



ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO PROGNÓSTICO ATRAVÉS DE PROTEÍNA C
REATIVA E ALBUMINA EM PACIENTES COM CANCER AVANÇADO EM
CUIDADO PALIATIVOS.

Geisiane Alves 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**

Orientadores: Wilza Peres Ferreira Arantes e Livia Costa de Oliveira

Rio de Janeiro
Julho, 2022

ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO PROGNÓSTICO ATRAVÉS DE PROTEÍNA C
REATIVA E ALBUMINA EM PACIENTES COM CÂNCER AVANÇADO EM
CUIDADOS PALIATIVOS.

Geisiane Alves da Silva

DISSERTAÇÃO APRESENTADA AO 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 À OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE EM NUTRIÇÃO CLÍNICA.

Examinada por:

Prof^a. Dra. Wilza Arantes Ferreira Peres (Presidente) (INJC/UFRJ)

Prof. Dr. Leonardo Borges Murad (INCA/RJ)

Prof. Dr. Marcia Soares da Mota (INJC/UFRJ)

Prof. Dr. Tatiana Pereira de Paula (HCUFF/UFRJ)

Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Julho, 2022

Silva, Geisiane Alves da

Estratificação de risco prognóstico através de proteína c reativa e albumina em pacientes com câncer avançado em cuidado paliativos. / Geisiane Alves da Silva. – Rio de Janeiro: UFRJ / Centro de Ciências da Saúde, Instituto de Nutrição Josué de Castro, 2022.

72 f.: il.; 31 cm.

Orientadora: Wilza Arantes Ferreira Peres.

Co-orientadora: Livia Costa de Oliveira.

Dissertação (mestrado) – UFRJ / Centro de Ciências da Saúde, Instituto de Nutrição Josué de Castro, Programa de Pós-Graduação em Nutrição Clínica, 2022.

Referências: f. 55-61

1. Avaliação Nutricional. 2. Biomarcadores. 3. Cuidados Paliativos na Terminalidade da Vida. 4. Estado Terminal. 5. Neoplasias. 6. Estudos de Coortes. – Tese. I. Peres, Wilza Arantes Ferreira. II. Oliveira, Livia Costa de. III. UFRJ, CCS, Instituto de Nutrição Josué de Castro, Programa de Pós-Graduação em Nutrição Clínica. IV. Título.

Ficha catalográfica elaborada por Roberta C. B. Galdencio CRB - 7/5662

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, terei eterna gratidão ao meu grupo de orientação, as doutoras: Wilza Peres, Livia Costa, Emanuely Wiegert e Larissa Calixto, pelos ensinamentos e paciência na construção e condução deste projeto, as “sinapses brilhantes” de vocês são uma inspiração para mim. Com carinho especial, agradeço às Doutoradas Wilza Peres e Livia Costa que seguraram na minha mão todo tempo, soltando vez ou outra apenas para transferir para as orelhas e puxá-las quando necessário, sem vocês nada disso seria possível.

Meu maior e principal agradecimento, sempre será a Deus, por me guiar a lugares onde minha confiança é inabalável e sem fronteiras, me levando aos locais mais profundos, onde meus pés jamais poderiam vagar sozinhos. Por fortalecer a minha fé em todos os momentos e responder minhas orações mostrando que não há missões maiores do que possamos suportar, pois somos capacitados para tal todos os dias.

A minha família: Edson, Selma, Glauciane e Lucas, vocês são meu bem maior. Obrigada por compreenderem todas as ausências necessárias, por todas as orações e por toda torcida. Mãe e pai vocês são meus primeiros e eternos mestres, pois me ensinam constantemente sobre a vida, desde o início dela.

As minhas amigas: Lara, Jessica, Naira, Bianca, Luiza, Tatiana e as Thamiris (Brandão e Cheble) por me emprestarem os ouvidos e por estarem na torcida sempre, independente da distância, sempre me impulsionando a continuar, com carinho especial a Lara, que recebeu o resultado do processo seletivo do Mestrado profissional comigo, meninas “ninguém solta a mão de ninguém” nunca fez tanto sentido.

Ao grupo de pesquisa NutriPali, pela acolhida na minha passagem e por todas as pessoas que estão nos bastidores para que esses resultados fossem possíveis desde o princípio e aos que lá permanecem desempenhando esse trabalho incrível.

Ao INJC, pelo programa de mestrado profissional, pela qualidade e estrutura do programa, fazendo educação pública de qualidade mesmo com tanta adversidade.

“O câncer fala muito mais sobre a vida do que sobre a morte”

Nathália S. Peclat

Resumo da dissertação apresentada ao PPGNC/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de **mestre em Nutrição Clínica**

ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO PROGNÓSTICO ATRAVÉS DE BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS DERIVADOS DE ALBUMINA E PROTEÍNA C REATIVA EM PACIENTES COM CÂNCER AVANÇADO EM CUIDADOS PALIATIVOS.

Geisiane Alves da Silva

Julho, 2022

Orientadores: Wilza Ferreira Arantes Peres

Lívia Costa de Oliveira

RESUMO

Introdução: Os marcadores da resposta inflamatória sistêmica têm sido considerados como preditores de desfecho em pacientes com câncer avançado. No entanto, poucos estudos exploraram seu papel prognóstico utilizando diferentes pontos de corte de maneira estratificada. **Objetivo:** Avaliar o valor prognóstico da proteína C reativa (PCR), albumina, razão PCR / albumina (RPA) e Escore Prognóstico de Glasgow modificado (EPGm) de acordo com diferentes pontos de corte em pacientes com câncer avançado em cuidados paliativos. **Métodos:** Estudo de coorte prospectivo que incluiu pacientes avaliados na Unidade de Cuidados Paliativos do Instituto Nacional do Câncer, entre maio de 2016 e março de 2020. Os pontos de corte analisados foram PCR: <5 vs. 5-10 vs.> 10mg / L, albumina: <2,4 vs. 2,4-2,9 vs. 3,0-3,5 vs.> 3,5g / dL, RPA: <1,2 vs. 1,2-2,0 vs.> 2,0 e EPGm: 0 vs. 1 vs. 2. Curvas de Kaplan-Meier e modelos de risco proporcional de Cox foram usados para avaliar o valor prognóstico e a estatística C foi usada para testar a precisão preditiva desses limites em 90 dias. **Resultados:** Foram incluídos 1.877 pacientes (idade média: 62 anos; sexo feminino: 57,5%). A mediana da sobrevida global foi de 51 (intervalo interquartil: 19-124) dias e diminuiu progressivamente de acordo com a piora da resposta inflamatória. De acordo com os modelos de risco proporcional de Cox, os marcadores inflamatórios podem prever a mortalidade em 90 dias, com aumento do risco de óbito à medida que os marcadores pioram (PCR: HR 1.74 [95% CI, 1.50 – 2.02] to 2.30 [95% CI, 2.00 – 2.64]; albumina: HR 1.77 [95% CI, 1.52 – 2.07] to 2.60 [95% CI, 2.15 – 3.14]; RPA: HR 1.47 [95% CI, 1.21 – 1.77] to 2.35 [95% CI, 2.05 – 2.69]; EPGm: HR 1.78 [95% CI, 1.40 – 2.23] to 1.89 [95% CI, 1.65 – 2.15]). Todos os marcadores inflamatórios avaliados apresentaram boa acurácia discriminatória para prever óbito (estatística C > 0,70), sendo o RPA o melhor parâmetro (estatística C: 0,80). **Conclusão:** Nossos resultados sugerem a PCR, a albumina, o EPGm e a RPA podem ser usados como biomarcadores clinicamente significativos para estratificar pacientes com câncer avançado em cuidados paliativos em diferentes grupos de risco relacionado ao prognóstico. A RPA apresentou melhor capacidade discriminatória para prever o risco. **Palavras-chave:** câncer avançado, inflamação, biomarcadores, cuidados paliativos, prognóstico.

STRATIFICATION OF PROGNOSTIC RISK USING INFLAMMATORY
BIOMARKERS DERIVATE TO ALBUMIN AND C REACTIVE PROTEIN IN
ADVANCED CANCER PATIENTS IN PALLIATIVE CARE.

Geisiane Alves da Silva

July, 2022

Advisors: Wilza Ferreira Arantes Peres

Livia Costa de Oliveira

ABSTRACT

Background: The prognostic significance of systemic inflammation markers has been regarded as an outcome predictor in patients with advanced cancer. However, few studies have explored its prognostic role according to different thresholds. **Aim:** Evaluate the prognostic value of C-reactive protein (CRP), albumin, CRP/albumin ratio (CAR), and modified Glasgow Prognostic Score (mGPS) according to different thresholds in patients with cancer in palliative care. **Methods:** Prospective cohort study that includes patients evaluated at the Palliative Care Unit of the National Cancer Institute (Brazil) between May 2016 and March 2020. The thresholds analyzed were CRP: <5 vs. 5-10 vs. >10mg/L, albumin: <2.4 vs. 2.4-2.9 vs. 3.0-3.5 vs. >3.5g/dL, CAR: <1.2 vs. 1.2-2.0 vs. >2.0, and mGPS: 0 vs. 1 vs. 2. Kaplan-Meier curves and Cox proportional hazard models were used to evaluate prognostic value and C-statistic was used to test the predictive accuracy of this thresholds within 90 days. **Results:** A total of 1,877 patients (mean age: 62 years; female: 57.5%) were included. The median of overall survival was 51 days (interquartile range 19 – 124) and decreased progressively according to the severity of the thresholds evaluated. According to Cox's proportional hazard models, inflammatory markers can predict mortality within 90 days, with hazard ratios increasing as the thresholds worsen (CRP: HR 1.74 [95% CI, 1.50 – 2.02] to 2.30 [95% CI, 2.00 – 2.64]; albumin: HR 1.77 [95% CI, 1.52 – 2.07] to 2.60 [95% CI, 2.15 – 3.14]; CAR: HR 1.47 [95% CI, 1.21 – 1.77] to 2.69 [95% CI, 2.05 – 2.69]; mGPS: HR 1.74 [95% CI, 1.40 – 2.23] to 2.79 [95% CI, 1.65 – 2.15]). In addition, all inflammatory markers evaluated showed good discriminatory accuracy for predict death (C-statistic >0.70), with CAR as the best parameter (C-statistic: 0.80). **Conclusion:** Our results suggest that CRP, albumin, CAR and mGPS can be used as clinically meaningful biomarkers to stratify patients with advanced cancer in palliative care into different risk groups according to the severity of these indicators. The CAR presents the better discriminatory accuracy.

