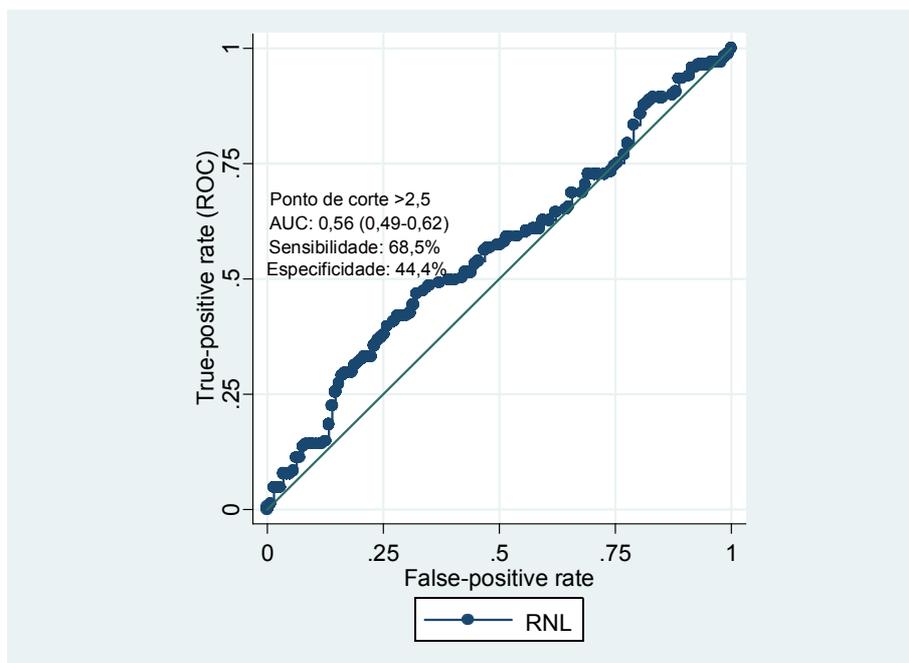
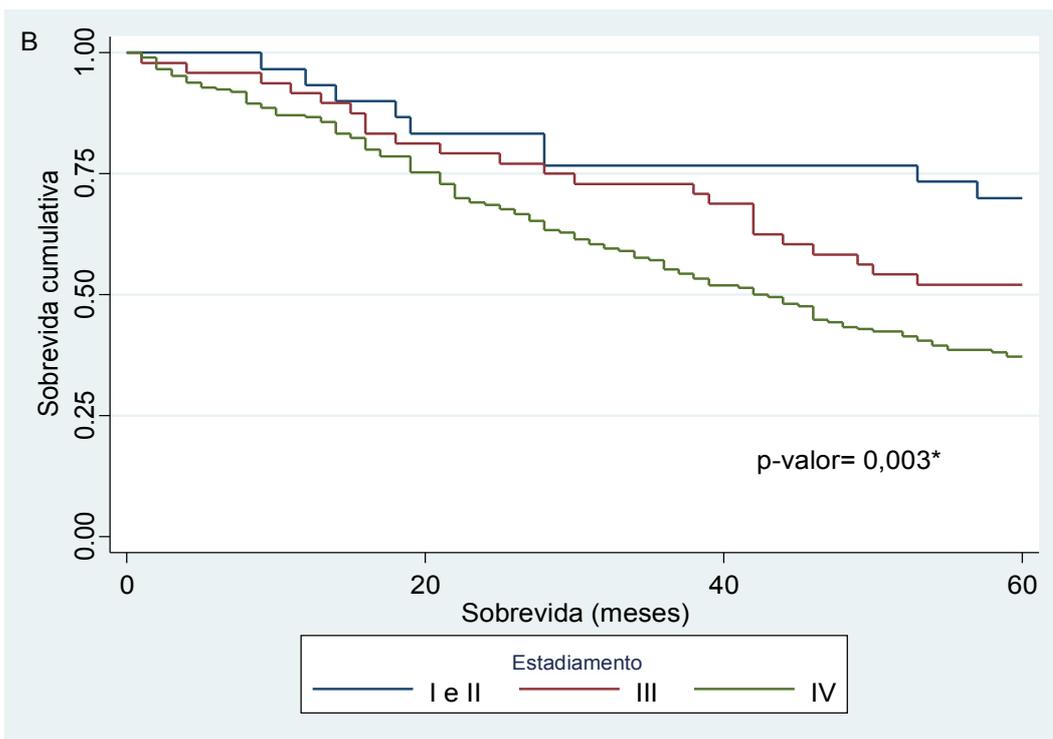
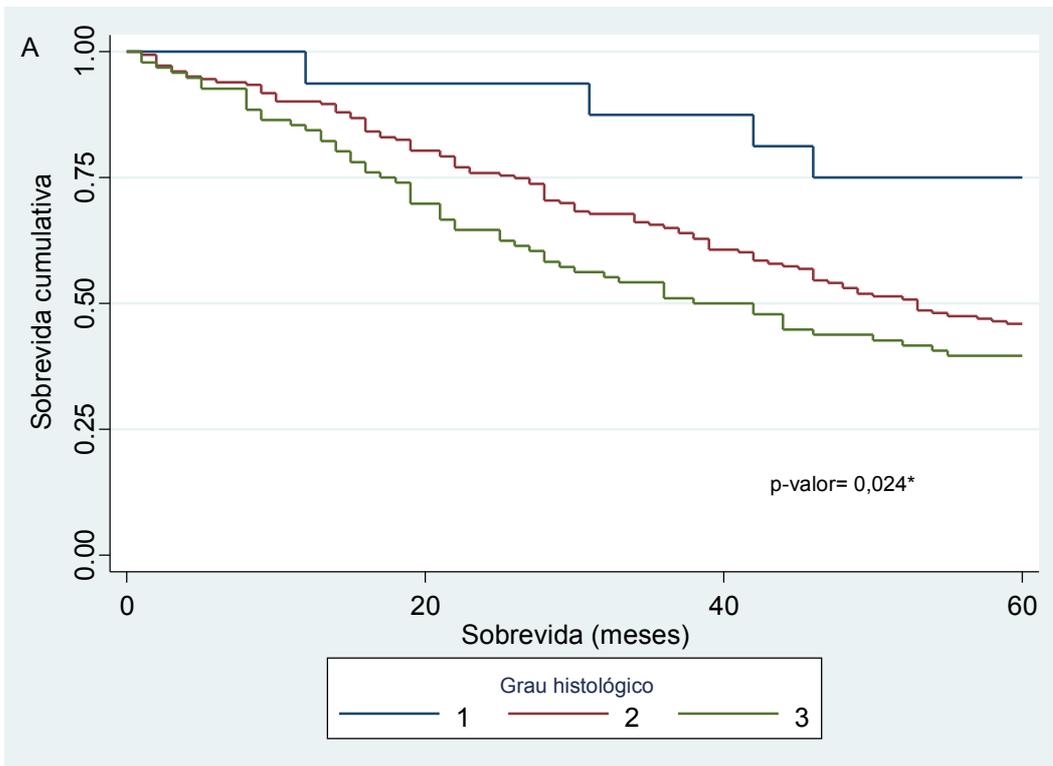


Figura 1: Curva *Receiver-operating characteristic* (ROC) para definição do melhor ponto de corte da razão neutrófilo-linfócito relacionado ao óbito em até 5 anos em mulheres com câncer de mama.
Nota: AUC= área sob a curva; RNL= razão neutrófilo-linfócito

Tabela 3: Sobrevida global de mulheres com câncer de mama (n= 312).

Variáveis	Sobrevida		
	Eventos (%)	Mediana/IIQ (meses)	p-valor ^a
RNL ≥ 2.5			
Não	49,0	60 (28-60)	0,002
Sim	62,5	35 (14-60)	
Grau histológico			
1	25,0	60 (53-60)	0,024
2	54,1	53 (26-60)	
3	60,4	40 (17-60)	
Estadiamento clínico^b			
I+II	30,0	60 (53-60)	0,003
III	47,9	60 (29-60)	
IV	62,9	42 (21-60)	

Nota: IIQ= intervalo interquartil; RNL= razão neutrófilo linfócito; RPL= razão plaqueta linfócito
^ap-valor refere-se ao teste de log-rank para diferenças de medianas de sobrevida entre os grupos.
P-valor em negrito indicam significância estatística (<0,050).



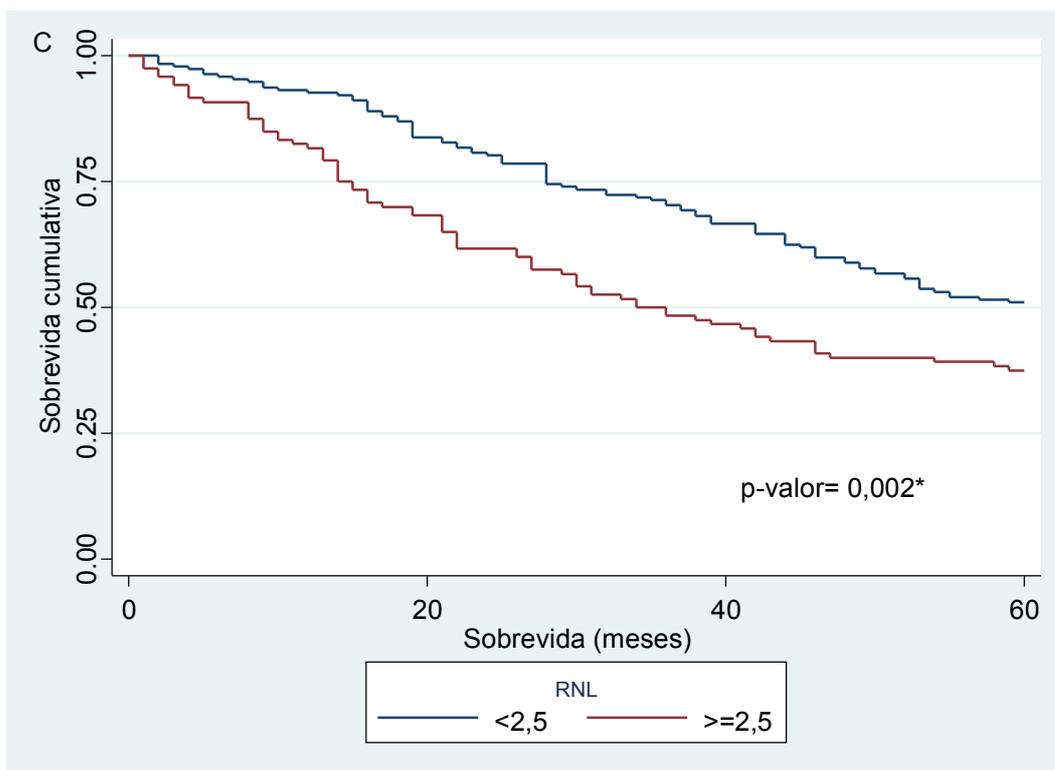


Figura 2: Curvas de sobrevida global em 5 anos de acordo em mulheres com câncer de mama. A= Grau histológico. B= Estadiamento. C=RNL.

Nota: RNL= razão neutrófilo linfócito

*p-valor refere-se ao teste de log-rank para diferenças de medianas de sobrevida entre os grupos.

Tabela 4: Preditores de sobrevida global em até 5 anos em mulheres com câncer de mama (n= 312).

Variáveis	Bruta		Ajustada	
	HR (IC de 95%)	p-valor*	HR (IC de 95%)	p-valor*
Grau histológico				
1	1,00		1,00	
2	2,68 (0,99-7,29)	0,053	3,53 (1,29-9,68)	0,014
3	3,44 (1,25-9,48)	0,017	4,15 (1,49-11,52)	0,006
Estadiamento clínico^b				
I+II	1,00		1,00	
III	1,78 (0,82-3,84)	0,143	1,60 (0,74-3,46)	0,234
IV	2,69 (1,37-5,30)	0,004	2,62 (1,33-5,16)	0,005
RNL $\geq 2,5$				
Não	1,00		1,00	
Sim	1,62 (1,20-2,20)	0,002	1,53 (1,11-2,11)	0,009

Nota: IC = intervalo de confiança; HR= *hazard ratio*; RNL= razão neutrófilo-linfócito.

Caracteres em negrito indicam diferença significativa (<0,050).

*p-valor refere-se a regressão de Cox.

REFERÊNCIAS

- ALLEMANI, C.; MATSUDA, T.; Di CARLO, V. et al., “Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries”, **Lancet**, v. 391, n. 10125, pp. 1023-1075, 2018.
- AYALA, A.L.M.; ANJOS, J.C.D., CASSOL, G.A. et al. “Sobrevida em 10 anos em mulheres com câncer de mama: coorte história de 2000-2014”, **Ciênc. saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 4, p. 1537-1550, Apr 2019.
- AZAB, B.; SHAH, N.; RADBEL, J. et al. “Pretreatment neutrophil/lymphocyte ratio is superior to platelet/lymphocyte ratio as a predictor of long-term mortality in breast cancer patients”, **Med Oncol (Northwood, London, England)**, v.30, n. 1, p.432, Mar 2013.
- CHO, U.; PARK, H.S.; IM, S.Y. et al. “Prognostic value of systemic inflammatory markers and development of a nomogram in breast cancer”, **PLoS One**, v. 13, n. 7, e 0200936, 2018.
- CORBEAU, I.; JACOT, W.; GUIU, S. “Neutrophil to Lymphocyte Ratio as Prognostic and Predictive Factor in Breast Cancer Patients: A Systematic Review”, **Cancers (Basel)**, v. 12, n. 4, p. 958, Apr 2020.
- CULLINANE C.; CREA VIN, B.; O'LEARY, D.P. et al. “Can the Neutrophil to Lymphocyte Ratio Predict Complete Pathologic Response to Neoadjuvant Breast Cancer Treatment? A Systematic Review and Meta-analysis”, **Clin Breast Cancer**, v.20, n. 6, pp. 675-681, May 2020.
- De GIORGI, U.; MEGO, M.; SCARPI, E. et al. “Association between circulating tumor cells and peripheral blood monocytes in metastatic breast cancer”, **Ther. Adv. Med. Oncol**, v.11, n. 1758835919866065, Aug 2019.
- DeSANTIS, C. E.; MA, J.; GAUDET, M.M. et al. Breast cancer statistics, 2019. **CA Cancer J Clin**, v. 69, n. 6, pp. 438- 451, Oct 2019.
- ETHIER, J.L.; DESAUTELS, D.; TEMPLETON, A. et al. “Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis”, **Breast Cancer Res**, v. 19, n. 1, p. 2, Jan 2017.
- FREITAS JUNIOR, R. de et al. Prognostic factors and overall survival of breast cancer in the city of Goiania, Brazil: a population-based study. **Rev. Col. Bras. Cir.**, Rio de Janeiro, v. 44, n. 5, p. 435-443, Oct. 2017.
- FU, Y.; NI, X.; YI, N. et al. “A novel and validated inflammation-based score (IBS) predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma following curative surgical resection: a STROBE-compliant article”, **Medicine (Baltimore)**, v. 95, n. 7, p. e 2784, Feb 2016.

- GENG, S.K.; FU, S.M.; FU, Y.P. et al. “Neutrophil to lymphocyte ratio is a prognostic factor for disease free survival in patients with breast cancer underwent curative resection”, **Medicine (Baltimore)**, v. 97, n. 35, p. e 11898, Aug 2018.
- GUO, W.; LU, X.; LIU, Q. et al. “Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio for breast cancer patients: An updated meta-analysis of 17079 individuals”, **Cancer Med**, v. 8, n. 9, pp. 4135-4148, Aug 2019.
- HIRAHARA, T.; ARIGAMI, T.; YANAGITA S. et al. “Combined neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio predicts chemotherapy response and prognosis in patients with advanced gastric cancer”, **BMC Cancer**, v. 19, n. 1, p. 672, Jul 2019.
- HÖFELMANN, D. A.; ANJOS, J. C.; AYALA, A. L. “Sobrevida em dez anos e fatores prognósticos em mulheres com câncer de mama em Joinville, Santa Catarina, Brasil”, **Ciênc. saúde coletiva**, v. 19, n. 6, pp.1813-1824, Jun 2014.
- HUSZNO, J.; KOLOSZA, Z.; MROCHEM-KWARCIAK, J. et al. “Prognostic Value of the Neutrophil-Lymphocyte, Platelet- Lymphocyte, and Monocyte-Lymphocyte Ratios in Male Breast Cancer Patients [published online ahead of print”, **Oncology**, v. 98, n. 7, pp. 487-492, Apr 2020.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil / Coordenação de Prevenção e Vigilância. **INCA**, Rio de Janeiro, 122p, 2019.
- JEDY-AGBA, E.; et al. Stage at diagnosis of breast cancer in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2016;4(12): e923-e935.
- KUMARASAMY, C.; SABARIMURUGAN, S.; MADURANTAKAM, R.M. et al. “Prognostic significance of blood inflammatory biomarkers NLR, PLR, and LMR in cancer-A protocol for systematic review and meta-analysis”, **Medicine (Baltimore)**, v. 98, n. 24, e14834, 2019.
- MARÍN HERNÁNDEZ, C. et al. Usefulness of lymphocyte-to-monocyte, neutrophil-to-monocyte and neutrophil-to-lymphocyte ratios as prognostic markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. **Clin Transl Oncol**, v. 20, n. 4, p. 476-483, Apr 2018.
- RAKHA, E. A.; EL-SAYED, M.E.; MENON, S. et al. “Histologic grading is an independent prognostic factor in invasive lobular carcinoma of the breast”, **Breast Cancer Res Treat**, v. 111, n. 1, pp. 121-127, 2008.
- ROUÉ, T.; LABBÉ, S.; BELLIARDO, S. et al. “Predictive Factors of the Survival of Women With Invasive Breast Cancer in French Guiana: The Burden of Health Inequalities”, **Clin Breast Cancer**, v.16, n. 4, p. e 113-e118, 2016.
- SHALAPOUR, S.; KARIN, M. “Immunity, inflammation, and cancer: an eternal fight between good and evil”, **J Clin Invest**, v. 125, n. 9, pp. 3347-3355, Set 2015.

- SINGH, K.; HE, X.; KALIFE, E.T. et al. “Relationship of histologic grade and histologic subtype with oncotype Dx recurrence score; retrospective review of 863 breast cancer oncotype Dx results”, **Breast Cancer Res Treat**, v. 168, n. 1, pp. 29-34, Feb 2018.
- WANG, D.; WU, M.; FENG, F. et al. “Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios do not predict survival in patients with cervical cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and radical hysterectomy”, **Chinese Med J (Engl)**, v. 126, n. 8, pp. 1464–1468, 2013.
- WIEGERT, E.V.M.; OLIVEIRA, L.C de; CALIXTO-KIMA, L. et al. “Cancer cachexia: Comparing diagnostic criteria in patients with incurable cancer”, **Nutrition**, v. 79-80, p. 110945, Nov-Dec 2020.
- ZHANG, W.; SHEN, Y.; HUANG, H. et al. “A Rosetta Stone for Breast Cancer: Prognostic Value and Dynamic Regulation of Neutrophil in Tumor Microenvironment”, **Front Immunol**, n.11, p.1779, Aug 7, 2020.

7.2 Manuscrito 2

Avaliação Subjetiva Global – Produzida pelo Paciente (ASG-PPP) e *Performance Status* (PS– ECOG) associados ao óbito hospitalar em mulheres com câncer de mama
“Patient Generated – Subjective Global Assessment (PG-SGA) and Performance Status (PS-ECOG) associated with hospital death in women with breast cancer”

RESUMO

Introdução: O comprometimento do estado nutricional e funcional podem ser fatores preditores do óbito em pacientes com câncer de mama e possuem reconhecido significado prognóstico em diferentes tipos e estágios de doenças oncológicas.

Objetivo: Avaliar os fatores associados com a ocorrência do óbito em pacientes com câncer de mama internadas em um hospital de referência para tratamento oncológico no Brasil.

Métodos: Estudo clínico, de coorte prospectivo, realizado com pacientes com câncer de mama, avaliadas em até 48 horas da data da internação hospitalar no Instituto Nacional de Câncer (Brasil) no período de fevereiro a novembro de 2016. As principais variáveis independentes foram: o estado nutricional [Avaliação Subjetiva Global Produzida pelo Paciente (ASG-PPP)] e a capacidade funcional [*Performance Status - Eastern Cooperative Oncology Group* (PS-ECOG)]. A variável dependente foi o óbito na internação (sim ou não). Modelos de regressão logística foram empregados para analisar os fatores associados ao óbito tendo como medida de efeito o *odds ratio* (OR) com intervalo de confiança (IC) de 95%.

Resultados: Cento e noventa e cinco mulheres com câncer de mama foram incluídas, com média de idade de 56,3 ($\pm 12,6$) anos e maior prevalência daquelas com doença em estágio avançado (estadiamento IV: 82,5%). Pacientes com escore global da ASG-PPP ≥ 18 pontos (OR: 2,11; IC de 95%: 1,03-4,62) e PS-ECOG ≥ 3 (OR: 3,34; IC de 95%: 1,48-7,52) no momento da admissão apresentaram maior ocorrência de óbito na internação hospitalar. Considerando a presença simultânea desses dois fatores observou-se uma maior associação (OR: 4,02; IC de 95%: 1,79-9,06) com o óbito, independente da idade e do estadiamento da doença, com boa acurácia preditiva pelo teste estatístico (estatística-C: 0,75).

Conclusão: O pior estado nutricional e a capacidade funcional reduzida avaliados na admissão foram associados a maior ocorrência de óbito na internação hospitalar em mulheres com câncer de mama.

Palavras-chave: câncer de mama, ASG-PPP, internação hospitalar, desfechos, funcionalidade, estado nutricional.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o segundo em maior incidência e constitui-se na principal causa de morte pela doença em mulheres no mundo (FERLAY *et al.*, 2019). Dentre os diferentes fatores relacionados a maior ocorrência de desfechos clínicos desfavoráveis em pacientes com câncer de mama, para além das características demográficas e tumorais (LAUBERG *et al.*, 2017; PHUNG *et al.*, 2019), estão o comprometimento do estado nutricional e funcional (MOHAMMADI *et al.*, 2013; CORDEIRO; FORTES, 2015). Esses elementos possuem reconhecido significado prognóstico em diferentes tipos e estágios da doença oncológica, seja qual for o desfecho de interesse (BOLAND *et al.*, 2019; BRADSHAW *et al.*, 2019; CONG *et al.*, 2020a; De GROOT *et al.*, 2020; WIERGERT *et al.*, 2020).

Outros fatores podem estar relacionados a mortalidade na internação hospitalar (IH) e pior prognóstico do câncer, como neutropenia febril, consequência do tratamento quimioterápico (AAGAARD *et al.*, 2020); presença da *Diabetes Mellitus* (DM) (ESCALA-GARCIA *et al.*, 2020); sarcopenia (SOUZA *et al.*, 2020) e caquexia do câncer (CC) (CAVALCANTE *et al.*, 2019; CONG *et al.*, 2020b). Eventos esqueléticos como fraturas, são contribuintes significativos para a morbidade e mortalidade em pacientes de câncer de mama com metástases ósseas (MIYASHITA *et al.*, 2020).

A Avaliação Subjetiva Global - Produzida Pelo Paciente (ASG-PPP), adaptada da Avaliação Subjetiva Global (ASG) (OTTERY, 1996), é o método mais sensível e completo para triagem do estado nutricional de pacientes oncológicos (FRUCHTENICHT *et al.*, 2015; GONZALES *et al.*, 2010). É considerado padrão de avaliação nutricional entre pacientes oncológicos pelas sociedades científicas brasileiras, principalmente por ter capacidade prognóstica (SBNPE e ABN, 2011; INCA, 2015a). A associação da ASG-PPP com diversos desfechos desfavoráveis em pacientes oncológicos internados já vem sendo estudada na literatura (VIGANO *et al.*, 2014; SANTOS *et al.*, 2015; ABBOT *et al.*, 2016; CUNHA *et al.*, 2018).

A funcionalidade é um outro elemento que possui significado prognóstico reconhecido na literatura científica e o *Performance Status - Eastern Cooperative Oncology Group* (PS-ECOG), que se trata de um método para avaliação global do desempenho funcional do

paciente em relação ao câncer é importante escala de parâmetro terapêutico na escolha para o tratamento apropriado e pode ser fator prognóstico de sobrevida para alguns cânceres (ZAMBONI *et al.*, 2016).

No entanto, embora um crescente número de pesquisas tenha corroborado para o aprimoramento da ciência em torno da precisão de fatores e modelos prognósticos, estudos que demonstrem a utilidade clínica do estado nutricional e da funcionalidade, na previsão da ocorrência de desfechos clínicos desfavoráveis em pacientes com câncer de mama, ainda são escassos ou apresentam pouca validade externa. Dessa forma, o objetivo deste estudo foi avaliar os fatores associados ao óbito em mulheres com câncer de mama internadas em um centro de referência para tratamento oncológico no Brasil.

MÉTODOS

Trata-se de estudo clínico, observacional, de delineamento do tipo coorte prospectivo, realizado com pacientes com câncer de mama, internadas pela oncologia por **complicações** clínicas decorrentes ou não do câncer ou do seu tratamento, no Hospital de referência nacional para tratamento do câncer, na cidade do Rio de Janeiro/RJ/Brasil. As pacientes foram avaliadas, no período de fevereiro a novembro de 2016, por um único pesquisador treinado, nas primeiras 48 horas após a admissão hospitalar.

Os critérios de elegibilidade foram: ter idade ≥ 18 anos; apresentar diagnóstico de câncer de mama confirmado pela análise histopatológica; ter dados laboratoriais (hemograma completo) disponíveis em prontuário; não estar em vigência de quimioterapia (com intervalo mínimo de três meses após a última sessão); e concordar em participar e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Todas as pacientes que não apresentavam capacidade de responder as informações necessárias, com alterações do nível de consciência e/ou confusão mental não foram elegíveis ao estudo. O estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa do INCA (CAAE: 51310915.7.0000.5274).

Variáveis independentes

A avaliação do estado nutricional foi realizada por meio da ASG-PPP disponível em pt-global.org (GONZALES *et al.*, 2010). A ferramenta é constituída por um questionário dividido em duas partes. A primeira parte é respondida pelo paciente e envolve a avaliação de

quatro domínios: 1- alterações do peso corporal (escore ≤ 5 pontos); 2- ingestão alimentar (escore ≤ 4 pontos); 3- presença de sintomas de impacto nutricional (escore ≤ 23 pontos); e 4- funcionalidade (escore ≤ 4 pontos). A segunda parte da ferramenta é avaliada pelo profissional e abrange dados como diagnóstico, idade, demanda metabólica (escore ≤ 10 pontos), uso de corticosteroides (escore ≤ 3 pontos) e exame físico (escore ≤ 3 pontos), incluindo avaliação da perda de gordura subcutânea, de massa muscular e presença de edema ou ascite. A partir da soma dos pontos dos itens do questionário foi atribuído escore total sendo quanto maior a pontuação, maior o risco nutricional.