Keywords: advanced cancer, inflammation, biomarkers, palliative care, prognosis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Componentes da avaliação nutricional no cuidado paliativo

Figura 2. Fluxograma de seleção de pacientes.

Figura 3. Dispersão de parâmetros e indicadores inflamatórios em pacientes com câncer avançado.

Figura 4. Curvas de sobrevida estratificadas de acordo com diferentes biomarcadores da resposta inflamatória.

Quadro 1. Fórmula de cálculo da razão proteína C reativa/ albumina.

Quadro 2. Escore Prognóstico de Glasgow modificado.

APRESENTAÇÃO

“O sofrimento humano só é intolerável quando ninguém cuida”

Cicely Saunders

Meu contato com a oncologia começa a partir de uma experiência pessoal com meu avô que teve seu óbito ocasionado por um câncer de próstata, cuja recidiva após anos de seguimento veio acompanhada de metástases em múltiplos sítios. Ao contrário de muitas narrativas, meu avô recebeu cuidados e procedimentos que contribuíram para o alívio de suas dores e controle dos seus sintomas. Mesmo sem conhecimento sobre cuidados paliativos nesta época, pude ter um vislumbre do que eles representam. Mais tarde, na residência multiprofissional do Instituto Nacional do Câncer, meus caminhos se cruzaram com o do grupo de pesquisa Nutripali, ao buscar acolhimento junto a Livia Costa, hoje minha coorientadora para construção do trabalho de conclusão da residência. Neste lugar encontrei não só portas abertas, mas uma das experiências mais modificadoras da minha vida profissional e pessoal, permanecendo durante um ano após a residência.

O processo de estudo sobre cuidados paliativos nos coloca o desafio de levar a diante a mensagem de que existe técnica, ciência e profissionalismo para conduzir o que muitos ainda insistem em chamar de “não ter mais nada para fazer”. Ser paliativista no Brasil significa marcar a ferro a mensagem “o sofrimento humano é intolerável”, pois precisamos diariamente discutir desde o acesso dos indivíduos até a desconstrução de diferentes estigmas. Associado a isso, possuo a visão de que é impossível realizar cuidados paliativos sem poesia, pois o contato com seres humanos convidados pelo processo de doença a encarar sua terminalidade, nos coloca perante o que há de mais essencial em cada um de nós, algo que só é possível enxergar com “os óculos” da empatia.

A prática do cuidado paliativo com técnica é o que permeia as sementes do nosso grupo de pesquisa, que entende este os cuidados paliativos como um solo fértil para o conhecimento. Temos o compromisso de devolver ciência e conhecimento ao Sistema Único de Saúde, onde toda a nossa pesquisa é desenvolvida, como forma de resposta. Por isso desde a residência, os resultados nossos foram publicados em periódicos científicos ou estão em processo de submissão, assim como será realizado com estes resultados aqui apresentados. Dito isto, convido-os a contribuir com este trabalho e desejo uma boa leitura.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REFERENCIAL TEÓRICO	14
2.1 CÂNCER AVANÇADO	14
2.1.1 Epidemiologia	14
2.2 CUIDADOS PALIATIVOS	15
2.3 ASSISTÊNCIA NUTRICIONAL NO CÂNCER AVANÇADO	17
2.4 PROGNÓSTICO	20
2.4.1 Ferramentas de avaliação prognóstica	21
2.4.2 Biomarcadores	25
2.4.2.1. Proteína C Reativa	25
2.4.2.2. Albumina	26
2.4.2.3. Escore Prognóstico de Glasgow modificado e Razão Proteína C reativa /Albumina	27
3 JUSTIFICATIVA	29
4 OBJETIVOS	30
4.1 OBJETIVO PRINCIPAL	30
4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	30
5 MÉTODOS	31
5.1 QUESTÕES ÉTICAS	32
5.2 COLETA DE DADOS	32
5.2.1 Exames Laboratoriais	32
5.2.2 Informações clínicas e sociodemográficas	33
5.3 OCORRÊNCIA DO ÓBITO E SOBREVIDA	33
5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	34
6 RESULTADOS	35
7 CONCLUSÃO	53
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54

1 INTRODUÇÃO

“Eu quero que as pessoas vejam que o que nós fazemos, é muito mais que o controle da dor e sintomas - por si só de extrema importância. Eu quero que eles reconheçam, e eu suspeito que todos vocês também o querem, que o cuidado paliativo se preocupe com três coisas: a qualidade de vida, o valor da vida, o significado da vida”

Derek Doyle, “*Até Logo*”, IV Meeting and Symposium do AIHPC, 1999.

O câncer é um problema de saúde pública, cujas mortalidade e incidência sofrem aumento progressivo. “Câncer” é um termo genérico, utilizado para designar um conjunto de mais de cem tipos de doenças de caráter clínico complexo, heterogêneo e sistêmico. Segundo a *International Association of Cancer Registries* (IARC), o número de novos casos de câncer no mundo foi de 19.292.789 milhões de casos, com registro de mais de 9 milhões de óbito (WHO, 2021). Apesar do avanço da tecnologia, as barreiras de acesso a medicina diagnóstica e ao cuidado em saúde, principalmente nos países em desenvolvimento, faz com os indivíduos sejam diagnosticados tardiamente e em fases avançadas da doença (WHO, 2017).

O cuidado paliativo é uma abordagem com o objetivo de melhorar a qualidade de vida de pacientes e familiares diante de doenças ameaçadoras da vida (ANCP, 2018). Ao longo dos anos, o conceito desta modalidade evoluiu no sentido de reconhecer a necessidade de sua iniciação precoce e não apenas mediante a terminalidade da doença. (ANCP, 2018). Globalmente, cerca de 56,8 milhões de pessoas necessitarão desse tipo de abordagem, e os pacientes com câncer representam 28,2% desse grupo (WPCA, 2020).

Segundo a Academia Nacional de Cuidados Paliativos (ANCP), é comum que pacientes com câncer avançado que esgotaram as opções de tratamento modificador de doença recebam assistência inadequada. Em função disso, preconiza-se o trabalho de uma equipe multidisciplinar para avaliar e estabelecer o planejamento da assistência. A avaliação do prognóstico é fundamental para toda equipe, pois exerce papel norteador para estabelecer o plano de cuidados e otimizar estratégias adotadas (HUI et al., 2019; MALTONI et al, 2005). A nutrição representa uma importante modalidade de cuidado desses pacientes, uma vez que o estado nutricional é um fator potencialmente modificável (ARENDS et al., 2017b; PRESSOIR

et al, 2010). Embora haja amplificação da resposta inflamatória nos pacientes com câncer avançado, principalmente no fim de vida, parece que no mesmo grupo há pacientes com potencial de resposta clínica, melhora do estado nutricional, do controle de sintomas e da estabilidade funcional, sendo por isso necessária a estratificação desses indivíduos (PRADO et al., 2013).

Embora seja parte fundamental ao cuidado paliativo, permanecem as dificuldades entre os profissionais da saúde para a determinação correta do prognóstico. A falta de uma abordagem estruturada e que considere a sobrevida para definição do momento de evolução do paciente, pode resultar em indicações incorretas do suporte nutricional especializado, e conseqüentemente em subtratamento ou adoção de medidas desproporcionais ao avanço do câncer (BRASIL, 2015). Os principais indicadores de pior prognóstico descritos na literatura para pacientes com câncer avançado estão a capacidade funcional reduzida, marcadores de aumento da inflamação sistêmica e o comprometimento do estado nutricional (HUI, 2015; SOUZA CUNHA et al., 2018).

A avaliação prognóstica é um processo dinâmico que se modifica de acordo com a evolução do paciente e sua trajetória terapêutica. Existem diferentes ferramentas relatadas em literatura, muitas das quais baseadas em critérios subjetivos e que resultam em estimativas pouco acuradas. A partir disso, sugere-se então que a adoção de métodos objetivos e simples seja necessária para melhorar a precisão da avaliação. Há forte evidência de que a resposta inflamatória sistêmica esteja relacionada com o avanço do estágio da doença. Neste contexto, os biomarcadores inflamatórios representam ferramentas potenciais e de utilidade clínica (HUI et al., 2019; REID et al., 2017; SIMMONS et al., 2017)

Em revisão de literatura realizada por Reid et al. (2017) foram avaliados quais os melhores biomarcadores para avaliação dos pacientes considerando a biologia do processo de morte e o período que a antecede. A partir dos estudos reunidos a avaliação da PCR, as concentrações plasmáticas de albumina e indicadores derivados (Escore Prognóstico de Glasgow – EPG; e Razão PCR albumina – RPA) apresentaram alto grau de evidência. (DOLAN et al., 2017; REID et al., 2017).