A capacidade funcional foi avaliada por meio da escala de PS-ECOG (OKEN *et al.*, 1982), que avalia a capacidade de realizar as atividades de vida diária, de autocuidado e função física, classificando de 0 a 5: 0 (totalmente ativo, capaz de continuar todo o desempenho de pré-doença, sem restrição), 1 (restrito para atividade física extenuante, porém capaz de realizar um trabalho de natureza leve ou sedentária), 2 (completamente capaz para o autocuidado, mas incapaz de realizar quaisquer atividades de trabalho; fora do leito por mais de 50% do tempo), 3 (capacidade de autocuidado limitada, restrito ao leito ou à cadeira mais de 50% do tempo de vigília), 4 (completamente limitado, não pode exercer qualquer autocuidado; restrito ao leito ou à cadeira) e 5 (morto).

Covariáveis

Foram coletados no prontuário os seguintes dados: idade (anos), presença de comorbidades (DM: sim ou não; hipertensão arterial sistêmica: sim ou não), tipo patológico (CDI: carcinoma ductal invasor ou CLI: carcinoma lobular invasor ou outros) e grau histológico (I: carcinoma bem diferenciado, II: moderadamente diferenciado, III: pouco diferenciado) sendo o câncer pouco diferenciado o mais distante das características de uma célula normal e estadiamento clínico (I + II, III ou IV). Os estádios I e II que são considerados doença inicial, o estágio III considerado como doença localmente avançada e estágio IV quando a doença se apresenta metastática. Os exames laboratoriais avaliados foram realizados como rotina na unidade hospitalar e os valores foram referentes ao *baseline* do estudo. Foram avaliadas as concentrações de hemoglobina e leucócitos, bem como as razões neutrófilo-linfócitos (RNL; razão da contagem absoluta de neutrófilos e linfócitos), plaqueta-linfócitos (RPL; razão da contagem absoluta de plaquetas e linfócitos) e linfócito-monócitos (RLM; razão da contagem absoluta de linfócitos e monócitos).

Variável dependente

O dado referente ao desfecho da IH correspondente foi a ocorrência de óbito (sim ou não), obtido por meio da consulta ao prontuário da paciente.

Análise estatística

A análise dos dados foi realizada no programa STATA ® (*Stata Data Analysis and Statistical Software*; Stata Corp., College Station, Texas, USA), versão 13.1. Diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando p-valor (p) $<0,050$.

O teste de *Kolmogorov-Smirnov* foi utilizado para avaliar a distribuição das variáveis. Nas análises descritivas as variáveis numéricas com distribuição normal foram descritas em média e desvio padrão (DP) e as não normais em mediana e intervalo interquartil (IIQ, percentis 25 e 75); enquanto as variáveis categóricas foram descritas em frequência absoluta (n) e relativa (%). A comparação das médias entre dois grupos de variáveis contínuas foi realizada por meio do teste t de *Student* e das medianas pelo teste não paramétrico correspondente U de *Mann-Whitney*. As comparações variáveis categóricas entre dois grupos foram feitas pelo teste Qui-quadrado.

Variáveis contínuas que apresentaram p-valor $<0,05$ nas análises de comparações entre dois grupos (score global da ASG-PPP, contagem de leucócitos e RNL) foram selecionadas para as análises da curva *Receiver-operating characteristic* (ROC), com objetivo de determinar os melhores pontos de corte para predição do óbito na internação hospitalar. Foram selecionados os pontos de corte com valores mais elevados de sensibilidade e especificidade, priorizando aqueles com maiores especificidades (indivíduos com maior sobrevida), uma vez que, resultados falso-positivos podem os levar a deixar de serem submetidos a tratamentos potencialmente benéficos (MENEZES *et al.*, 1999).

Todas as variáveis que obtiveram p-valor $<0,20$ nas análises de comparações entre dois grupos foram selecionadas para as análises de regressão logística univariadas. Em seguida, foi utilizado o método de seleção *backwards* por meio do qual as variáveis com valores de $p <0,20$ nos modelos univariados foram incluídas no modelo final, e retiradas uma a uma, de acordo com o maior p-valor. Considerando a plausibilidade biológica, as variáveis de ajuste no modelo múltiplo foram idade e estágio da doença. Foram utilizados como medida

de efeito o *odds ratio* (OR) com intervalo de confiança (IC 95%). O critério de determinação de significância adotado foi o nível de 5%.

A estatística de concordância (estatística-C) foi utilizada para avaliar a discriminação dos pontos de cortes identificados nesta análise como fatores de risco independentes para a ocorrência de óbito na internação hospitalar. Um valor de estatística-C de 0,5 indica que o modelo não é melhor para prever um resultado do que o acaso (ou seja, números iguais de verdadeiros e falsos positivos), valores de 0,7 a <0,8 indicam uma boa discriminação, valores de 0,8 a <0,9 indicam discriminação excelente, valores de 0,9 a <1,0 é discriminação notável e 1,0 é uma previsão perfeita (HOSMER; LEMESHOW, 2000).

RESULTADOS

Cento e noventa e cinco pacientes foram incluídas neste estudo, com média de idade de 56,3 ($\pm 12,6$) anos e maior prevalência daquelas com doença em estágio avançado (estadiamento IV: 82,5%). Quarenta e nove (25,1%) delas foram a óbito durante o período da internação hospitalar, dentre os quais a maioria não havia realizado quimioterapia prévia ($p < 0,001$), apresentava PS-ECOG ≥ 3 ($p < 0,001$) (**Tabela 1**). O maior escore global da ASG-PPP ($p < 0,001$), a maior contagem de leucócitos ($p = 0,010$) e maior RNL ($p = 0,040$) no momento da admissão hospitalar foram observados nos pacientes que foram a óbito (**Tabela 2**).

A **Figura 1** demonstra os pontos de corte ideais preditivos de óbito na IH. Foi observado para a ASG-PPP o escore global ≥ 18 pontos (sensibilidade: 57,1%; especificidade: 71,9%), para as contagens dos leucócitos a concentração ≥ 9300 mm³ (sensibilidade: 51,0%; especificidade: 62,3%) e para a RNL o valor $\geq 5,8$ (sensibilidade: 51,0%; especificidade: 70,1%).

De acordo com o modelo de regressão logística multivariado, pacientes admitidas com PS-ECOG ≥ 3 (OR: 3,34; IC de 95%: 1,48-7,52) e escore global da ASG-PPP ≥ 18 pontos (OR: 2,11; IC de 95%: 1,03-4,62) apresentaram maior chance de óbito no período da IH. Ademais, considerando a presença simultânea desses dois fatores, observou-se uma maior associação (OR: 4,02; IC de 95%: 1,79-9,06) com a ocorrência de óbito, independentemente da idade e do estadiamento da doença, com boa acurácia preditiva do modelo (estatística-C: 0,75) (**Tabela 3**).

DISCUSSÃO

Avaliamos no presente estudo os fatores associados ao óbito na IH em mulheres com câncer de mama, acompanhadas em um centro oncológico de referência nacional. Os nossos resultados demonstraram que o comprometimento do estado nutricional, avaliado por meio da pontuação da ASG-PPP (≥ 18 pontos), e a reduzida capacidade funcional, avaliada por meio do PS-ECOG (≥ 3), foram associadas ao óbito. Ademais, observou-se que a presença simultânea destes dois fatores no momento da admissão foi associada a maior chance de óbito nesta população.

Apesar de termos identificado que maiores valores de PS-ECOG e de escore global ASG-PPP foram fatores independentes associados ao óbito na IH, quando ambos os fatores foram avaliados simultaneamente observou-se uma chance quatro vezes maior de óbito e uma melhor acurácia discriminatória do modelo. Do ponto de vista nutricional, por exemplo, o estabelecimento de uma abordagem nutricional especializada precoce poderia ser direcionado para pacientes com melhor capacidade funcional, ou seja, menor PS-ECOG e menor pontuação da ASG-PPP. Ademais uma abordagem nutricional mais conservadora poderia ser adotada, predominantemente voltada para o controle de sintomas e qualidade de vida para pacientes com pior estado nutricional e funcional.

A funcionalidade é um outro elemento que possui significado prognóstico reconhecido na literatura científica e o *Performance Status - Eastern Cooperative Oncology Group* (PS-ECOG), (ZAMBONI *et al.*, 2016) se destaca por ser um dos métodos mais utilizados para avaliação da funcionalidade, independente da fase da doença oncológica, configurando-se num importante parâmetro para o planejamento terapêutico, por ser considerado fator prognóstico em vários tipos de câncer (FRUCHTENICHT *et al.*, 2015).

Em um estudo envolvendo 1.655 pacientes com câncer avançado, a escala de desempenho PS-ECOG foi associada à sobrevida, com estatística-C de 0,64. A sobrevida foi reduzida aproximadamente à metade para cada piora no nível da escala de desempenho funcional. O tempo médio de sobrevida, para cada PS-ECOG foi: 0= 293; 1=197; 2=104; 3=55; e 4=25,5 dias (JANG *et al.*, 2014). No estudo de Laohavinij *et al.* (2017) com 232 pacientes com câncer de mama metastático, foi encontrado PS- ECOG de 3-4 (HR = 2,44, IC de 95% 1,48-4,00; p <0,001) relacionado a menor sobrevida global.

A ASG-PPP é considerada um instrumento que permite interpretação objetiva do estado nutricional, além de guardar relação com a ocorrência de desfechos clínicos (OTTERY, 1996; ABBOT *et al.*, 2016; JAGER-WITTENAAR *et al.*, 2016; CUNHA *et al.*, 2018; LIMON-MIRO *et al.*, 2021). No entanto, uma das limitações do uso dessa ferramenta como medida prognóstica é que ponto de corte deve ser adotado. No contexto da predição de sobrevida global, alguns estudos no Brasil relataram menor sobrevida quando a pontuação da ASG-PPP foi ≥ 9 no câncer avançado (CARVALHO *et al.*, 2017) e ginecológico (RODRIGUES *et al.*, 2015).

Sabendo que nossa amostra incluía majoritariamente com pacientes com doença avançada (estadiamento clínico III e IV: 94,2%), verificamos que o nosso ponto de corte (≥ 18 pontos) foi semelhante ao determinado por Cunha *et al.* (2018) para pacientes com câncer avançado. Esses autores demonstraram que o ponto de corte ≥ 19 do escore global da ASG-PPP estava associado a menor sobrevida global em pacientes de diferentes tipos tumorais, com AUC de 0,69 (IC de 95%: 0,61-0,77), sensibilidade de 63,2% e especificidade de 61,5%.

No estudo de Von Geldern *et al.* (2020), o tempo de sobrevida de 18 mulheres com câncer de mama e ovário foi inversamente correlacionado com a pontuação ASG-PPP escore médio de $\geq 16,4$ ($\pm 4,4$) para classificação B e de $\geq 25,7$ ($\pm 2,6$) para a classificação C e identificou adequadamente os pacientes com maior risco de mortalidade, independentemente da idade. De acordo com a classificação da ASG-PPP no estudo de Cavalcante *et al.* (2019), a taxa de mortalidade foi de 24,49% (n = 12), 54,55% (n = 18) e 80% (n = 12) nos grupos de classificação A, B e C, respectivamente (p < 0,0001). ASG-PPP teve boa sensibilidade (89,5%) e acurácia (72,0%) para CC com boa especificidade (75,5%) e acurácia (69,0%) para óbito. No entanto, a literatura científica carece de mais estudos envolvendo mulheres com câncer de mama para melhor elucidação desse poder prognóstico.

A avaliação prognóstica é uma tarefa desafiadora para o profissional de saúde, que a partir da compreensão dos fatores associados ao óbito poderia adotar estratégias que repercutiriam em melhor qualidade do cuidado ofertado ao paciente e na gestão mais eficiente dos recursos necessários (HUI *et al.*, 2019). Neste sentido, conhecer ferramentas que favoreçam a realização de uma avaliação clínica mais precisa e discriminante, denota a relevância de nossos achados. As ferramentas avaliadas são consideradas como de uso simples por qualquer profissional de saúde envolvido na assistência, factíveis e de baixo custo, sendo comumente empregados no contexto da avaliação dos pacientes com câncer internados, facilitando sua utilidade clínica em condições semelhantes.

No entanto, algumas limitações desse estudo merecem ser destacadas. O estudo foi realizado em uma única instituição, onde não priorizamos separação em grupos conforme a classificação imunohistoquímica, na época pouco utilizada, nem quais todos os tratamentos já realizados individualmente. Pesquisas multicêntricas e de tamanho amostral superior poderiam reafirmar o valor preditivo dos fatores avaliados no prognóstico de pacientes com câncer de mama.

Em conclusão, verificamos que o estado nutricional e a capacidade funcional debilitados, em mulheres com câncer de mama, foram considerados fatores associados ao óbito na IH, cuja avaliação simultânea pode representar uma ferramenta prognóstica adequada para esse contexto e grupo de pacientes. Contudo, mais estudos devem ser desenvolvidos para que seja melhor explorado o papel desses fatores preditores e de outros fatores nos desfechos clínicos nesse grupo de pacientes.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar.

Tabela 1: Características demográficas e clínicas de mulheres com câncer de mama de acordo com o desfecho da Internação Hospitalar (n= 195).

Variáveis	Total (n/%)	Desfecho da IH		p-valor
		Alta 146 (74,9)	Óbito 49 (25,1)	
Idade (anos)^a	56,3 (12,6)	55,6 (12,4)	58,7 (13,2)	0,244
PS ≥ 3^{b,c}				
Não	90 (55,5)	77 (85,6)	13 (14,4)	<0,001
Sim	72 (44,5)	44 (61,1)	28 (38,9)	
Tipo histológico^b				
CDI	170 (87,2)	128 (75,3)	42 (24,7)	0,923
CLI	15 (7,7)	11 (73,3)	4 (26,7)	
Outros	10 (5,1)	7 (70,0)	3 (30,0)	
Grau histológico^{b,c}				
1	10 (5,5)	8 (80,0)	2 (20,0)	0,820
2	105 (57,4)	79 (75,2)	26 (24,8)	
3	68 (37,1)	49 (72,1)	19 (27,9)	
Estadiamento clínico^{b,c}				
I + II	11 (5,8)	8 (72,7)	3 (27,3)	0,701
III	22 (11,7)	18 (81,8)	4 (18,2)	
IV	155 (82,5)	114 (73,5)	41 (26,5)	
Cirurgia prévia^b				
Não	85 (43,6)	64 (75,3)	21 (24,7)	0,905
Sim	110 (56,4)	82 (74,5)	28 (25,5)	
QT prévia^b				
Não	41 (21,0)	22 (53,7)	19 (46,3)	<0,001
Sim	154 (79,0)	124 (8,5)	30 (19,5)	
RXT prévia^b				
Não	89 (45,6)	68 (73,1)	25 (26,9)	0,590
Sim	106 (54,4)	78 (76,5)	24 (23,5)	
Outros tratamentos prévios^b				
Não	108 (55,4)	77 (71,3)	31 (28,7)	0,200
Sim	87 (44,6)	69 (79,3)	18 (20,7)	
HAS^b				
Não	102 (52,3)	82 (80,4)	20 (19,6)	0,063
Sim	93 (47,7)	64 (68,8)	29 (31,2)	
DM^b				
Não	156 (80,0)	119 (76,3)	37 (23,7)	0,364
Sim	39 (20,0)	27 (69,2)	12 (30,8)	
Tempo de IH (dias)^d	8 (4-15)	8 (4-14)	10 (5-18)	0,080

Nota: IH= internação hospitalar; PS= performance status; CDI= carcinoma ductal invasor; CLI= carcinoma lobular invasor; PD= progressão de doença; QT= quimioterapia; RXT= radioterapia; HAS= hipertensão arterial sistêmica; DM= diabetes mellitus.

^aMedia (desvio padrão)/teste t de *Student*; ^bNumero de observações (frequência)/teste qui-quadrado para proporções; ^cVariáveis com dados faltantes; ^dMediana (intervalo interquartil)/teste U de Mann-Whitney.

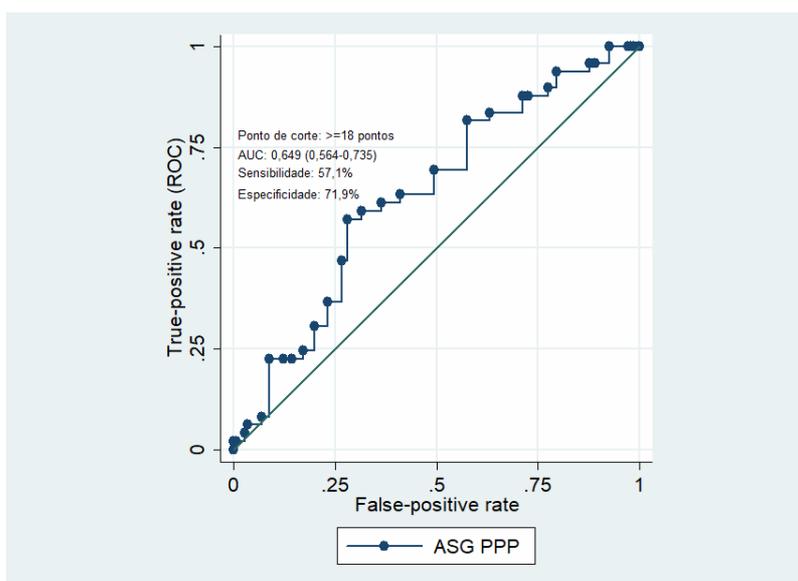
Caracteres em negrito indicam diferença significativa (<0,050).

Tabela 2: Característica nutricionais e inflamatórias de mulheres com câncer de mama de acordo com o desfecho da Internação Hospitalar (n= 195).

Variáveis	Total (valor/%)	Desfecho da IH		p-valor
		Alta	Óbito	
ASG-PPP (pontos)^a	15,0 (6,9)	14,2 (6,9)	17,7 (6,5)	<0,001
Hb (g/dL)^b	11,4 (9,9-12,4)	11,4 (10,1-12,5)	11,2 (9,1-12,2)	0,249
Leucócito (mmL³)^b	8500 (6400-10800)	7650 (6100-10500)	9300 (7700-11200)	0,010
RNL^b	4,5 (3,1-7,2)	4,3 (2,9-6,8)	5,8 (3,3-8,6)	0,040
RPL^b	19,4 (12,2-30,7)	19,0 (11,5-29,5)	20,1 (14,4-31,7)	0,254
RLM^b	2,8 (1,6-4,5)	2,9 (1,8-4,6)	2,1 (1,3-3,7)	0,059

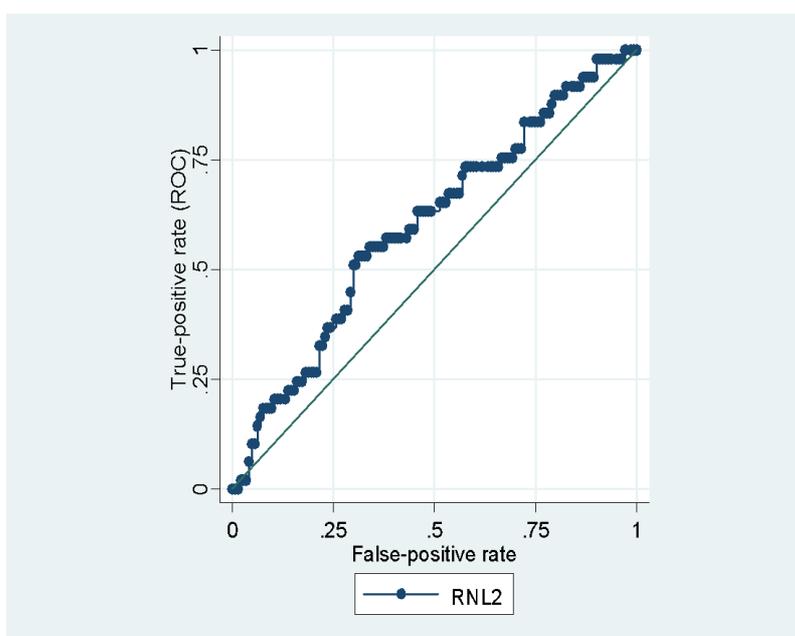
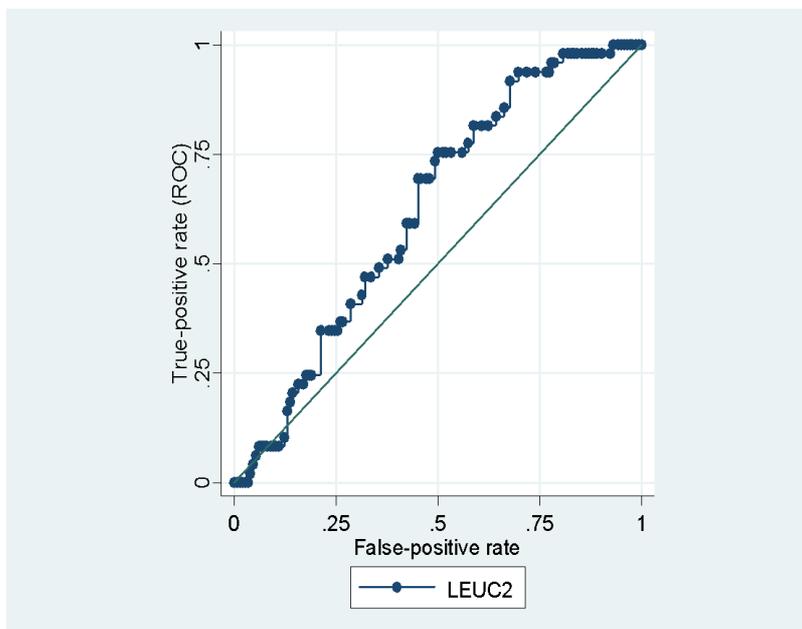
Nota: IH= internação hospitalar; ASG-PPP= Avaliação Subjetiva Global Produzida pelo Paciente; Hb= hemoglobina; RNL= razão neutrófilo-linfócito; RPL= razão plaqueta-linfócito; RLM= razão linfócito-monócito.

^aMedia (desvio padrão)/teste t de *Student*; ^bMediana (intervalo interquartil)/teste U de Mann-Whitney. Caracteres em negrito indicam diferença significativa (<0,050).



ASG-PPP: Ponto de corte ≥ 18
AUC: 0,649 (0,563-0,735)
p-valor: 0,043
Sensibilidade: 57,1%
Especificidade: 71,9%

Leucócito: Ponto de corte ≥ 9300
AUC: 0,622 (0,540-0,705)
p-valor: 0,042
Sensibilidade: 51,00%
Especificidade: 62,30%



RNL: Ponto de corte $\geq 5,8$
 AUC: 0,598 (0,506-0,691)
 p-valor: 0,047
 Sensibilidade: 51,02%
 Especificidade: 70,14%

Figura 1: Curvas ROC para definição do melhor ponto de corte da ASG-PPP, contagem de leucócitos e RNL relacionados ao óbito na Internação Hospitalar.

Nota: AUC= área sob a curva; ASG-PPP= Avaliação Subjetiva Global Produzida pelo Paciente; RNL= razão neutrófilo-linfócito.

Tabela 3: Regressão logística da associação entre os marcadores inflamatórios e o estado nutricional e a chance de óbito na Internação Hospitalar.

Variáveis	Bruta		Ajustada ^a	
	OR (95% CI)	P-valor	OR (95% CI)	P-valor
PS ≥ 3				
Não	1,00		1,00	
Sim	3,77 (1,77-8,02)	0,001	3,19 (1,44-7,06)	0,004
QT prévia				
Não	1,00			

Sim	0,28 (0,13-0,58)	0,001		
HAS				
Não	1,00			
Sim	1,86 (0,96-3,58)	0,065		
ASG-PPP ≥ 18 pts				
Não	1,00		1,00	
Sim	3,41 (1,74-6,68)	<0,001	2,01 (1,03-4,33)	0,049
Leucócito ≥ 9300 (mmL³)				
Não	1,00			
Sim	1,72 (0,90-3,31)	0,084		
RNL ≥ 5.8				
Não	1,00			
Sim	2,25 (1,16-4,38)	0,016		
PS ≥ 3 + ASG-PPP ≥ 18 pts				
Não	1,00		1,00	
Sim	3,22 (1,25-5,22)	<0,001	4,01 (1,79-8,96)	0,001

Nota: OR= odds ratio; IC= intervalo de confiança; PS= *performance status*; QT= quimioterapia; HAS= hipertensão arterial sistêmica; ASG-PPP= Avaliação Subjetiva Global Produzida pelo Paciente; RNL= razão neutrófilo-linfócito.

*modelo múltiplo com as variáveis de p-valor <0,200 na análise bruta. Ajustada adicionalmente para idade e tempo de diagnóstico.

Caracteres em negrito indicam diferença significativa (<0,050).

REFERÊNCIAS

- AAGAARD, T.; REEKIE, J.; JORGENSEN, M. et al. “Mortality and admission to intensive care units after febrile neutropenia in patients with cancer”, **Cancer Med**, v. 9, n. 9, pp. 3033-3042, May 2020.
- ABBOTT, J.; TELENI, L.; McKAVANAGH, D. et al., “Patient-Generated Subjective Global Assessment Short Form (PG-SGA SF) is a valid screening tool in chemotherapy outpatients”, **Support Care Cancer**, v. 19, n. 24, pp. 3883-3887, 2016.
- BOLAND, J.W.; ALLGAR, V.; BOLAND, E.G. et al. “Predictors and trajectory of performance status in patients with advanced cancer: A secondary data analysis of the international European Palliative Care Cancer Symptom Study”, **Palliat Med**, v. 33, n. 2, pp. 206-212, 2019.
- BRADSHAW, p.t.; CESPEDES FELICIANO, E.M.; PRADO, C.M. et al. Adipose Tissue Distribution and Survival Among Women with Nonmetastatic Breast Cancer”, **Obesity (Silver Spring)**, v. 27, n. 6, pp. 997-1004, 2019.
- CARVALHO, C.; SOUZA, D.S.; LOPES, J.R. et al. “Relationship between patient-generated subjective global assessment and survival in patients in palliative care”, **Ann Palliat Med**, v. 6, n. Suppl 1, pp. S4-S12, 2017.
- CAVALCANTE MARTINS, F.F.; de PINHO, N.B.; de CARVALHO PADILHA, P. et al. “Patient-generated subjective global assessment predicts cachexia and death in patients with head, neck and abdominal cancer: A retrospective longitudinal study”, **Clin Nutr ESPEN**, n.31, pp. 17-22, Jun 2019.
- aCONG, M.; ZHU, W.; FU, Z. et al. “Nutritional status and survival of 8247 cancer patients with or without diabetes mellitus—results from a prospective cohort study”, **Cancer Med**, v. 9, n. 20, pp. 7428-7439, 2020.
- bCONG, M.; SONG, C.; XU, H. et al. “Investigation on Nutrition Status and Clinical Outcome of Common Cancers (INSCOC) Group. The patient-generated subjective global assessment is a promising screening tool for cancer cachexia”, **BMJ Support Palliat Care**, Aug 21, 2020.
- CORDEIRO, A.J. de O; FORTES, R.C. “Estado nutricional e necessidade de intervenção nutricional em mulheres com câncer de mama em tratamento quimioterápico”, **Arq. Catarinen Med**, v. 44, n. 4, pp. 96-108, Out-Dez 2015.
- CUNHA, M. S.; WIEGERT, E.V.M.; CALIXTO-LIMA, L. et al. “Relationship of nutritional status and inflammation with survival in patients with advanced cancer in palliative care”, **Nutrition**, v. 51-52, pp. 98-103, 2018.
- De GROOT, L.M.; LEE, G.; ACKERIE, A. et al. “Malnutrition Screening and Assessment in the Cancer Care Ambulatory Setting: Mortality Predictability and Validity of the Patient-Generated Subjective Global Assessment Short form (PG-SGA SF) and the GLIM Criteria”, **Nutrients**, v. 12, n. 8, pp. 2287, 2020.