Outra questão refere-se aos pontos de corte a serem utilizados, uma vez que não existem valores definidos de maneira específica para melhor avaliação de pacientes com câncer, embora seja comum em literatura adoção de valores $< 3,5 - 3,2$ para a albumina e $> 5 - 10$ para a PCR (DOLAN et al., 2017). De acordo com estudo de Gray e Axelsson (2018), que avaliaram valores de PCR e albumina em um grupo de pacientes com câncer avançado, a proximidade do óbito

pode gerar modificação nestes parâmetros, de maneira que a adoção de pontos de corte estritos podem não refletir adequadamente a população. Recentemente, um trabalho publicado pelo nosso grupo de pesquisa, com uma amostra de 1166 pacientes utilizou o EPGm avaliado no momento da admissão em uma unidade de cuidados paliativos exclusivos para classificação do estado nutricional em 04 categorias: não caquético, desnutrido, pré caquético e caquético refratário (DOUGLAS; MCMILLAN, 2014; SILVA et al., 2020). Nesse estudo foi observado que de acordo com a piora do estágio houve maior associação de piores indicadores clínicos, nutricionais e laboratoriais, além de aumento do risco de óbito em 90 dias, no entanto, os valores de PCR (10mg/L) e Albumina (3,5mg/dL) utilizados como ponto de corte para essa classificação não permitiu adequada caracterização grupo pré caquético comparado aos demais.

Sendo assim, avaliar quais os melhores indicadores inflamatórios em relação ao desfecho clínico e pontos de corte específicos para essa população, pode auxiliar no aumento da acurácia de modelos de classificação de pacientes com câncer avançado, permitindo melhor estratificação deles, com conseqüente melhor plano de cuidados.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 CÂNCER AVANÇADO

“Existe muita vida entre o diagnóstico de uma doença terminal e a morte.”

Ana Michelle Soares, *Enquanto eu respirar.*

2.1.1 Epidemiologia

O câncer representa um conjunto heterogêneo de mais de 100 doenças que possuem em comum o crescimento desordenado de células, a capacidade de invasão de tecidos e o desenvolvimento de metástases a distância (BRASIL, 2006). Segundo a *World Health Organization* (WHO), esta é a principal causa de morte no mundo, sendo responsável por cerca de 10 milhões de óbitos no ano de 2020 (SUNG et al, 2021; WHO, 2021). No Brasil, estima-se a incidência de 625 mil novos casos ao ano para o período 2020-2022 (BRASIL,2019).

A previsão é que até 2040 a carga global de câncer chegue a 28,4 milhões de casos incidentes, representando aumento de 47% em relação a 2020, isto reflete o crescimento e o envelhecimento populacionais e mudanças de fatores comportamentais relacionados ao desenvolvimento socioeconômico (SUNG et al., 2021). Os sistemas de saúde necessitam estar alinhados a este contexto, a fim de modificar em prol do atendimento das demandas de saúde geradas pelas doenças crônicas. No entanto, observa-se a vigência de um modelo fragmentado constituído para assistência de agravos agudos, o que promove uma crise e retroalimenta a carga de doenças e morbidade associadas (VILAÇA MENDES, 2018).

A maior incidência de câncer é observada nos países desenvolvidos, embora a mortalidade seja mais elevada nos países de média e baixa renda, isso ocorre devido a existência de barreiras como a inacessibilidade aos serviços de saúde, a baixa cobertura de programas de rastreio e diagnóstico tardio (WHO, 2017). Segundo a *Worldwide Palliative Care Alliance* (WPCA), 68,9% dos indivíduos adultos tem sua necessidade de cuidados paliativos relacionada as doenças crônicas não transmissíveis, o câncer representa o maior grupo dentre essas doenças em indivíduos com mais de 20 anos (WPCA, 2020).

De acordo com dados do Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), Cerca de 78% dos pacientes referenciados para a unidade de cuidados paliativos exclusivos, já ingressa sem critérios de elegibilidade para o tratamento curativo no momento da chegada ao instituto (INCA, 2018). Por outro lado, a elevada taxa de óbito descrita nas demais

unidades de tratamento, mostra uma parcela expressiva de pessoas que inicia seu tratamento já sem condições de modificar o curso de sua doença, e muitas vezes sem receber cuidados paliativos adequados (OLIVEIRA, 2019). Este contexto corrobora com o cenário mundial, o que de acordo com a *WHO* (2020) torna primordial a incorporação de cuidados paliativos de maneira ampla em todos os níveis assistenciais.

2.2 CUIDADOS PALIATIVOS

*“Morte, você é valente
 O seu poder é profundo
 Quando eu cheguei neste mundo
 Você já matava gente
 Eu guardei na minha mente
 Este seu grande rigor
 Porém lhe peço um favor
 Para ir ao campo santo
 Não me faça sofrer tanto
 Morte, me mate sem dor!”*

Patativa do Assaré, *Digo e não peço segredo*, p42.

O termo paliativo é oriundo do Latim “*pallium*” que significa encobrir, essa simbologia se relaciona ao termo “*pallia*” que eram as vestimentas utilizadas por figuras religiosas, fazendo referência ao alívio do sofrimento dos indivíduos em condições de doenças graves (GARCÍA-BAQUERO MERINO, 2018). A gênese moderna do cuidado paliativo se dá justamente da insatisfação com os cuidados prestados previamente a pacientes em estado terminal. Atualmente sabe-se que sua oferta deve ser iniciada de maneira precoce desde o diagnóstico, estando em conjunto aos tratamentos curativos e não sendo vista como uma alternativa para a eles (GARCÍA-BAQUERO MERINO, 2018; HAUN et al., 2017; THULER et al., 2014).

Os cuidados paliativos são um direito humano fundamental internacionalmente reconhecido, é inimaginável a cobertura universal de saúde, sem sua realização (AHMEDZAI et al., 2004; INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR HOSPICE AND PALLIATIVE CARE; WPCA, 2008; WORLD HEALTH ASSEMBLY, 2014). De acordo com a WHO esta abordagem objetiva a melhora da qualidade de vida de pacientes e seus familiares diante de agravos ameaçadores da vida, através da prevenção e alívio do sofrimento, avaliação e controle

adequado da dor e outros sintomas de origem físicas, psicológica e espiritual (WORLD HEALTH ASSEMBLY, 2014).

Recentemente, em atualização ao atlas global de cuidados paliativos publicado em 2014, algumas mudanças foram evidenciadas e traduziram os esforços implementados nas políticas de acesso aos cuidados paliativos no cenário mundial. Estima-se atualmente que mais de 56,8 milhões pessoas teriam indicação de acompanhamento por equipes de cuidados paliativos, dessas, 25,7 milhões tem prognóstico de menos um ano de vida. Com relação ao acesso, de acordo com esse documento mais pacientes estão recebendo cuidados paliativos se compararmos os resultados de 2014. Houve incremento de serviços, com aumento para 25 mil serviços, e alcance a mais de sete milhões de pacientes, apesar da evolução, isso representa cerca de 12% da necessidade (SUNG et al., 2021).

Em 2015 no estudo publicado pelo *The Economist*, o Brasil ficou em 42º lugar na lista de provisão de cuidados paliativos em comparação com 80 países, mostrando que as referências para atender as demandas populacionais eram limitadas. Os principais obstáculos, ainda segundo o relatório, se deviam ao ambiente geral de cuidados e o acesso limitado à profissionais treinados e analgesia (LINE, 2015). Apesar da necessidade de modificações na estrutura vigente e ampliação da oferta previamente expostos em literatura, até outubro de 2018, o país não possuía qualquer política ou resolução que orientasse a estruturação e o desenvolvimento da prática desta modalidade de cuidado no Sistema Único de Saúde (SUS) (ACADEMIA NACIONAL DE CUIDADOS PALIATIVOS, 2018; LINE, 2015).

De acordo com o último mapeamento de serviços, em 2019, o Brasil mudou sua classificação de 3a para 3b, junto a países como Gâmbia, Bulgária, Colômbia e Panamá. Esta classificação compreende a vigência de uma assistência generalizada, onde os existem fontes de financiamento, maior disponibilidade de morfina, centros de treinamento e mais serviços à disposição da população, apesar disso ainda é deficiente a integração entre os níveis assistenciais (SANTOS; FERREIRA; GUIRRO, 2020). Ao todo observou-se entre 2018 e 2019 um aumento de 8% de cuidado paliativo, com um total de 191 serviços registrados, sendo o maior número na região sudeste e o menos na região norte. A expansão e a melhora progressiva da oferta de cuidados paliativos são um avanço, mas ainda há diversas questões que necessitam de melhorias, a fim de resolver os problemas que impedem o acesso mais equânime, principalmente fora dos grandes centros (SANTOS; FERREIRA; GUIRRO, 2020).

Cuidados paliativos são uma modalidade com técnica específica cujos resultados devem ser baseados em evidências científicas, pois segundo os estudos mostram, dessa forma são

capazes de melhorar significativamente a qualidade de vida e reduzir custos, quando comparado ao modo de fazer apenas guiado pelo “bom senso”. Por isso estudos que auxiliem a aperfeiçoar a prática do cuidado paliativo e as ferramentas disponíveis são de grande importância e necessidade (KAVALIERATOS et al, 2016; MAY et al, 2018).

A instituição de cuidados paliativos demanda uma abordagem multidisciplinar, agregando os conhecimentos de cada profissional. Os serviços de saúde são desafiados continuamente a fornecer atenção individualizada e especializada, contribuindo assim para melhorar a qualidade de vida, a funcionalidade e a sintomatologia, reduzir custos em saúde e aumentar a sobrevida (CORSI et al., 2019; FERRELL et al., 2017; HAUN et al., 2017; LAVIANO; DI LAZZARO; KOVERECH, 2018; SCHLICK; BENTREM, 2019).