- ESCALA-GARCIA, M.; MORRA, A.; CANISIUS, S. et al. “Breast cancer risk factors and their effects on survival: a Mendelian randomisation study”, **BMC Med**, v.18, n. 1, pp. 327, Nov 17, 2020.
- FERLAY, J.; STRASSER, F.; ANKER, S.D. et al. “Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods”, **Int J Cancer**, v. 144, pp. 1941-1953, 2019.
- FRUCHTENICHT, A.V.; POZIOMYCK, A.K.; KABLE, G.B. et al. “Nutritional risk assessment in critically ill cancer patients: systematic review”, **Rev Bras Ter Intensiva**, v. 27, n. 3, pp. 274-283, Jul-Sep 2015.
- GONZALES, M.C; BORGES, L.R; SILVEIRA, D.H. et al. “Validação da versão em português da avaliação subjetiva global produzida pelo paciente”, **Rev Bras Nutr Clin**, v. 25, n. 2, pp. 102-108, 2010.
- HOSMER, D.W.; LEMESHOW, S. “Applied Logistic Regression”, **John Wiley & Sons**, New York, NY, 2 ed. 2000.
- HUI, D.; PAIVA, C.E.; DEL FABBORO, E.G. et al. “Prognostication in Advanced Cancer: Update and Directions for Future Research”, **Support Care Cancer**, v. 27, n. 6, pp. 1973-1984, 2019.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Consenso nacional de nutrição oncológica / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, **INCA**, Rio de Janeiro, 2. ed., p. 22, 2015a.
- JAGER-WITTENAAR, H.; OTTERY, F.D.; DE BATS, H. et al. “Diagnostic accuracy of PG-SGA SF, MUST and SNAQ in patients with head and neck cancer”, **Clin Nutr**, v. 35, pp. S103-S104, 2016.
- JANG, R.W.; CARAISCOS, V.B.; SWAMI, N. et al. “Simple prognostic model for patients with advanced cancer based on performance status”, **J Oncol Pract**, v. 10, n. 5, pp. e 335-341, 2014.
- LAOHAVINIJ, S.; PAUL, V.; MANEENIL, K. “Survival and Prognostic Factors of Metastatic Breast Cancer”, **J Med Assoc Thai**, v. 100, n. Suppl 1, pp. S16-26, 2017.
- LAURBERG, T.; ALSNER, J.; TRAMM, T. et al. “Impact of age, intrinsic subtype and local treatment on long-term local-regional recurrence and breast cancer mortality among low-risk breast cancer patients”, **Acta Oncol**, v. 56, n. 1, pp.59-67, 2017.
- LIMON-MIRO, A.T.; VALENCIA, M.E.; LOPEZ-TEROS, V. et al. “An individualized food-based nutrition intervention reduces visceral and total body fat while preserving skeletal muscle mass in breast cancer patients under antineoplastic treatment”, **Clin Nutr**, v. S0261-5614, n.21, pp.15-17, Jan 9, 2021.
- MENEZES, A.M.B.; SANTOS, I.S. “Curso de Epidemiologia Básica para Pneumologistas”, **J Pneumol**, v. 25, n. 6, pp. 21-326, 1999.

- MIYASHITA, H.; CRUZ, C.; MALAMUD, S. "Risk factors for skeletal-related events in patients with bone metastasis from breast cancer undergoing treatment with zoledronate", **Breast Cancer Res Treat**, v. 182, n. 2, pp. 381-388, Jul 2020.
- MOHAMMADI, S.; SULAIMAN, S.; KOON, P.B. et al. "Association of nutritional status with quality of life in breast cancer survivors", **Asian Pac J Cancer Prev**, v. 14, n. 12, pp. 7749-7755, 2013.
- OKEN, M. M.; CREECH, R. H.; TORMEY, D. C. et al. "Toxicity and Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group", **American Journal Clinical Oncology**, v.5, n.6, pp.649-655, Dec 1982.
- OTTERY, F.D. "Definition of standardized nutritional assessment and intervention pathways in oncology", **Nutrition**, v. 12, n. 1, pp. 15-19, 1996.
- PHUNG, M. T.; TIN TIN, S.; ELWOOD, J. M. "Prognostic models for breast cancer: a systematic review", **BMC Cancer**, v. 19, n. 1, P.30, 2019.
- RODRIGUES, C.S.; LACERDA, M.S; CHAVES, G.V. "Patient Generated Subjective Global Assessment as a prognosis tool in women with gynecologic cancer", **Nutrition**, v. 31, n. 11-12, pp. 1372-1378, Nov-Dec 2015.
- SANTOS, A.F.; RABELO JUNIOR, A.A.; CAMPOS, F.L.B. et al. "Scored patient-generated Subjective Global Assessment: Length of hospital stay and mortality in cancer patients. **Rev Nutr**, Campinas, v. 30, n. 5, pp. 545-553, Oct 2017.
- SBNPE, Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral; ABN, Associação Brasileira de Nutrologia. Projeto Diretrizes: Terapia Nutricional na Oncologia. **AMB e CFM**. 2011.
- SOUZA, V.F.; TIBEIRO, T.S.C.; MARQUES, R.A. et al. "SARC-CalF-assessed risk of sarcopenia and associated factors in cancer patients", **Nutr Hosp**, v.37, n. 6, pp. 1173-1178, 2020.
- VON GELDERN, P.; SALAS, C.; ALYAYAY, P. et al. "Nutritional assessment by subjective methods versus computed tomography to predict survival in oncology patients", **Nutrition**, n. 84, pp.111006, 2021.
- VIGANO, A.L.; DI TOMASSO, J.; KILGOUR, R.D. et al. "The abridge patient-generated subjective global assessment is a useful tool for early detection and characterization of cancer cachexia", **J Acad Nutr Diet**, v.114, n. 7, pp. 1088-1098, Jul 2014.
- WIEGERT, E.V.M.; de OLIVEIRA, L.C.; CALIXTO-KIMA, L. et al. "Cancer cachexia: Comparing diagnostic criteria in patients with incurable cancer", **Nutrition**, v. 79-80, p. 110945, Nov-Dec 2020.
- ZAMBONI, M.M.; SILVA JUNIOR, C.T. da; BARETTA, R. et al. "Fatores prognósticos para a sobrevida dos pacientes com derrame pleural maligno", **Pulmão**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 1, pp. 43-52, 2016.

8. CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estado nutricional avaliado pela ASG-PPP e a capacidade funcional em mulheres com câncer de mama foram considerados fatores associados ao óbito na IH, cuja avaliação simultânea pode representar ferramenta prognóstica adequada para esse contexto e grupo de pacientes. Além dos reconhecidos fatores prognósticos como grau histológico e estadiamento tumoral em nossos pacientes, a RNL foi considerada um indicador de sobrevida global útil nesse grupo estudado.

Os achados do presente estudo indicaram o poder prognóstico dos biomarcadores analisados, possibilitou avaliar a utilidade prática para esta população específica, facilitando uma futura aplicação neste serviço, porém é necessária a confirmação por futuros estudos multicêntricos, além da validação dos pontos de corte.

O tratamento oncológico em mulheres com câncer de mama pode trazer sequelas físicas e nutricionais, em qualquer fase desse processo. No presente estudo, ao avaliar as pacientes antes do início do tratamento, muitas já apresentavam alterações importantes em seus exames laboratoriais, ratificando a importância do acompanhamento nutricional em todo o processo do tratamento dessa população, reforçado nos resultados apresentados durante a internação das mesmas.

Embora um crescente número de pesquisas tenha corroborado para o aprimoramento da ciência em torno da precisão de fatores e modelos prognósticos, estudos que demonstrem a utilidade clínica, na previsão da ocorrência de desfechos clínicos desfavoráveis, em pacientes com câncer de mama carecem de ser realizados.

9. REFERÊNCIAS

ABBOTT, J.; TELENI, L.; McKAVANAGH, D. et al., “Patient-Generated Subjective Global Assessment Short Form (PG-SGA SF) is a valid screening tool in chemotherapy outpatients”, **Support Care Cancer**, v. 19, n. 24, pp. 3883-3887, 2016.

AKRAM, M; IQBAL, M.; DANİYAL, M et al., “Awareness and current knowledge of breast cancer”, **Biol Res**, v. 50, n. 1, pp. 33, 2017.

ALLEMANI, C.; MATSUDA, T.; Di CARLO, V. et al., “Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries”, **Lancet**, v. 391, n. 10125, pp. 1023-1075, 2018.

- AL MURRI, A.M. et al. "Evaluation of an inflammation-based prognostic score (GPS) in patients with metastatic breast cancer", **Br J Cancer**, v. 94, n. 2, pp. 227-230, 2006.
- American Joint Committee on Cancer, "AJCC Cancer Staging Manual – Eight Edition. Chicago-II", **Springer**, pp. 983, 2017.
- ANDÒ, S.; GELSOMINO, L.; PANZA, S. et al., "Obesity, Leptin and Breast Cancer: Epidemiological Evidence and Proposed Mechanisms", **Cancers (Basel)**, v. 11, n. 1, pp. 62, Jan 2019.
- ANJOS, J. C. dos; ALAYALA, A.; HÖFELMANN, D.A. et al., "Fatores associados ao câncer de mama em mulheres de uma cidade do Sul do Brasil: estudo caso-controle", **Cad Saúde Colet**, v. 20, n. 3, pp. 341-350, 2012.
- APOSTOLOU, P.; FOSTIRA, F. "Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes", **Bio Med Res Int**, v. 2013, pp. e 747318, 2013.
- ARRIBAS, L.; HURTÓS, L.; MILÀ, R. et al., "Factores pronóstico de desnutrición a partir de la valoración global subjetiva generada por el paciente (VGS-GP) en pacientes con cáncer de cabeza y cuello", **Nutr Hosp**, v. 28, n. 1, pp.155-163, Feb 2013.
- ATOUM, M.F.; ALZOUGHLOOL, F.; AL-HOURANI, H. et al., "Linkage between Obesity Leptin and Breast Cancer", **Breast Cancer (Auckl)**, v. 10, n.14, Jan 2020.
- AZAB, B.; SHAH, N.; RADBEL, J. et al. "Pretreatment neutrophil/lymphocyte ratio is superior to platelet/lymphocyte ratio as a predictor of long-term mortality in breast cancer patients", **Med Oncol (Northwood, London, England)**, v.30, n. 1, pp.432, Mar 2013.
- BALAJI, K.; SUBRAMANIAN, B.; YADAY, P. et al., "Radiation therapy for breast cancer: Literature review", **Med Dosim**, v. 41, pp. 253-257, 2016.
- BLOWS, F.M.; DRIVER, K.E.; SCHIMIDT, M.K. et al., "Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies", **PLoS Med**, v.7, pp. e 1000279, 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. "Rastreamento". (Série A: Normas e Manuais Técnicos) **Cadernos de Atenção Primária**, n. 29, Brasília, DF, 2010.
- BRASIL, Ministério da Saúde. "As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama" **MS PORTARIA CONJUNTA Nº 04 DE 23 DE JANEIRO DE 2018**, Brasília, DF, 2018.
- BRAY, F.; FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I. et al. "Global Cancer Statistics 2018: Globocan Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries: Global Cancer Statistics 2018", **CA Cancer J Clin**, v. 68, n. 6, pp. 394-424, 2018.

- CHO, U.; PARK, H.S.; IM, S.Y. et al. “Prognostic value of systemic inflammatory markers and development of a nomogram in breast cancer”, **PLoS One**, v. 13, n. 7, pp. e 0200936, 2018.
- CLARKE, M.; COLLINS, R.; DARBY, S. et al. “Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15- year survival: an overview of the randomised trials”, **Lancet**, v. 366, n. 9503, pp. 2087, 2005.
- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde (CNITS). “Diretrizes para Detecção Precoce do Câncer de Mama”. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatorio_DDT_CancerMama_final.pdf. Acesso em 20/07/2020.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, “Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant metaanalysis of the worldwide epidemiological evidence”, **Lancet**, v. 394, pp. 1159-1168, 2019.
- COLLING, C.; DUVAL, P.A.; SILVEIRA, D.H. “Pacientes Submetidos à Quimioterapia: Avaliação Nutricional Prévia”, **Rev Bras Cancerol**, v. 58, n. 4, pp. 611-617, 2012.
- CONG, R.; KONG, F.; MA, J. et al. “Combination of preoperative neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and monocyte-lymphocyte ratio: a superior prognostic factor of endometrial cancer”, **BMC Cancer**, v. 20, n. 1, pp. 464, 2020.
- CORDEIRO, A.J. de O; FORTES, R.C. “Estado nutricional e necessidade de intervenção nutricional em mulheres com câncer de mama em tratamento quimioterápico”, **Arq Catarinen Med**, v. 44, n. 4, pp. 96-108, Out-Dez 2015.
- CROZIER, J.E.; McMILLIAN, D.C.; McARDLE, C.S. et al. “Tumor size is associated with inflammatory response but not survival in patients with primary operable colorectal cancer”, **J Gastroenterol Hepatol**, v. 22, n. 12, pp. 2288-2291, 2007.
- CSERNI, G.; CHEMIELIK, E.; CSERNI, B. et al. “The new TNM-based staging of breast cancer”, **Virchows Arch**, v. 472, n. 5, pp. 697-703, 2018.
- CULLINANE C.; CREA VIN, B.; O'LEARY, D.P. et al. “Can the Neutrophil to Lymphocyte Ratio Predict Complete Pathologic Response to Neoadjuvant Breast Cancer Treatment? A Systematic Review and Meta-analysis”, **Clin Breast Cancer**, v.20, n. 6, pp. 675-681, May 2020.
- CUNHA, M. S.; WIEGERT, E.V.M.; CALIXTO-LIMA, L. et al. “Relationship of nutritional status and inflammation with survival in patients with advanced cancer in palliative care”, **Nutrition**, v. 51-52, pp. 98-103, 2018.
- De GIORGI, U.; MEGO, M.; SCARPI, E. et al. “Association between circulating tumor cells and peripheral blood monocytes in metastatic breast cancer”, **Ther. Adv. Med. Oncol**, v.11, n. 1758835919866065, Aug 2019.