Mudanças de paradigmas são necessárias para abordar as situações relacionadas no suporte em longo prazo dos pacientes com câncer. A importância de prover resultados centrados no paciente torna necessário gerenciar aspectos multidimensionais no planejamento do cuidado, incluindo aspectos nutricionais (LAVIANO; DI LAZZARO; KOVERECH, 2018). O estado nutricional constitui um dos fatores potencialmente modificáveis e que pode melhorar os desfechos clínicos, de tal modo que a sua avaliação e monitoramento são preconizados em todas as fases da doença (ARENDS et al., 2017a).

2.3 ASSISTÊNCIA NUTRICIONAL NO CÂNCER AVANÇADO

“O mundo interior não tem grande potencial de transformação. O que tem grande potencial de transformação é o encontro verdadeiro com o outro, porque de outro ser humano talvez recebamos as chaves de algumas portas fechadas dentro de nós.”

Ana Claudia Quintana Arantes, *A morte é um dia que vale a pena viver.*

Naturalmente, pacientes com diagnóstico de câncer apresentam uma prevalência de desnutrição superior à observada em outros segmentos clínicos, chegando a 70% ao longo do curso de doença (ARENDS et al., 2017b). A desnutrição se correlaciona positivamente com o estágio da doença, sendo observado maior severidade de acordo com piora do estágio de doença. Cerca de 81% dos pacientes com doença avançada são afetados por essa condição,

sendo relatado que até 30% dos óbitos se relacionam a desnutrição e não a doença de base em si (AMANO et al., 2017; CARO et al., 2008; MUSCARITOLI et al., 2021; OTTERY, 1994).

Um conjunto de fatores contribuem para esses achados, entre eles alterações induzidas pelo tumor e pelos tratamentos realizados (relacionados em grande parte a exacerbação inflamatória), resistência a insulina e anabólica, proteólise aumentada, lipólise, digestão e absorção de nutrientes prejudicada, redução da ingestão alimentar e aumento do gasto energético, além uma importante carga de sintomas (BARACOS et al., 2018; GANGADHARAN et al., 2017; LAVIANO; DI LAZZARO; KOVERECH, 2018) (REF). Os distúrbios metabólicos presentes podem ocasionar, além de alteração do estado nutricional, imunossupressão redução da capacidade funcional e da qualidade de vida, impactando os desfechos clínicos (ARENDS, 2018).

A trajetória clínica do paciente com câncer avançado apresenta tempo de duração variável, podendo estender-se de semanas a anos, o que impacta no objetivo da assistência nutricional. O declínio funcional no último ano de vida nestes pacientes é caracterizado pela alternância entre fases de exacerbação da doença, onde observam-se diferentes eventos relacionados à progressão, tratamento e prejuízo do estado nutricional e outros períodos nos quais ocorre alguma recuperação. Esse padrão foi traduzido em um modelo clínico chamado de “crise anabólica”, onde apesar da fase de recuperação, não se retorna ao ponto funcional anterior (COTOGNI et al., 2021).

O reconhecimento das fases terapêuticas é importante, a fim de reconhecer e explorar janelas anabólicas propícias (LAVIANO; DI LAZZARO; KOVERECH, 2018) (REF). Em um estudo realizado por Prado et al(2013) (REF), para avaliar a evolução da composição corporal em uma amostra de pacientes com câncer avançado de múltiplos sítios (pancreático, colorretal, pulmonar – todos metastáticos – e colangiocarcinoma irressecável, n = 368) observou-se que 44,8% mantinham reserva muscular estável, enquanto 15,8% apresentaram aumento muscular. Os resultados mostraram que 84,9% das ocorrências de ganho de peso ocorreram em até 3 meses anteriores ao óbito (p = 0,001; teste qui-quadrado), evidenciando a manutenção do potencial anabólico desses indivíduos.

Em outro estudo realizado por Tan et al(2009) com uma amostra de pacientes com diagnóstico de câncer de pâncreas avançado (n = 44), considerado um dos tipos de maior impacto catabólico, observou que apesar da perda de massa muscular ter sido uma realidade entre os pacientes, 14,3% dos pacientes evoluíram com ganho de tecido muscular ($7,9 \pm 14,4\%$ / 100dias). Tais resultados reforçam ainda mais necessidade avaliação da assistência nutricional

afim de definir os objetivos apropriados para cada caso, identificando dos verdadeiramente elegíveis a uma intervenção mais agressiva ou não.

A assistência nutricional nos cuidados paliativos tem como objetivos assegurar a o aporte das necessidades nutricionais, auxiliar no controle de sintomas e na manutenção do estado adequado de hidratação, bem como auxiliar na ressignificação do alimento, minimizando o desconforto relacionado a ele e maximizando o prazer de comer quando possível. A avaliação nutricional em cuidados paliativos tem como componentes a avaliação clínica, bioética, prognóstica e nutricional (BRASIL, 2015).

A avaliação bioética é baseada nos princípios da autonomia, beneficência, não maleficência e justiça, através dela compreende-se o reconhecimento dos limites terapêuticos (relacionados a cura e a finitude) e busca-se a comunicação adequada, o cuidado centrado no paciente, respeitando a participação de cuidadores. A análise das situações vivenciadas no contexto do cuidado paliativo deve ser realizada de forma à atender demandas psicossociais e espirituais e estabelecer decisões compartilhadas que considerem as expectativas do ser humano atendido, sua história e suas crenças (ARENDS et al., 2017a; RICHES; VOIGT, 2021; TAYLOR, 2013). Quaisquer intervenções nutricionais nos pacientes com câncer avançado devem ser discutida com o paciente e seu cuidador antes de ser implementada (BENARROZ; FAILLACE; BARBOSA, 2009; MUSCARITOLI et al., 2021).

A avaliação clínica deve ser individualizada e deve incluir a identificação do momento nutricional e metabólico vigente, bem como a verificação de fatores que impactem a ingestão alimentar, avaliação dos processos relacionados a digestão e absorção, anamnese direcionada aos sintomas e suas intensidades e a investigação de preferências e hábitos alimentares (ARENDS, 2018; LAVIANO; DI LAZZARO; KOVERECH, 2018). De acordo com a Sociedade Europeia de Nutrição Enteral e Parenteral, todos os pacientes com câncer avançado devem ser triados com relação a adequação da ingestão nutricional, perda de peso e índice de massa corporal, nos casos os quais houver risco nutricional positivo, devem ser avaliados e tratados os sintomas de impacto nutricional e as alterações metabólicas (MUSCARITOLI et al., 2021).

A avaliação do prognóstico para guiar a estratégia nutricional é consensuada por diferentes organizações (ARENDS et al., 2017a; BRASIL, 2015; HORIE et al., 2019; MUSCARITOLI et al., 2021). Esse é um processo dinâmico, que se modifica à medida que transcorre a evolução do paciente, sua resposta e tolerância a terapêutica proposta, presença de comorbidades, complicações entre outros (HUI et al., 2019).

No tocante a avaliação nutricional, chama atenção a heterogeneidade observada no grupo de pacientes com câncer avançado. Em um estudo de Vigano et al(2017),foi proposto um modelo de avaliação nutricional para classificar indivíduos em diferentes estágios (não caquético, caquético, pré caquético, caquético refratário), a partir de diferentes ferramentas da prática clínica (ferramenta de triagem nutricional, indicadores laboratoriais, perda de peso, sintomas e funcionalidade). Apesar de identificar diferenças entre os grupos no tocante a sintomas, medidas de força e antropometria, quando avaliada a sobrevida, não foi possível diferenciar aqueles que já apresentavam déficit nutricional e aqueles que estariam em uma fase mais inicial dessas alterações. Por isso é tamanha a necessidade de avaliar quais os melhores indicadores e valores a eles atribuídos em conjunto com desfecho dos pacientes, para identificar as particularidades do prognóstico desta população (AMANO et al., 2017).

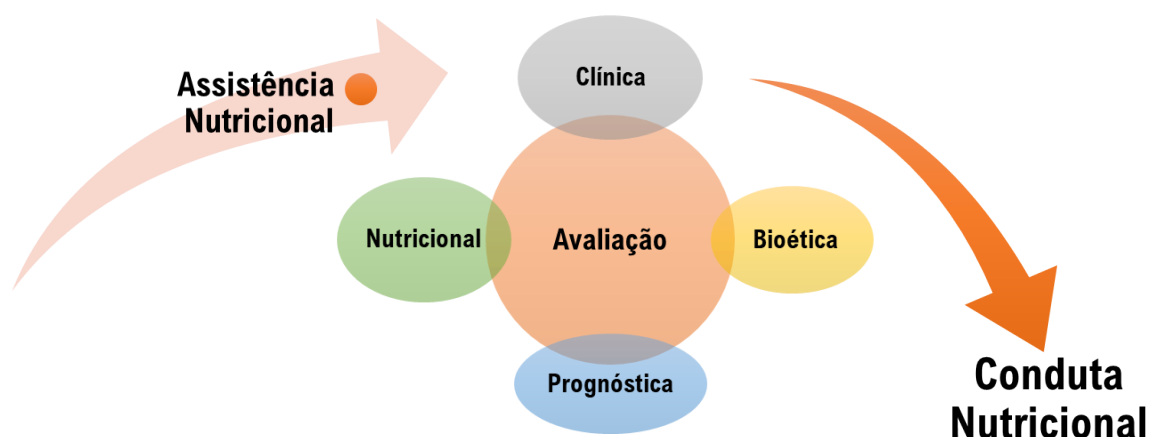


Figura 1. Componentes da avaliação nutricional no cuidado paliativo

Fonte: Elaboração própria.

2.4 PROGNÓSTICO

“Não há fracasso diante das doenças terminais: é preciso ter respeito pela grandeza do ser humano que enfrenta sua morte. O verdadeiro herói não é aquele que quer fugir do encontro com a sua morte, mas sim aquele que a reconhece com sua maior sabedoria”

Ana Claudia Quintana Arantes, *A morte é um dia que vale a pena viver*, p49.

O prognóstico é a predição da probabilidade de ocorrência de um desfecho a partir da condição de um indivíduo ou do curso de sua doença, ele representa um componente de sumária importância para o manejo de indivíduos com câncer avançado. Através da sua estimativa é possível avaliar o benefício de medidas a serem propostas, promover alívio da ansiedade quanto aos rumos do curso da doença e formular o plano de cuidados a ser instituído, incluindo planejamento para as fases finais da vida (SIMMONS et al., 2017).

A precisão de cada ferramenta depende da população de pacientes avaliada e o tempo para o qual se deu a sua avaliação (SIMMONS et al., 2019). Ela inclui dois princípios, a discriminação e a calibração. O primeiro refere-se à capacidade de diferenciar pacientes que morreram daqueles que permaneceram vivos em um período determinado (comumente avaliado pela estatística de concordância, estatística C). Já o segundo representa o quanto a probabilidade de sobrevivência prevista por modelos hipotéticos reflete resultados reais. A precisão também está relacionada a sensibilidade, especificidade e valor preditivo do método (HOSMER; LEMESHOW, 2005).

A avaliação prognóstica não é uma predição com 100% de precisão, uma vez que a morte e outros eventos clínicos são probabilísticos, não sendo, portanto, possível determinar com tamanha exatidão o momento em que estes ocorrerão. Essa medida não constitui um evento isolado, mas sim um processo contínuo que pode ser modificado em função da resposta a tratamentos, presença de comorbidades, sintomas e ocorrências clínicas (HUI, 2015; HUI et al., 2019). O processo de elaboração é composto pelas seguintes etapas: comunicação. A formulação está relacionada ao uso das ferramentas que vão permitir a predição, enquanto a comunicação é relativa à exposição da avaliação realizada ao paciente e seus cuidadores, fornecendo dados e auxiliando na compreensão e na prática da autonomia (HUI et al., 2019).

2.4.1 Ferramentas de avaliação prognóstica

A tomada de decisão baseada na avaliação prognóstica depende da capacidade de estimar a sobrevivência com precisão, quanto mais acurada a avaliação maiores serão os benefícios em termos de planejamento clínico. As ferramentas de avaliação prognósticas podem ser: a) subjetivas (baseadas na intuição), que resultam em estimativas menos acuradas, com grande risco de erro e variação entre avaliadores, podendo resultar em direcionamentos terapêuticos inadequados; e b) objetivas: que incluem fatores e modelos mensuráveis e padronizáveis, permitindo maior confiabilidade e reprodutibilidade, porém devem representar sistemas

simples, uma vez que a complexidade pode dificultar o uso como parte de uma rotina (SIMMONS et al., 2019)

As ferramentas prognósticas podem ser classificadas entre fatores relacionados a doença e ao paciente. No câncer avançado, a predição utilizando informações relativas a doença (como o estágio e a localização do tumor) é pouco recomendada, sendo mais valorizados os fatores centrados no paciente (MALTONI et al., 2005). Os principais fatores e modelos prognósticos são (CHAMBARD et al., 2018; DM CAMPAGNE, 2019; REID et al., 2017; SIMMONS et al., 2019, 2017; VIGANO et al., 2000):

a) predição clínica de sobrevida (abordagem temporal, questão surpresa e abordagem probabilística);

b) os marcadores da resposta inflamatória (avaliação de proteína C reativa, leucocitose, linfopenia e hipoalbuminemia; índices derivados do leucograma – razão neutrófilo linfócito, razão plaqueta linfócito e razão monócito linfócito);

c) presença e intensidade dos sintomas (entre eles dispneia, delírio ou falha cognitiva);

d) parâmetros relativos ao estado nutricional (ângulo de fase; classificação de desnutrição, sarcopenia secundária e caquexia do câncer);

e) indicadores funcionais (*Karnofsky Performance Status* – KPS – e *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* - ECOG-PS);

f) modelos prognósticos (*Palliative Prognostic Score* – PaP Score; *Palliative Prognostic Index* – PPI; *Palliative Performance Scale* – PPS; e Escore Prognóstico de Glasgow modificado – EPGm).

A predição clínica de sobrevida (PCS), é subjetiva e depende do critério individual sobre o paciente. Apesar das críticas recebidas e da sua não reprodutibilidade inerente, os clínicos optam em utilizá-la no dia a dia pela sua praticidade e conveniência (HUI, 2015; MALTONI et al., 2005). Entre as formas de avaliação, pode-se assumir uma abordagem temporal, surpresa ou probabilística, através das quais são feitas questões (“*Quanto tempo esse paciente viverá?*”; “*Eu me surpreenderia se esse paciente morresse em (tempo específico)?*”; e “*Em uma escala de 0 a 100%, qual a probabilidade de sobrevida em (tempo específico)?*”) e o prognóstico é atribuído em função das respostas (IKARI et al., 2020). O uso deste método deve ser considerado em combinação a outros fatores (MALTONI et al., 2005).

Alguns sinais e sintomas (dispneia, delírio e falha cognitiva) também apresentam significância prognóstica. Os mesmos caracterizam o que pode ser denominado como via terminal comum (RIPAMONTI; FARINA; GARASSINO, 2009). Em revisão realizada por

Trajkovic-Vidakovic et al(2012) observou-se que a presença de sintomas relacionados ao estado nutricional como: anorexia, perda de peso, fadiga, caquexia, disfagia e xerostomia foram considerados os principais preditores independentes de sobrevida em mais 50% dos estudos incluídos que haviam avaliados esses sintomas. Outro grupo de ferramentas compreende modelos que agregam diferentes parâmetros com pontuações próprias e permitem o rápido agrupamento dos indivíduos, entre esses estão o PaP score, o PPI e o PPS (MALTONI et al., 2005).

O PaP score, foi desenvolvido para uso em pacientes com câncer avançado, e validado por um estudo multicêntrico em um grupo de pacientes com tumores sólidos avançados. Este modelo considera predição clínica de sobrevida (em semanas), KPS, sintomas clínicos (anorexia e dispneia, sim vs. não), contagem total de leucócitos e percentual de linfócito, a fim de classificar os pacientes quanto a probabilidade de sobrevida em 30 dias entre < 30%, 30 – 70% e > 70%. (MALTONI et al., 1999) O PPS estabelece o prognóstico e permite a avaliação da funcionalidade do paciente, considerando mobilidade, atividade e evidência de doenças, autocuidado, ingestão e estado de consciência, atribuindo um valor de 0 a 100%. (ANDERSON et al., 1996) O PPI, foi desenvolvido para predição de sobrevida de indivíduos em unidades de cuidados paliativos. Ele considera o escore do PPS, KPS, ingestão oral, edema, dispneia em repouso e delirium, para classificar a expectativa de sobrevida entre > 6 semanas, entre 3 – 6 semanas e < 6 semanas. (STONE; TIERNAN; DOOLEY, 2008) Apesar de associarem diferentes informações, todos esses modelos apresentam itens subjetivos. Revisões publicadas recentemente avaliaram os diferentes métodos com relação a sua capacidade preditiva, na tabela 1, são apresentados os métodos e as medidas de acurácia relacionadas.

Tabela 1. Acurácia das diferentes ferramentas prognósticas.

Ferramenta	Medida de Acurácia (Estatística C)	Referência
PCS	0,56	(STIEL et al., 2010)
ECOG	0,64	(MILADINOVIC et al., 2013)
PPS	0,63	(MALTONI et al., 2012; MILADINOVIC et al., 2013)
KPS	0,63	(MILADINOVIC et al., 2013)
PPI	0,62 0,68	(MALTONI et al., 2012) (STIEL et al., 2010)
PaP	0,72 0,58	(MALTONI et al., 2012) (STIEL et al., 2010)
Biomarcadores		
EPGm	0,74 0,63	(CUNHA et al., 2021) (ZHANG et al., 2019)
RPA	0,80 0,64	(CUNHA et al., 2021) (ZHANG et al., 2019)

Nota: PCS – Predição Clínica de Saobrevida; ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; PPS - *Palliative Performance Scale*; KPS – *Karnofsky Performance Status*; PPI - *Palliative Prognostic Index*; PaP - *Palliative Prognostic Score*; EPGm – *Escore Prognóstico de Glasgow modificado*; RPA – *Razão Proteína-C0reativa/Albumina*.

Alguns biomarcadores têm sido apontados por apresentarem significado prognóstico, entre eles a proteína C reativa, a velocidade de hemossedimentação, os leucócitos e as alterações na leucometria (leucocitose, linfopenia e o produto da relação neutrófilo-linfócito), hipoalbuminemia, hipogonadismo, hipercalemia, hiponatremia, lactato desidrogenase alta. (MALTONI et al., 2005; REID et al., 2017; RIPAMONTI; FARINA; GARASSINO, 2009).

Atualmente, fortes evidências apontam o valor prognóstico resposta inflamatória crônica independente do sítio tumoral (DOLAN et al., 2017). Em revisão de literatura realizada por Reid et al (2017) foram avaliados quais os melhores biomarcadores para avaliação dos pacientes considerando a biologia do processo de morte e o período que a antecede. A partir dos estudos reunidos a avaliação da PCR, as concentrações plasmáticas de albumina e indicadores derivados (*Escore Prognóstico de Glasgow – EPG*; e *Razão PCR albumina – RPA*) apresentaram alto grau de evidência. Essas observações se justificam pelo papel exercido pela inflamação no desenvolvimento e progressão do câncer, sendo relacionada por isso a redução da sobrevida (BARACOS et al., 2018; DOUGLAS; MCMILLAN, 2014)

2.4.2 Biomarcadores

2.4.2.1. Proteína C Reativa

A proteína C reativa (PCR) foi relatada pela primeira vez em 1930 por Tillet e Francis que a divulgaram pela capacidade de ligação com o polissacarídeo C que compunha a parede celular de pneumococos. Sua produção ocorre nos hepatócitos, induzida por citocinas pró-inflamatórias, entre elas a interleucina – 6 e 1 (IL-6 e 1) e o fator de necrose tumoral α (TNF- α) (MAHMOUD; RIVERA, 2002; REID et al., 2017).