- DeNARDO, D.G.; ANDREU, P.; COUSSENS, L.M. et al. "Interactions between lymphocytes and myeloid cells regulate pro- versus anti-tumor immunity", **Cancer Metastasis Rev**, v. 29, n. 2, pp. 309-316, Jun 2010.
- De SANTIS, G.C. "Anemia: definição, epidemiologia, fisiopatologia, classificação e tratamento", **Medicina (Ribeirão Preto. Online)**, v. 52, n. 3, pp. 239-51, 2019.
- DETSKY, A.S.; McLAUGHLIN, J.R.; BAKER, J.P. et al. "What is subjective global assessment of nutritional status?", **JPEN J Parenter Enteral Nutr**, v. 11, n. 1, pp. 8-13, Jan-Feb 1987.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). "Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials", **Lancet**, v. 379, n. 9814, pp. 423-444, Fev 2012.
- ELSTON, C.W.; ELLIS, I.O. "Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-u", **Histopathology**, v. 19, pp. 403-410, 1991.
- ELYASINIA, F.; KERAMATI, M.R.; AHMADI, F. et al. "Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Different Stages of Breast Cancer", **Acta Med Iran**, v. S.1, pp. 228-232, May 2017.
- ETHIER, J.L.; DESAUTELS, D.; TEMPLETON, A. et al. "Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis", **Breast Cancer Res**, v. 19, n. 1, p. 2, Jan 2017.
- EVANS, W.J.; MORLEY, J.E.; ARGILÉS, J. et al. "Cachexia: a new definition", **Clin Nutr**, v. 27, pp.793-799, 2008.
- FEARON, K.; STRASSER, F.; ANKER, S.D. et al. "Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus", **Lancet Oncol**, v. 12, n. 5, pp. 489-495, 2011.
- FERLAY, J.; STRASSER, F.; ANKER, S.D. et al. "Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods", **Int. J. Cancer**, v. 144, pp. 1941-1953, 2019.
- FERREIRA, D.; GUIMARAES, T.G.; MARCADENTI, A. et al. "Aceitação de dietas hospitalares e estado nutricional entre pacientes com câncer", **Einstein**, São Paulo, v. 11, n. 1, pp. 41-46, Mar 2013.
- FIOLET, T.; SROUR, B.; SELLEM, L. et al. "Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Santé prospective cohort", **BMJ**, v. 360, n. k322, 2018.
- FRIEDENREICH, C.M.; NEILSON, H.K.; O'REILLY R. et al. "Effects of a high vs moderate volume of aerobic exercise on adiposity outcomes in postmenopausal women: a randomized clinical trial", **JAMA Oncol.**, v. 1, n. 6, pp.766-776, 2015.

- FRUCHTENICHT, A.V.G.; POZIOMYCK A.K.; REIS A.M.D. et al. "Inflammatory and nutritional statuses of patients submitted to resection of gastrointestinal tumors", **Rev. Col. Bras. Cir**, Rio de Janeiro, v. 45, n. 2, pp. e 1614, 2018.
- FURRUKH, M.; QURESHI, A. "Treatment of Breast Cancer; Review and Updates", **J Ayub Med Coll Abbottabad**, v. 30, n. 2, pp. 264-274, Apr-Jun 2018.
- GENG, S.K.; FU, S.M.; FU, Y.P. et al. "Neutrophil to lymphocyte ratio is a prognostic factor for disease free survival in patients with breast cancer underwent curative resection", **Medicine (Baltimore)**, v. 97, n. 35, pp. e 11898, Aug 2018.
- GEORGE, S.M.; BALLARD-BARBASH, R.; SHIKANY, J.M. et al. "Better postdiagnosis diet quality is associated with reduced risk of death among postmenopausal women with invasive breast cancer in the Women's Health Initiative", **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 23, n. 4, pp. 575-583, 2014.
- GIULIANO, A.E.; CONNOLLY, J.L.; EDGE, S.B. et al. "Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual [published correction appears in CA Cancer J Clin]", **CA Cancer J Clin**, v. 67, n. 4, pp. 290-303, Jul 2017.
- GOLDHIRSCH, A.; WOOD, W.C.; GELBER, R.D. et al. "Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer", **Ann. Oncol**, v. 18, pp. 1133-1144, 2007.
- GONZALES, M.C; BORGES, L.R; SILVEIRA, D.H. et al. "Validação da versão em português da avaliação subjetiva global produzida pelo paciente", **Rev Bras Nutr Clin**, v. 25, n. 2, pp. 102-108, 2010.
- GREENE, J.; HENNESSY, B. "The role of anthracyclines in the treatment of early breast cancer", **J Oncol Pharm Pract**, v. 21, n. 3, pp. 201-212, 2015.
- GROTTO, H. Z. W. "O hemograma: importância para a interpretação da biópsi", **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**, São Paulo, v. 31, n. 3, pp. 178-182, 2009.
- HARRIS, L.; FRITSCH, H.; MENNEL, R. et al. "American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer", **J Clin Oncol**, v. 25, n. 33, pp. 5287-5312, Nov 20, 2007.
- HORTOBAGYI, G.N.; EDGE, S.B.; GIULIANO, A. "New and Important Changes in the TNM Staging System for Breast Cancer", **Am Soc Clin Oncol Educ Book**, v. 38, pp. 457-467, May 2018.
- HUI, D. "Prognostication of Survival in Patients with Advanced Cancer: Predicting the Unpredictable? Cancer Control: **Journal of the Moffitt Cancer Center**, v. 22, n. 4, pp. 489-497, Oct 2015.
- HUSZNO, J.; KOLOSZA, Z.; MROCHEM-KWARCIAK, J. et al. "Prognostic Value of the Neutrophil-Lymphocyte, Platelet-Lymphocyte, and Monocyte-Lymphocyte Ratios in

Male Breast Cancer Patients [published online ahead of print], **Oncology**, v. 98, n. 7, pp. 487-492, Apr 2020.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. TNT: classificação de tumores malignos. Tradução Ana Lúcia Amaral Eisenberg. **INCA**, Rio de Janeiro, 6ª ed, p 137-148, 2004.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama no Brasil. **INCA**, Rio de Janeiro, 168p, 2015.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Consenso nacional de nutrição oncológica / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, **INCA**, Rio de Janeiro, 2. ed., p. 22, 2015a.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Tratamento para o câncer de mama. **INCA**, Rio de Janeiro, 2018. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/controlado-cancer-de-mama/acoes-de-controlado/tratamento>

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil / Coordenação de Prevenção e Vigilância. **INCA**, Rio de Janeiro, 122p, 2019.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. A situação do câncer de mama no Brasil: síntese de dados dos sistemas de informação. **INCA**, Rio de Janeiro, pp. 34-36, 2019a.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. **INCA**, Rio de Janeiro, 6. ed., pp. 23, 2020.

IQBAL, J.; GINSBURG, O.; ROCHON, P.A. et al. "Differences in breast cancer stage at diagnosis and cancer-specific survival by race and ethnicity in the United States", **JAMA**, v. 313, pp.165-173, 2015.

IYENGAR, N.M.; HUDIS, C.A.; DANNENBERG, A.J. "Obesity and Inflammation: New Insights into Breast Cancer Development and Progression", **ASCO. Meeting**, v. 33, p. 46-51, 2013.

JAGER-WITTENAAR, H.; OTTERY, F.D.; DE BATS, H. et al. "Diagnostic accuracy of PG-SGA SF, MUST and SNAQ in patients with head and neck cancer", **Clin Nutr**, v. 35, pp. S103–S104, 2016.

JANG, R.W.; CARAISCOS, V.B.; SWAMI, N. et al. "Simple prognostic model for patients with advanced cancer based on performance status", **J Oncol Pract**, v. 10, n. 5, pp. e 335-341, 2014.

KAO, S.C.H.; PAYLAKIS, N.; HARVIE, R. et al. "High blood neutrophil-to-lymphocyte ratio is an indicator of poor prognosis in malignant mesothelioma patients undergoing systemic therapy", **Clin Cancer Res**, v. 16, n. 23, pp. 5805-5813, 2010.

- KOH, Y.W., CHOI, J.H.; AHN, M.S. et al. “Baseline neutrophil-lymphocyte ratio is associated with baseline and subsequent presence of brain metastases in advanced non-small-cell lung cancer”, **Sci Rep**, v. 6, pp. 38585, 2016.
- KUMARASAMY, C.; SABARIMURUGAN, S.; MADURANTAKAM, R.M. et al. “Prognostic significance of blood inflammatory biomarkers NLR, PLR, and LMR in cancer-A protocol for systematic review and meta-analysis”, **Medicine (Baltimore)**, v. 98, n. 24, e14834, 2019.
- KYU, H.; BACHMAN, V.F.; ALEXANDER, L.T. et al. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013”, **BMJ**, v. 354, i 3857, Aug 2016.
- LAKHANI, S.R.; ELLIS, I.O.; SCHNITT, S. et al. WHO Classification of Tumours of Breast. Geneva: International Agency for Research on Cancer. **IARC**, v. 4, 236p, 2012.
- LAOHAVINIJ, S.; PAUL, V.; MANEENIL, K. “Survival and Prognostic Factors of Metastatic Breast Cancer”, **J Med Assoc Thai**, v. 100, n. Suppl 1, pp. S16-26, 2017.
- LIMON-MIRO, A.T.; VALENCIA, M.E.; LOPEZ-TEROS, V. et al. “An individualized food-based nutrition intervention reduces visceral and total body fat while preserving skeletal muscle mass in breast cancer patients under antineoplastic treatment”, **Clin Nutr**, v. S0261-5614, n.21, pp.15-17, Jan 9, 2021.
- LIS, C.G.; GUPTA, D.; LAMMERSFELD, C.A. et al. “Role of nutritional status in predicting quality of life outcomes in cancer – a systematic review of the epidemiological literature”, **Nutr. J**, v. 11, pp. 27, 2016.
- LIU, Y.; NGUYEN, N.; COLDITZ, G.A. “Links between alcohol consumption and breast cancer: a look at the evidence”, **Womens Health (Lond)**, v. 11, n. 1, pp. 65-77, 2015.
- LUNDGREN, C.; BENDAHL, P.O.; BORG, A. et al. “Agreement between molecular subtyping and surrogate subtype classification: a contemporary population-based study of ER-positive/HER2-negative primary breast cancer”, **Breast Cancer Res Treat**, v.178, n. 2, pp. 459-467, 2019.
- MARÍN HERNÁNDEZ, C.; et al. “Usefulness of lymphocyte-to-monocyte, neutrophil-to-monocyte and neutrophil-to-lymphocyte ratios as prognostic markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy”, **Clin Transl Oncol**, v. 20, n. 4, pp. 476-483, Apr 2018.
- McCART REED, A.E.; KALITA-DE CROFT, P.; KUTASOVIC, J.R. et al. “Recent advances in breast cancer research impacting clinical diagnostic practice”, **J Pathol**, v. 247, n. 5, pp. 552-562, 2019.
- McDONALD, E.S.; CLARK, A.S.; TCHOU, J. et al. “Clinical Diagnosis and Management of Breast Cancer”, **J Nucl Med**, v. 57, n. Suppl 1, pp. 9S 16S, 2016.

- McMILLAN, D.C.; CROZIER, J.E; CANNA, K. et al. "Evaluation of an inflammation-based prognostic score (GPS) in patients undergoing resection for colon and rectal cancer", **Int J Color Dis**, v. 22, n. 8, pp. 881-886, 2007.
- McMILLAN, D.C. "An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer", **Proc Nutr Soc**, v. 67, n. 3, pp. 257-262, 2008.
- McMILLAN, D.C. "Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer", **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 12, n. 3, pp. 223-226, 2009.
- McMILLAN, D.C. "The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer", **Cancer Treat. Rev**, v. 39, pp. 534-540, 2013.
- MOHAMMADI, S.; SULAIMAN, S.; KOON, P.B. et al. "Association of nutritional status with quality of life in breast cancer survivors", **Asian Pac J Cancer Prev**, v. 14, n. 12, pp. 7749-7755, 2013.
- MOURARIA, G.G.; MATTE, S.R.F.; HANASILO, C.H et al. "Prognostic factors in patients with breast cancer metastasis in the femur treated surgically", **Medical Express (online)**, São Paulo, v. 1, n. 5, pp. 221-226, Oct 2014.
- MUTEBI, M. et al. "Breast cancer treatment: A phased approach to implementation", **Cancer**, v. 126, n. Suppl 10, pp. 2365-2378, 2020
- National Comprehensive Cancer Network. **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer**. Version 3, n.10, Nov 2017.
- National Comprehensive Cancer Network. **NCCN Guidelines Breast Cancer Screening and Diagnosis**. Version 2, n.18, pp. 40, May 2018.
- OKEN, M.M.; CREECH, R.H.; TORNEY, D.C. et al. "Toxicity and Response Criteria of The Eastern Cooperative Oncology Group", **Am J Clin Oncol**, v. 5, pp. 649-655, 1982.
- OLVER, I.N. "Prevention of breast cancer", **Med J Aust**, v. 205, n.10, pp. 475-479, 2016.
- ONG, H.S.; GOKAVARAPU, S.; WANG, L.Z. et al. "Low Pretreatment Lymphocyte-Monocyte Ratio and High Platelet-Lymphocyte Ratio Indicate Poor Cancer Outcome in Early Tongue Cancer", **J Oral Maxillofac Surg**, v. 75, n. 8, pp. 1762-1774, Aug 2017.
- OTTERY, F.D. "Definition of standardized nutritional assessment and intervention pathways in oncology", **Nutrition**, v. 12, n. 1, pp. 15-19, 1996.
- PEREIRA, E.E.B.; SANTOS, N.B. dos; SARGES, E. do S.N.F. Avaliação da capacidade funcional do paciente oncogeriatrico hospitalizado. **Rev Pan-Amaz Saude**, Ananindeua, v. 5, n. 4, pp. 37-44, Dez 2014.
- PINATO, D.J.; STEBBING, J. ISHIZUKA, M. et al. "A novel and validated prognostic index in hepatocellular carcinoma: the inflammation based index (IBI)", **J Hepatol**, v. 57, n. 5, pp. 1013-1020, Nov 2012.