Atualmente, a PCR é o marcador de resposta inflamatória mais utilizado na prática clínica, refletindo processos agudos e crônicos. Essa medida apresenta boas sensibilidade, especificidade e reprodutibilidade em laboratórios hospitalares (MCMILLAN, 2009) A PCR desempenha papel importante na depleção de reservas musculares. Ela pode ser utilizada pelas células tumorais como via de sinalização para contribuir com seu crescimento, proteção contra a apoptose e a promoção da angiogênese e metástase (ARENDS et al., 2017b).

Os níveis séricos de PCR se associam à progressão do câncer, em estudo de Amano et al. (2017) para avaliar as implicações clínicas da PCR em uma coorte de pacientes com diagnóstico de câncer avançado em cuidados paliativos (n = 1511). Os pacientes foram estratificados em quatro grupos de acordo com o valor da PCR (baixa < 1 mg/L; moderada: $1 \leq \text{PCR} < 5 \text{ mg/dL}$; alta: $5 \leq \text{PCR} < 10 \text{ mg/dL}$; e muito alta: $\text{PCR} \geq 10 \text{ mg/dL}$) e foi observado aumento do risco de mortalidade concentração-dependente (HR 1,47 [IC95% 1,24-1,73, $p < 0,001$; HR 2,09 [IC 95% 1,74 – 2,50]; HR 2,55 [IC 2,13 – 3,05], $p < 0,001$), mostrando que quanto pior o estadiamento do tumor maior a resposta inflamatória e consequentemente mais altos as concentrações observadas.

Uma metanálise realizada por Dolan et al. (2017) apontou relação significativa da concentração da PCR com a sobrevida (HR 1,97 95% CI 1,76 – 2,21, $I^2 = 92\%$, $p < 0,00001$) e com a sobrevida específica do câncer (HR 2,93 95% CI 2,14 – 4,01, $P < 0,00001$, $I^2 66\%$). Apesar de não possuírem pontos de corte específicos, a literatura aponta que pontos de corte $\text{PCR} > 5$ e $> 10 \text{ mg/L}$ são os mais observados na literatura científica.

Iivinainen et al. (2019), em estudo realizado com uma amostra de pacientes com diferentes tumores em estadiamento avançado (n=56), compararam aqueles com exacerbação inflamatória, avaliada pela PCR elevada ($> 10 \text{ mg/mL}$) e aqueles que não o tinham ($\leq 10 \text{ mg/mL}$). O primeiro grupo apresentava menor sobrevida livre de progressão de doença (SLP, 2,0 x 4,0 meses, $p = 0.005$) e sobrevida global (SG, 10 x 17 meses, $p = < 0.001$). Em um estudo multicêntrico realizado por Boland et al. (2019) incluindo pacientes em cuidados paliativos

exclusivos, a concentração elevada de PCR apresentou associação com sintomas de impacto nutricional e foi capaz de explicar piora da capacidade funcional (avaliada por meio do *Karnofsky Performance Status*) observada no estudo.

2.4.2.2. Albumina

A albumina é uma proteína de fase aguda negativa cuja produção também ocorre no hepatócito. Na década de 70, Blackburn et al. (1977) descreveram pela primeira vez importância da sua utilização como parâmetro de avaliação nutricional, sendo sugerido seu uso como marcador de desnutrição em pacientes saudáveis. Apresentando uma meia-vida de 20 dias, seu uso foi amplamente difundido para avaliação de pacientes hospitalizados (EVANS et al., 2021). Recentemente, a Associação Americana de Nutrição Parenteral e Enteral se posicionou sobre o uso da albumina como marcador inflamatório associado ao risco nutricional em contraposição ao uso como indicador de desnutrição em pacientes com quadros inflamatórios concomitantes (EVANS et al., 2021).

As concentrações séricas de albumina são afetadas durante o processo inflamatório e acredita-se que isso ocorra por meio de alguns processos como: i. a repriorização hepática, onde o fígado redirecionaria sua produção em maior parte para secreção de outras proteínas de fase aguda positiva (como a PCR); ii. pelo aumento da permeabilidade capilar, comum em estados inflamatórios, promovendo transição do espaço intravascular para o meio intersticial; e c) em decorrência do catabolismo proteico visceral, onde a decomposição pode estar alterada, além de serem possíveis perdas renais e gastrointestinais (GRADEL et al., 2020).

No contexto da oncologia, a hipoalbuminemia tem sido apresentada como um fator prognóstico para a sobrevida global (HR 1,77 CI 95% 1,54 – 2,03, $p < 0,001$, $I^2 = 84\%$) e para sobrevida câncer específica (HR 3,05 CI 95% 2,08 – 4,47, $p < 0,001$, $I^2 = 84\%$), a via deste marcador estaria relacionada a dano hepático e a redução de componentes proteicos essenciais. Os pontos de corte atribuídos nos estudos variam, sendo albumina < 30 g/L e < 35 g/L os mais utilizados. (DOLAN et al., 2017; EVANS et al., 2008; VIGANO et al., 2000)

Liu e Li (2019) avaliaram uma amostra de pacientes com câncer gástrico e encontraram uma associação significativa entre o estadiamento tumoral (pelo sistema TMN) e a redução dos níveis de albumina, com risco de óbito de 75% (HR 1,7585 (1,139-2,797), $p < 0,05$). Um estudo apontou a hipoalbuminemia como um preditor de óbito em longo prazo (2 meses de sobrevida), outros estudos apontam que essa condição foi observada de maneira significativa mesmo próximo a morte (GRAY; AXELSSON, 2018; GWILLIAM et al., 2011; TAYLOR et al., 2015). O comportamento da concentração de albumina nos meses que antecedem o óbito necessita de

esclarecimentos, uma vez que os estudos são conflituosos sobre o período de tempo para o qual a avaliação desse indicador poderia fornecer melhores informações (LIU; LI, 2019).

2.4.2.3. Escore Prognóstico de Glasgow modificado e Razão Proteína C reativa /Albumina.

Dois indicadores derivados dos parâmetros de albumina e PCR também apresentam valor prognóstico reconhecido em literatura, o Escore Prognóstico de Glasgow modificado (EPGm) e a razão PCR-albumina (RPA). O EPGm é derivado da combinação pré-determinada de PCR e albumina, conferindo de 0 a 2 em função da hipoalbuminemia (albumina < 3,5 g / dL) e da exacerbação inflamatória (PCR > 10). A RPA é originada da combinação de valores absolutos dos parâmetros (DOLAN et al., 2017).

A capacidade prognóstica do EPGm e da RPA foi relatada em metanálise publicada por Dolan et al (2017) avaliando fatores e indicadores inflamatórios para predição prognóstica em pacientes com câncer avançado. Ambos podem ser considerados marcadores válidos, relacionados a resposta inflamatória.

O escore prognóstico de Glasgow modificado foi proposto em 2008, por McMillan et al (2009) e já foi amplamente validado quando ao seu potencial prognóstico em diferentes cenários dentro da oncologia (RONCOLATO et al., 2018). Estudos previamente publicados pelo nosso grupo de pesquisa, em uma coorte de pacientes com câncer avançado (n = 172) estratificou os grupos de acordo com as concentrações de albumina (< 3,5g / dL, sim ou não) e a PCR (≥ 10 mg / L, sim ou não) para avaliação de curvas de sobrevida sendo observados uma sobrevida significativamente menor no grupo que cursava com hipoalbuminemia (18 vs 66 days; 95% CI: 9-46; p= 0.001) e aumento de PCR (16 vs 43 days; 95% CI: 7-38; p= 0.002) albumina e PCR > 10mg/L, sendo observadas. Em análise multivariada, o escore prognóstico a hipoalbuminemia e o EPGm ≥ 1 se associaram de maneira independente ao óbito em 90 dias. Nossos resultados demonstram como os pacientes mais inflamados apresentaram piores desfechos (SOUZA CUNHA et al., 2018).

Uma meta análise recente envolvendo 4582 pacientes com tumor demonstrou que RPA está associada a uma pior sobrevida, independentemente do ponto de corte, seleção do valor de corte, método de tratamento, país, amostra tamanho, estágio e tipo de câncer (MIYAMOTO et al., 2019). Outro estudo transversal explorou a associação entre a RPA e desfechos clínicos em pacientes com e sem câncer terminal, sugerindo que a relação foi uma boa preditora da sobrevida em curto prazo (15 dias) (Li et al., 2017).

Em estudo realizado por Cunha et al (2021), com o objetivo de determinar o valor prognóstico de indicadores inflamatórios em pacientes com câncer avançado em cuidado

paliativo exclusivo, apontou que os pacientes que evoluíram a óbito em 90 dias apresentaram valores significativamente maiores de PCR, RPA, e indicadores derivados de leucócitos. Os autores avaliaram a capacidade preditiva os indicadores e constataram que a RPA apresentava maior força preditiva (0,80, Estatística C) quando comparada a PCR (0,76, estatística C) e ao EPGm (0,74). Face ao exposto, é possível que os parâmetros inflamatórios representem um alvo chave para melhorar a determinação do prognóstico e estratificar pacientes em função de sua sobrevida afim de alcançar melhor diferenciação sobre os pacientes com câncer avançado em cuidado paliativo exclusivo.

3 JUSTIFICATIVA

Na prática clínica, a assistência nutricional no tratamento do câncer pode ser dividida em três fases: inicial, quando a nutrição é considerada obrigatória e consiste em ofertar nutrientes em quantidades suficientes para atender as demandas fisiológicas e recuperar ou manter o estado nutricional; avançada, que em geral objetiva reduzir o impacto dos sintomas e melhorar a capacidade funcional e a qualidade de vida; fase final de vida, em que o objetivo é prioritariamente proporcionar conforto e qualidade de morte.

Considera-se, portanto, que este grupo de indivíduos possui condições heterogêneas, em que parte pode apresentar características nutricionais que os aproximam mais daqueles considerados refratários às intervenções e outra parte cujas alterações ainda podem ser passíveis de resposta ou atenuação da degradação do estado nutricional. Em função disso, um dos principais desafios é identificar corretamente a fase em que o paciente se encontra, o que é feito por meio da avaliação prognóstica.

A utilização dos métodos de avaliação nutricional convencional e dos pontos de corte sugeridos pela literatura para os biomarcadores, podem não ser suficientes para discriminar o prognóstico adequadamente e, conseqüentemente, falham na identificação daqueles pacientes que se beneficiariam de intervenções nutricionais mais específicas de forma adequada. Os estudos sugerem o uso dos biomarcadores inflamatórios para determinação do prognóstico em diferentes estágios da doença oncológica, incluindo a fase avançada, por serem ferramentas de avaliação objetivas e de fácil acesso e uso para toda a equipe. Desta forma, os estudos que avaliem os indicadores inflamatórios buscando identificar os mais adequados e a relação entre sua variação e o impacto sobre desfechos clínicos são de grande importância.

Nesse sentido, buscou-se neste estudo realizar a avaliação das concentrações séricas de proteína C-reativa, albumina e a razão proteína C-reativa albumina, e do escore prognóstico de Glasgow modificado, diferenciando o prognóstico a partir de pontos de corte determinados, de maneira a compreender melhor o momento da trajetória clínica dos pacientes e qual indicador para essa avaliação.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Avaliar o valor prognóstico da proteína C reativa, albumina, razão proteína C reativa / albumina e Escore Prognóstico de Glasgow modificado de acordo com diferentes pontos de corte em pacientes com câncer em cuidados paliativos

4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Descrever as concentrações séricas de proteína C reativa em pacientes com câncer avançado e sua relação com a sobrevida;
- Verificar as concentrações de albumina em pacientes com câncer avançado e sua relação com a sobrevida;
- Identificar a razão proteína C reativa – albumina em pacientes com câncer avançado e sua relação com a sobrevida;
- Avaliar o escore prognóstico de Glasgow modificado em pacientes com câncer avançado e sua relação com a sobrevida;
- Comparar o poder prognóstico da proteína C-reativa, albumina razão PCR-albumina nos pacientes com câncer avançado em cuidados paliativos.

5 MÉTODOS

O presente trabalho faz parte de um projeto maior intitulado “Diagnóstico nutricional diferencial e qualidade de vida de pacientes com câncer avançado em cuidados paliativos”. Trata-se de uma coorte retrospectiva, composta por indivíduos de ambos os sexos acompanhados na Unidade de Cuidados Paliativos (UCP) do Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (HC IV/INCA), cujo recrutamento de pacientes ocorreu de maio de 2016 até março de 2020. Os dados coletados não sofreram influência da pandemia do SARS-COV-2, pois a coleta foi encerrada em momento anterior a mesma. Por se tratar de uma unidade de cuidado paliativo exclusivo, os pacientes não estavam em vigência de tratamento modificador do curso da doença.

Os critérios de inclusão foram: ter idade ≥ 20 anos, *KPS* $\geq 30\%$, serem capazes de responder adequadamente as informações necessárias ou acompanhados de responsável capaz de fornecê-las. O *KPS* é avaliado pelos pesquisadores. Trata-se de uma escala que varia de 0 (óbito) a 100 (função plena), de forma que quanto maior a pontuação, melhor a capacidade de exercer as atividades diárias e de trabalho (SCHAG; HEINRICH; GANZ, 1984).

Os participantes que aceitaram participar, mediante assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE – **anexo 1**) foram avaliados em sua primeira consulta ambulatorial ou em até 48 horas da internação hospitalar por nutricionistas ou estudantes de nutrição treinados. Foram excluídos pacientes portadores de doenças autoimunes e aqueles que não possuíram informações sobre os exames laboratoriais.

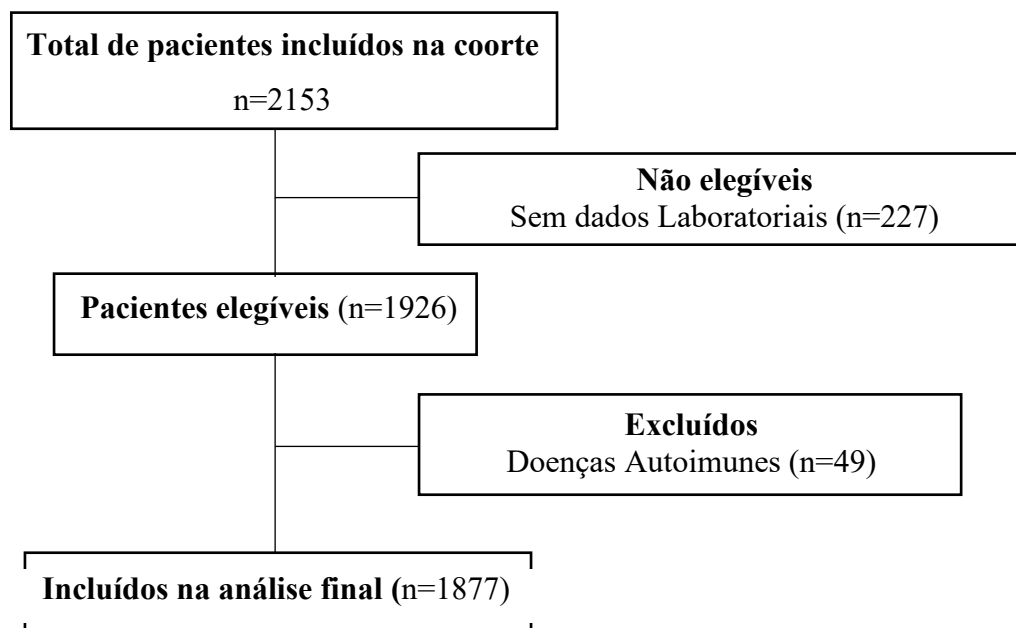


Figura 2. Fluxograma de seleção de pacientes.

Fonte: Elaboração própria.

5.1 QUESTÕES ÉTICAS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INCA (1.407.458 de 2016 – Anexo 2).0 Todos os voluntários receberam esclarecimento acerca dos procedimentos da pesquisa conforme determinações institucionais e a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e assinaram o TCLE.

5.2 COLETA DE DADOS

5.2.1 Exames Laboratoriais

Foram avaliados os valores de concentrações séricas de albumina e PCR. A coleta de sangue foi realizada, conforme rotina institucional, por um técnico de enfermagem durante a consulta ambulatorial e pelo técnico de laboratório para os pacientes internados, em no máximo 48 horas após a internação hospitalar. Para a realização dos exames, foi coletado volume de aproximadamente 12 ml de amostra de sangue por punção venosa, sendo 3,5 ml coletado em anticoagulante para as determinações hematológicas e 8 ml sem aditivo para a obtenção do soro destinado às análises bioquímicas.

Para as análises laboratoriais foram adotadas as seguintes metodologias: a) albumina sérica: método colorimétrico verde de bromocresol; b) PCR: método imunoturbidimétrico.

Foram utilizados como pontos de corte para PCR: a) < 5; b) 5 a 10; e c) > 10; enquanto para a albumina, foram considerados: a) < 2,4 mg/L; b) 2,4 – 2,9 mg/L; c) 3,0 – 3,5 mg/L; d) >3,5 mg/L (AMANO et al., 2017; VIGANO et al., 2017).

A Razão Proteína C Reativa – Albumin (RPA) foi determinada a partir da fórmula descrita no quadro 1. Os pontos de corte utilizados foram: a) < 1,2; b) 1,2 a 2,0; e c) >2,0 (COSTA et al., 2016).

Quadro 1. Fórmula razão proteína c reativa - albumina

$$RPA = \frac{\text{CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE PCR}}{\text{CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE ALBUMINA}}$$

Nota: RPA – Razão Proteína C Reativa / Albumina; PCR – Proteína C reativa

Para classificação de Escore Prognóstico de Glasgow modificado (mEPG – **quadro 2**), a pontuação foi definida com base na combinação dos resultados, atribuindo pontuação de 0 a 2 em função dos valores de PCR e albumina (MCMILLAN, 2009).

Quadro 2. Escore Prognóstico de Glasgow modificado.

Biomarcadores		EPGm
Albumina (g/dL)	PCR (mg/L)	
≥ 3,5	< 10	0
≥ 3,5	≥ 10	1
< 3,5	> 10	2

Nota: PCR – Proteína C reativa; EPGm – Escore Prognóstico de Glasgow modificado.

5.2.2 Informações clínicas e sociodemográficas

Foram coletados dados como: idade (anos), sexo (masculino vs. feminino), comorbidades, tratamentos prévios (quimioterapia, radioterapia, braquiterapia e/ou cirurgia), tipo de tumor e presença de metástases (sim vs. não; e local de progressão).

5.3 OCORRÊNCIA DO ÓBITO E SOBREVIDA

A data do óbito foi coletada no prontuário das pacientes. A sobrevida foi definida como o tempo em dias contados a partir da data da inclusão do paciente no estudo até a data do óbito. Foi considerado o óbito em até 90 dias.