- PINOTTI, M.; CARDOSO, E.B.; BORATTO, M.G. et al. “Programa integrado de controle do câncer mamário: experiências do sistema único de saúde na região leste da cidade de São Paulo”, **Rev. Bras. de Mastologia**, v. 23, n. 1, pp.19-21, 2013.
- RASTOGI, P.; ANDERSON, S.J.; BEAR H.D. et al. “Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27”, **J Clin Oncol**, v. 26, pp.778, 2008.
- SANTOS, A.L.B. dos.; CASTRO MARINHO, R. de; LIMA, P.N.M. de, et al. “Avaliação nutricional subjetiva proposta pelo paciente versus outros métodos de avaliação do estado nutricional em pacientes oncológicos”, **Rev Bras Nutr Clin**, v. 27, n. 4, pp. 243-249, 2012.
- SANTOS, A.F.; RABELO JUNIOR, A.A.; CAMPOS, F.L.B. et al. “Scored patient-generated Subjective Global Assessment: Length of hospital stay and mortality in cancer patients. **Rev. Nutr**, Campinas, v. 30, n. 5, pp. 545-553, Oct 2017.
- SBNPE, Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral; ABN, Associação Brasileira de Nutrologia. Projeto Diretrizes: Terapia Nutricional na Oncologia. **AMB e CFM**. 2011.
- SEGURA, A.; PARDO, J.; JARA, C. et al. “An epidemiological evaluation of the prevalence of malnutrition in Spanish patients with locally advanced or metastatic cancer”, **Clin Nutr**, v. 24, pp. 801-814, 2005.
- SYNGLETARY, E.S. “Rating the risk factors for breast cancer”, **Ann. Surg**, v. 237, n. 4, pp. 474-482, Apr 2003.
- SHARMA, R.; HOOK, J.; KUMAR, M. et al. “Evaluation of an inflammation-based prognostic score in patients with advanced ovarian cancer”, **Eur J Cancer**, v. 44, n. 2, pp. 251-256, 2008.
- SHEA, E.K.; KOH, V.C.Y.; TAN, P.H. “Invasive breast cancer: Current perspectives and emerging views”, **Pathol Int**, v. 70, n. 5, pp. 242 252, 2020.
- SHIM, H., CHEONG, J.H.; LEE, K.Y. et al. “Perioperative nutritional status changes in gastrointestinal cancer patients”, **Yonsei Med J**, v. 54, n. 6, pp. 1370-1376, Nov 2013.
- SULEIMAN, N.N.; NASCIMENTO, S.; BOTELHO, J.M.S. et al. “Panorama do câncer de mama em mulheres no norte do Tocantins – Brasil”, **Rev. Col. Bras. Cir**, Rio de Janeiro, v. 44, n. 4, p. 316-322, Aug 2017.
- SUN, Y.S.; ZHAO, Z.; YANG, Z.N. et al. “Factors and Preventions of Breast Cancer”, **Int J Biol Sci**, v. 13, n. 11, pp. 1387-1397, Nov 1, 2017.
- TAN, C.S.; READ, J.A.; PHAN, V.H. et al. “The relationship between nutritional status, inflammatory markers and survival in patients with advanced cancer: a prospective cohort stud”. **Support Care Cancer**, v. 23, n. 2, pp. 385-391, Feb 2015.

- TANG, Y.; WANG, Y. KIANI, M.F. et al. "Classification, Treatment Strategy, and Associated Drug Resistance in Breast Cancer", **Clin Breast Cancer**, v. 16, n. 5, pp. 335-343, 2016.
- TAVARES, T., GONÇALVES, E. "Vital prognosis in advanced cancer patients: a systematic literature review", **Acta Med Port**, v. 26, pp. 433-444, 2013.
- TIRADA, N.; AUJERO, M.; KHORJEKAR, G. et al. "Breast Cancer Tissue Markers, Genomic Profiling, and Other Prognostic Factors: A Primer for Radiologists", **Radiographics**. V. 38, n. 7, pp. 1902-1920, Nov-Dec 2018.
- TOLEDO, E.; SALAS-SALVADÓ, J.; DONAT-VARGAS, C. et al. "Mediterranean diet and invasive breast cancer risk among women at high cardiovascular risk in the PREDIMED trial: a randomized clinical trial", **JAMA Intern Med**, v. 175, n. 11, pp. 1752-1760, 2015.
- TOBIAS, D.K.; CHEN, M.; MANSON, J.E. et al. "Effect of low-fat diet interventions versus other diet interventions on long-term weight change in adults: a systematic review and meta-analysis", **Lancet Diabetes Endocrinol**, v. 3, n.12, pp. 968-979, 2015.
- TSANG, J.Y.S.; TSE, G.M. "Classification of Breast Cancer", **Adv Anat Pathol**, v. 27, n. 1, pp.27-35, Jan 2020.
- VIGANO, A.L.; DI TOMASSO, J.; KILGOUR, R.D. et al. "The abridge patient-generated subjective global assessment is a useful tool for early detection and characterization of cancer cachexia", **J Acad Nutr Diet**, v.114, n. 7, pp. 1088-1098, Jul 2014.
- XIE, X.; LUO, K.J.; HU, Y. et al. "Prognostic value of preoperative platelet-lymphocyte and neutrophil-lymphocyte ratio in patients undergoing surgery for esophageal squamous cell cancer", **Dis Esophagus**, v. 29, n. 1, pp. 79-85, Jan 2016.
- YEO, S.K.; GUAN, J.L. "Breast Cancer: Multiple Subtypes within a Tumor?", **Trends Cancer**, v. 3, n. 11, pp. 753-760, 2017.
- WAKS, A.G.; WINER, E.P. "Breast Cancer Treatment", **JAMA**, v. 321, n. 3, p. 316, Jan 2019.
- WANG, Y.; LIU J.F. "A retrospective study on the prognostic value of preoperative neutrophil/lymphocyte ratio in patients with primary small-cell carcinoma of the esophagus", **Onco Targets Ther**, v. 10, pp. 2453-2459, 2017.
- WINTERS, S.; MARTIN, C.; MURPHY, D. et al. "Breast Cancer epidemiology, prevention, and screening", **Prog Mol Biol Transl Sci**, v.151, pp. 1-32, 2017.
- WOLTERS, R.; REGIERER, A.C.; SCHWENTNER, L. et al. "A comparison of international breast cancer guidelines - do the national guidelines differ in treatment recommendations?", **Eur J Cancer**, v. 48, n. 1, pp.1-11, Jan 2012.
- World Health Organization. WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all. **World Health Organization**. 160p., 2020.

ZAMBONI, M.M.; SILVA JUNIOR, C.T. da; BARETTA, R. et al. “Fatores prognósticos para a sobrevida dos pacientes com derrame pleural maligno”, **Pulmão**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 1, pp. 43-52, 2016.

ZANCHIN, F.C.; SIVIERO, J. SANTOS, J.S. dos, et al. “Estado nutricional e consumo alimentar de mulheres com câncer de mama atendidas em um serviço de mastologia no interior do Rio Grande do Sul, Brasil”, **Rev HCPA**, v. 31, n. 3, pp 336-344, 2011.

ZHANG, W.; SHEN, Y.; HUANG, H. et al. “A Rosetta Stone for Breast Cancer: Prognostic Value and Dynamic Regulation of Neutrophil in Tumor Microenvironment”, **Front Immunol**, n.11, p.1779, Aug 7, 2020.

10. ANEXOS

ANEXO A- Termo de consentimento livre e esclarecido.



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Avaliação do estado nutricional de mulheres com câncer de mama hospitalizadas a partir da avaliação subjetiva global produzida pelo paciente.

Você está sendo convidada a participar de uma pesquisa que está sendo realizada pela nutricionista do Hospital do Câncer III (INCA III) para verificar o estado nutricional das pacientes com câncer de mama hospitalizadas. Para que você possa decidir se quer participar ou não, precisa conhecer os benefícios, os riscos e as consequências pela sua participação.

Este documento é chamado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e tem esse nome porque você só deve aceitar participar desta pesquisa depois de ter lido e entendido este documento. Leia as informações com atenção e converse com o pesquisador responsável e com a equipe da pesquisa sobre quaisquer dúvidas que você tenha. Caso haja alguma palavra ou frase que você não entenda, converse com a pessoa responsável por obter este consentimento, para maiores esclarecimentos. Converse com os seus familiares, amigos e com a equipe médica antes de tomar uma decisão. Se você tiver dúvidas depois de ler estas informações, entre em contato com o pesquisador responsável.

Após receber todas as informações, e todas as dúvidas forem esclarecidas, você poderá fornecer seu consentimento por escrito, caso queira participar.

PROPÓSITO DA PESQUISA

A identificação de pacientes com câncer hospitalizados que estão em risco de desenvolver desnutrição é necessária para o estabelecimento de intervenção nutricional no momento adequado, prevenindo o aumento da desnutrição, diminuindo os sintomas e melhorando a qualidade de vida.

A pesquisa tem como objetivo avaliar o estado nutricional, de mulheres com câncer de mama, hospitalizadas por intercorrências clínicas no INCA III, através de

Rubrica do participante ou
representante legal

Rubrica do investigador
responsável



um questionário chamado Avaliação Subjetiva Global Produzida Pelo Paciente (ASG-PPP).

PROCEDIMENTOS DA PESQUISA

Será realizada uma avaliação nutricional utilizada na rotina da Seção de Nutrição, em até 48 horas da internação hospitalar, através de um questionário chamado Avaliação Subjetiva Global Produzida Pelo Paciente, com perguntas sobre o histórico de peso, alimentação, sintomas relacionados à doença ou tratamento, atividades físicas diárias e exame físico. Caso o próprio paciente não tenha condições clínicas de responder, poderá ser feito com o acompanhante responsável.

Se você concordar, os pesquisadores responsáveis por esta pesquisa utilizarão dados obtidos com esta avaliação e consultarão dados sociodemográficos e clínicos que se encontram no seu prontuário, como por exemplo, a idade, a presença de hipertensão arterial, doença cardiovascular ou diabetes *mellitus*, diagnóstico, estadiamento e características do tumor, não sendo necessários retornos adicionais ao hospital.

BENEFÍCIOS

Você não será remunerado por sua participação e esta pesquisa poderá não oferecer benefícios diretos a você. Se você concordar com o uso de suas informações e/ou do material do modo descrito acima, é necessário esclarecer que você não terá quaisquer benefícios ou direitos financeiros sobre eventuais resultados decorrentes desta pesquisa.

O benefício principal da sua participação é possibilitar que no futuro, com os resultados alcançados com esta pesquisa, o diagnóstico e o tratamento para esse tipo de câncer beneficiem outros pacientes.

RISCOS

A participação no estudo não oferece nenhum risco físico, uma vez que não será realizado nenhum tipo de procedimento ou intervenção. Todas as informações

Rubrica do participante ou
representante legal

Rubrica do investigador
responsável



coletadas para a pesquisa fazem parte dos atendimentos rotineiramente realizados na Instituição.

CUSTOS

Não haverá qualquer tipo de custo para a participação na pesquisa.

CONFIDENCIALIDADE

Se você optar por participar desta pesquisa, as informações sobre a sua saúde e seus dados pessoais serão mantidas de maneira confidencial e sigilosa. Seus dados somente serão utilizados depois de anonimizados (ou seja, sem sua identificação). Apenas os pesquisadores autorizados terão acesso aos dados individuais, resultados do questionário, bem como às informações do seu registro médico. Mesmo que estes dados sejam utilizados para propósitos de divulgação e/ou publicação científica, sua identidade permanecerá em segredo.

TRATAMENTO MÉDICO EM CASO DE DANOS

Todo e qualquer dano decorrente do desenvolvimento desta pesquisa, e que necessite de atendimento médico, ficará a cargo da instituição. Seu tratamento e acompanhamento médico independem de sua participação nesta pesquisa.

BASES DA PARTICIPAÇÃO

A sua participação é voluntária e a recusa em autorizar a sua participação não acarretará quaisquer penalidades ou perda de benefícios aos quais você tem direito, ou mudança no seu tratamento e acompanhamento médico nesta Instituição. Você poderá retirar seu consentimento a qualquer momento sem qualquer prejuízo. Em caso de você decidir interromper sua participação na pesquisa, a equipe de pesquisadores deve ser comunicada.

Rubrica do participante ou
representante legal

Rubrica do investigador
responsável



GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS

A pessoa responsável pela obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido lhe explicou claramente o conteúdo destas informações e se colocou à disposição para responder às suas perguntas sempre que tiver novas dúvidas. Você terá garantia de acesso, em qualquer etapa da pesquisa, sobre qualquer esclarecimento de eventuais dúvidas e inclusive para tomar conhecimento dos resultados desta pesquisa. Neste caso, por favor, ligue para nutricionista Rachel Souza Thompson Motta no telefone (021) 3207-3811 de 8:00 às 15:00 h. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do INCA, que está formado por profissionais de diferentes áreas, que revisam os projetos de pesquisa que envolvem seres humanos, para garantir os direitos, a segurança e o bem-estar de todas as pessoas que se voluntariam à participar destes. Se tiver perguntas sobre seus direitos como participante de pesquisa, você pode entrar em contato com o CEP do INCA na Rua do Resende N°128, Sala 203, de segunda a sexta de 9:00 às 17:00 h, nos telefones (21) 3207-4550 ou 3207-4556, ou também pelo e-mail: cep@inca.gov.br.

Este termo está sendo elaborado em duas vias, sendo que uma via ficará com você e outra será arquivada com os pesquisadores responsáveis.

CONSENTIMENTO

Li as informações acima e entendi o propósito da solicitação de permissão para o uso das informações contidas no meu registro médico durante o atendimento nesse hospital. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas foram respondidas.

Ficaram claros para mim quais são procedimentos a serem realizados, riscos e a garantia de esclarecimentos permanentes.

Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso aos dados e de esclarecer minhas dúvidas a qualquer tempo.

Entendo que meu nome não será publicado e toda tentativa será feita para assegurar o meu anonimato.

Rubrica do participante ou
representante legal

Rubrica do investigador
responsável



Concordo voluntariamente em participar desta pesquisa e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidade ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.

Eu, por intermédio deste, dou livremente meu consentimento para participar nesta pesquisa.

Nome e Assinatura do participante	/ /	Data
Nome e Assinatura do Responsável Legal/Testemunha Imparcial (quando pertinente)	/ /	Data

Eu, abaixo assinado, expliquei completamente os detalhes relevantes desta pesquisa ao paciente indicado acima e/ou pessoa autorizada para consentir pelo mesmo. Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente para a participação desta pesquisa.

Nome e Assinatura do Responsável pela obtenção do Termo	/ /	Data
---	-----	------

Rubrica do participante ou
representante legal

Rubrica do investigador
responsável

ANEXO B- Avaliação Subjetiva Global Produzida pelo Paciente

 Ministério da Saúde		AVALIAÇÃO SUBJETIVA GLOBAL GERADA PELO PRÓPRIO PACIENTE (ASG-PPP)	
Nome: _____		MATRÍCULA <input type="checkbox"/>	
1. PESO Meu peso atual é cerca de: _____ Kg Minha altura é cerca de: _____ cm Há 1 mês pesava: _____ Kg Há 6 meses pesava: _____ Kg Durante as duas últimas semanas o meu peso: Diminuiu <input type="checkbox"/> (1) Não mudou <input type="checkbox"/> (0) Aumentou <input type="checkbox"/> (0)		2. INGESTÃO ALIMENTAR Comparativamente com a minha ingestão habitual, eu classificaria a minha ingestão alimentar durante o último mês como: <input type="checkbox"/> igual (0) <input type="checkbox"/> mais que o habitual (0) <input type="checkbox"/> menos que o habitual (1), então Eu agora ingiro: <input type="checkbox"/> comida normal, mas em menor quantidade (1) <input type="checkbox"/> pouca comida sólida (2) <input type="checkbox"/> apenas líquidos (3) <input type="checkbox"/> apenas suplementos nutricionais (3) <input type="checkbox"/> muito pouco de qualquer coisa (4) <input type="checkbox"/> apenas alimentação por sonda ou pela veia (0)	
3. SINTOMAS: tenho tido diariamente os seguintes problemas que me têm impedido de comer o suficiente durante as últimas duas semanas (preencher só o que está sentindo): <input type="checkbox"/> não tenho problemas em comer (0) <input type="checkbox"/> não tenho apetite, não me apetece comer (3) <input type="checkbox"/> náuseas (1) <input type="checkbox"/> vômitos (3) <input type="checkbox"/> Intestino preso (1) <input type="checkbox"/> diarreia (3) <input type="checkbox"/> dores na boca (2) <input type="checkbox"/> boca seca (1) <input type="checkbox"/> os alimentos têm sabores estranhos ou não têm sabor (1) <input type="checkbox"/> os cheiros incomodam-me (1) <input type="checkbox"/> dificuldades em engolir (2) <input type="checkbox"/> quando como, sinto-me "cheio" depressa (1) <input type="checkbox"/> dor; onde? _____ (3) <input type="checkbox"/> outros *: _____ (1) * ex. depressão, problemas financeiros, dentes, etc		4. ATIVIDADE: Durante o último mês, eu classificaria a minha atividade como: <input type="checkbox"/> Normal sem limitações (0) <input type="checkbox"/> Não estou no meu normal, mas sou capaz de estar em pé e praticamente com as atividades habituais (1) <input type="checkbox"/> Não me sinto capaz de fazer a maior parte das coisas, mas fico na cama ou sentado apenas metade do dia (2) <input type="checkbox"/> Sou capaz de ter pouca atividade e passo a maior parte do dia sentado ou deitado (3) <input type="checkbox"/> A maior parte do tempo estou na cama, levantando-me raramente (4)	
Caixa <input type="checkbox"/> 1		Caixa <input type="checkbox"/> 2	
Caixa <input type="checkbox"/> 3		Caixa <input type="checkbox"/> 4	
Somatório das caixas 1 a 4 <input type="checkbox"/> A			
O preenchimento restante deste questionário será completado pelo Profissional de Saúde. Obrigado.			
5. DOENÇA E SUA RELAÇÃO COM NECESSIDADES NUTRICIONAIS (Ver folha de trabalho 2) Todos os diagnósticos relevantes: _____ Estágio da doença primária (circule se conhecido ou apropriado) I II III IV Outro: _____ Idade: _____			
		Soma da Folha de Trabalho 2: <input type="checkbox"/> B	
6. NECESSIDADES METABÓLICAS (Ver folha de trabalho 3)			
		Soma da Folha de Trabalho 3: <input type="checkbox"/> C	
7. EXAME FÍSICO (Ver folha de trabalho 4)			
		Soma da Folha de Trabalho 4: <input type="checkbox"/> D	
AVALIAÇÃO GLOBAL (Ver folha de trabalho 5) <input type="checkbox"/> Bem Nutrido ou anabólico (ASG-A) <input type="checkbox"/> Desnutrição moderada ou suspeita de desnutrição (ASG-B) <input type="checkbox"/> Desnutrição Severa (ASG-C)			
		Score Total do ASG-PPP: (Soma total de A+B+C+D) <input type="checkbox"/>	

Recomendações de Triagem Nutricional: a cotação aditiva é usada para definir intervenções nutricionais incluindo a educação ao doente e família, controle de sintomas incluindo intervenções farmacológicas e intervenção nutricional apropriada (alimentos, suplementos nutricionais, triagem para parenteral). A 1ª linha de intervenção nutricional inclui um ótimo controle de sintomas.

0 - 1 Não é necessário intervenção nutricional neste momento. Reavaliação regular de rotina;

2 - 3 Educação ao doente/família por nutricionista, enfermeira ou outros, com intervenções farmacológicas, como indicado pela caixa 3 e valores laboratoriais apropriados;

4 - 8 Requer intervenção nutricional por nutricionista em conjugação com a enfermeira ou médico conforme indicado na caixa 3;

≥9 Indica uma necessidade crítica para controle dos sintomas e/ou opções de intervenção nutricional.

Responsável: _____ Nutricionista / Médico / Enfermeira / Outro _____ Data: ____/____/____

ANEXO C – Escala de *PS-ECOG*

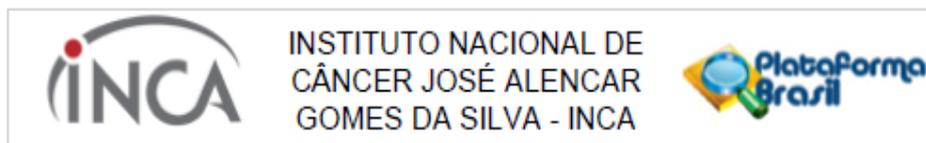
ESCALA DE CAPACIDADE FUNCIONAL

Tabela 1. *Performance status (PS)*

Escala de Zubrod (ECOG)	Escala de Karnofsky (%)
PS 0 - Atividade normal	100 - nenhuma queixa: ausência de evidência da doença
	90 - capaz de levar vida normal; sinais menores ou sintoma da doença
PS 1 - Sintomas da doença, mas deambula e leva seu dia a dia normal	80 - alguns sinais ou sintomas da doença com o esforço
	70 - capaz de cuidar de si mesmo; incapaz de levar suas atividades normais ou exercer trabalho ativo
PS 2 - Fora do leito mais de 50% do tempo	60 - necessita de assistência ocasional, mas ainda é capaz de prover a maioria de suas atividades
	50 - requer assistência considerável e cuidados médicos freqüentes
PS 3 - No leito mais de 50% do tempo, carente de cuidados mais intensivos	40 - incapaz; requer cuidados especiais e assistência
	30 - muito incapaz; indicada hospitalização, apesar da morte não ser iminente
PS 4 - Preso ao leito	20 - muito debilitado; hospitalização necessária; necessitando de tratamento de apoio ativo
	10 - moribundo, processos letais progredindo rapidamente

Disponível em: http://www1.inca.gov.br/rbc/n_48/v02/pdf/conduas3.pdf)

ANEXO D - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa e Emenda



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação do estado nutricional de mulheres com câncer de mama hospitalizadas a partir da avaliação subjetiva global produzida pelo paciente.

Pesquisador: RACHEL SOUZA THOMPSON MOTTA

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 51310915.7.0000.5274

Instituição Proponente: Hospital do Câncer III

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.832.013

Apresentação do Projeto:

- Projeto de Pesquisa Aprovado pelo Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 1.391.215, datado de 20 de Janeiro de 2016.

- A presente Emenda trata da solicitação de inclusão da coleta de dados de exames laboratoriais e tempo de sobrevida global, com o objetivo de avaliar a associação entre o estado nutricional, inflamação sistêmica e sobrevida livre de doença de mulheres com câncer de mama submetidas a tratamento clínico, com a Justificativa expressa no arquivo "EMENDA.pdf", datado de 10.02.2020.

Objetivo da Pesquisa:

- A presente Emenda trata da solicitação de inclusão da coleta de dados de exames laboratoriais e tempo de sobrevida global, com o objetivo de avaliar a associação entre o estado nutricional, inflamação sistêmica e sobrevida livre de doença de mulheres com câncer de mama submetidas a tratamento clínico, com a Justificativa expressa no arquivo "EMENDA.pdf", datado de 10.02.2020.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

- A presente Emenda trata da solicitação de inclusão da coleta de dados de exames laboratoriais e tempo de sobrevida global, com o objetivo de avaliar a associação entre o estado nutricional, inflamação sistêmica e sobrevida livre de doença de mulheres com câncer de mama submetidas a tratamento clínico, com a Justificativa expressa no arquivo "EMENDA.pdf", datado de 10.02.2020.

Endereço: RUA DO RESENDE, 126 - SALA 204
 Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER JOSÉ ALENCAR
GOMES DA SILVA - INCA



Continuação do Parecer: 3.832.013

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

- A presente Emenda trata da solicitação de inclusão da coleta de dados de exames laboratoriais e tempo de sobrevivência global, com o objetivo de avaliar a associação entre o estado nutricional, inflamação sistêmica e sobrevivência livre de doença de mulheres com câncer de mama submetidas a tratamento clínico, com a Justificativa expressa no arquivo "EMENDA.pdf", datado de 10.02.2020.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- A presente Emenda trata da solicitação de inclusão da coleta de dados de exames laboratoriais e tempo de sobrevivência global, com o objetivo de avaliar a associação entre o estado nutricional, inflamação sistêmica e sobrevivência livre de doença de mulheres com câncer de mama submetidas a tratamento clínico, com a Justificativa expressa no arquivo "EMENDA.pdf", datado de 10.02.2020.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não se aplica.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (CEP-INCA), de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS Nº 466/2012 e na Norma Operacional CNS Nº 001/2013 manifesta-se pela aprovação da Emenda ao projeto de pesquisa proposto.

Ressalto o(a) pesquisador(a) responsável deverá apresentar relatórios semestrais a respeito do seu estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_1440587_E1.pdf	10/02/2020 12:02:31		Aceito
Outros	EMENDA.pdf	10/02/2020 12:00:08	RACHEL SOUZA THOMPSON MOTTA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	11/01/2016 11:04:27	RACHEL SOUZA THOMPSON MOTTA	Aceito
Outros	formulario_para_submissao_de_estudos_no_INCA.pdf	11/01/2016 11:04:02	RACHEL SOUZA THOMPSON MOTTA	Aceito
Outros	Carta_em_resposta_ao_parecer_CEP_INCA_NUMERO_1_379_249.pdf	11/01/2016 11:03:07	RACHEL SOUZA THOMPSON MOTTA	Aceito

Endereço: RUA DO RESENDE, 126 - SALA 204
 Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER JOSÉ ALENCAR
GOMES DA SILVA - INCA



Continuação do Parecer: 3.832.013

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DETALHADO.pdf	11/01/2016 11:02:36	RACHEL SOUZA THOMPSON MOTTA	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	25/11/2015 13:54:37	RACHEL SOUZA THOMPSON MOTTA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 11 de Fevereiro de 2020

Assinado por:

Carlos Henrique Debenedito Silva
(Coordenador(a))

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 204
 Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br