5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Neste trabalho foi considerada uma amostragem por conveniência. O cálculo do poder amostral foi realizado usando a ferramenta online: <https://clincalc.com/Stats/Power.aspx>, considerando um erro alfa de 0,05. Foi encontrado um poder amostral de 100% para cada um dos biomarcadores inflamatórios avaliados.

As análises estatísticas foram realizadas no *Stata Data Analysis and Statistical Software* (STATA) versão 13.1. O critério de determinação de significância estatística adotado para todas as análises desta dissertação foi de 5%.

Foi realizada análise descritiva das principais variáveis com o intuito de determinar as características da amostra segundo procedimentos clássicos. O teste *Kolmogorov-Smirnov* foi utilizado para avaliar a distribuição das variáveis numéricas.

Foram construídas curvas de *Kaplan Meier* para avaliação de sobrevida e realizado o teste de log-rank foi usado para comparar as curvas de sobrevivência de acordo com cada biomarcador inflamatório usando o ponto de corte encontrado.

O modelo de risco proporcional de Cox foi usado para verificar a precisão dos pontos de corte e classificação do EPGm para prever o óbito. Portanto, quatro modelos múltiplos foram feitos, um para cada biomarcador. Foi utilizado o método de seleção *backward*, no qual as variáveis com $p < 0,20$ nas regressões univariadas foram incluídas nos modelos múltiplos e retiradas em ordem crescente de p-valor. Apenas as variáveis com valor de $p < 0,050$ permaneceram no modelo final.

A estatística de concordância (estatística C) foi usada para avaliar o poder discriminatório dos pontos de corte para prever a sobrevida global. Uma estatística C de 0,50 indica que o modelo prevê desfecho, bem como risco de chance (ou seja, números iguais de verdadeiros e falsos positivos); 0,70 a $< 0,80$ indica boa discriminação; 0,80 a $< 0,90$ indica excelente discriminação; 0,90 a $< 1,00$ é uma discriminação notável; e 1,00 é a previsão perfeita (HOSMER; LEMESHOW, 2005).

5.4.1 Qualidade dos dados

Foram elaborados manuais com instruções para a aplicação de cada instrumento de coleta de dados empregado na pesquisa. Os pesquisadores participaram de um treinamento realizado no INCA sob supervisão do coordenador da pesquisa, com duração total de 24 horas. A entrada de novos pesquisadores foi condicionada a realização de novos treinamentos. Em

seguida, foi realizado um estudo piloto durante um mês (junho/2016; n= 81), onde foram testados os instrumentos elaborados para a coleta de dados e, posteriormente, os questionários, as técnicas de aferição e a logística foram igualmente aperfeiçoadas.

Após a coleta de dados, cada formulário foi revisado imediatamente por quem o aplicou e posteriormente por um segundo revisor, visando minimizar possíveis erros de preenchimento. Também foram realizadas verificações semanais de inconsistências no banco de dados e reforço das questões que frequentemente apresentavam erros, em reuniões semanais entre pesquisadores. Além disso, os coordenadores da pesquisa participaram ativamente do trabalho de coleta de dados, supervisionando o andamento dos processos em diversas ocasiões.

6 RESULTADOS

Os resultados e discussão serão apresentados no manuscrito intitulado: **Prognostic risk stratification of inflammatory biomarkers related to C-reactive protein and albumin in patients with advanced cancer in palliative care.**

O manuscrito será submetido a revista intitulada Palliative Medicine:

Prognostic risk stratification using inflammatory biomarkers related to C-reactive protein and albumin in patients with advanced cancer in palliative care

Authors:

Geisiane Alves da Silva, BD^a

Livia Costa de Oliveira, PhD^{b*}

Emanuelly Varea Maria Wiegert, PhD^b

Larissa Calixto-Lima, PhD^b

Gabriella da Costa Cunha, BD^b

Wilza Arantes Ferreira Peres, PhD^a

^aDepartment of Nutrition and Dietetics, Institute of Nutrition, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

^bPalliative Care Unit, José Alencar Gomes da Silva National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

***Corresponding author**

E-mail: lilycostaoliveira@gmail.com

Tel.: 55 21 98887-9881

Rua Visconde de Santa Isabel, 274,

Vila Isabel,

Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Zip code 20560-120

ABSTRACT

Rationale: The systemic inflammation markers has been regarded as an outcome predictor in patients with advanced cancer. However, studies have different range to stratify risk of mortality in this group. This study aimed to evaluate the prognostic value of C-reactive protein (CRP), albumin, CRP/albumin ratio (CAR), and modified Glasgow Prognostic Score (mGPS) according to different thresholds in patients with advanced cancer in palliative care.

Methods: Prospective cohort study that includes patients evaluated at the Palliative Care Unit (Brazil) between July 2016 and March 2020. The thresholds analyzed were CRP: <5 vs. 5-10 vs. >10mg/L, albumin: <2.4 vs. 2.4-2.9 vs. 3.0-3.5 vs. >3.5g/dL, CAR: <1.2 vs. 1.2-2.0 vs. >2.0, and mGPS: 0 vs. 1 vs. 2.. Kaplan-Meier curves and Cox proportional hazard models were used to evaluate prognostic value and concordance statistic (C-statistic) was used to evaluate the predictive accuracy of this thresholds to predict death within 90 days.

Results: A total of 1,877 patients (mean age: 62 years; female: 57.5%; gastrointestinal tract tumor: 28.8%) were included. The median of overall survival was 51 (interquartile range: 19-124) days and decreased progressively according to the severity of the thresholds evaluated. According to Cox's proportional models, hazard ratios increasing as the thresholds worsen (CRP: HR 1.74 [95% CI, 1.50 – 2.02] to 2.30 [95% CI, 2.00 – 2.64] ; albumin: HR 1.77 [95% CI, 1.52 – 2.07] to 2.60 [95% CI, 2.15 – 3.14]; CAR: HR 1.47 [95% CI, 1.21 – 1.77] to 2.35 [95% CI, 2.05 – 2.69]; mGPS: HR 1.78 [95% CI, 1.40 – 2.23] to 1.89 [95% CI, 1.65 – 2.15]). In addition, all inflammatory biomarkers evaluated showed good discriminatory accuracy for predict death (C-statistic >0.70), with CAR as the best parameter (C-statistic: 0.80).

Conclusion: Our results suggest that CRP, albumin, CAR and mGPS can be used as clinically meaningful biomarkers to stratify patients with advanced cancer in palliative care into different risk groups according to the severity of these indicators. The CAR presents the better discriminatory accuracy.

Keywords: advanced cancer, inflammation, biomarkers, palliative care, prognosis.

Introduction

Accurate prediction of survival is a key drive to decisions in cancer care settings. In the context of patients with advanced disease, prognostic assessment is important for planning terminal care. Although there are different prognostic tools available for patients with cancer, their subjective factors are the major limitation and may result in inaccurate estimates. Thus, the use of objective factors has been encouraged to improve the accuracy, reliability, and reproducibility. In this context, biomarkers of systemic inflammation have been described for their prognostic ability in patients with advanced cancer. (HUI, 2015; REID et al., 2017)

The serum concentrations of C-reactive protein (CRP) and albumin has been proposed as independent prognostic factors in patients with different tumor sites, as well as indices derived from these markers, such as the modified Glasgow Prognostic Score (mGPS) and the CRP and albumin ratio (CAR) (CUNHA et al., 2021; DOLAN et al., 2017; GRADEL et al., 2020; JU; MA, 2020; PARTRIDGE et al., 2012; ZHANG et al., 2019). Assessing the inflammatory response using these parameters has helped clinicians to recognize the dying process and distinguish it from reversible worse.

Previous studies present different threshold to the biomarker indicators to assess the prognosis ability being common to report dichotomous measures (e.g PCR >10mg/L vs. < 10 mg/L; Albumin > 3.5g/dL vs. < 3.5g/dL) (DOLAN et al., 2017) which could be an oversimplification in the way of evaluating these markers, as patients with the same stage of the disease may have a different prognosis depending on other factors, such as the presence of cachexia, comorbidities and site of metastases (REID et al., 2017; WANG et al., 2020; SILVA et al., 2019; ZHANG et al, 2019; AMANO et al, 2016).

Although inflammatory biomarkers have a recognized role in predicting the survival of patients with cancer, few studies have proposed a specific framework to stratify the prognosis in patients in the terminal stage of the disease. In addition, is also unclear which one the best parameter to be used. In this sense, the aim of the present study was, in patients with advanced cancer in palliative care: a) to describe the prognostic values of CRP, albumin, mGPS and CAR; b) propose thresholds to stratify the risk of death in 90 days.

Methods

Study design and patient's selection

This study involves a secondary analysis of a prospective cohort study conducted in a Palliative Care Unit (PCU) of a national cancer institute, in Rio de Janeiro, Brazil, between July 2016 and March 2020. (CUNHA et al., 2021; SILVA et al., 2019; SOUZA CUNHA et al., 2018; WIEGERT; PADILHA; PERES, 2017) The focus of care in the PCU is symptom oriented and no patient was being actively treated with chemotherapy.

This study was approved by ethics review board of the center Ethics Committee (Protocol 1.407.458 de 2016) and all patients included provided written informed consent. The data did not influence by the SARS-COV-2 pandemic, because the data collection was stopped before them.

The inclusion criteria of the cohort were as follow: ≥ 20 years old, both sexes, able to answer the necessary information or accompanied by someone capable of competing it, and Karnofsky Performance Status (KPS) $\geq 30\%$ (ranges from 0, death, and 100, full function). (SCHAG; HEINRICH; GANZ, 1984). The exclusion criteria were doing not conducted the blood test and have a diagnosis of autoimmune diseases.

All consecutive referred inpatients and outpatients were evaluated, and information obtained during their first visit or 48 hours of hospitalization at the PCU. Data information collected from patients' records were age, sex, comorbidities, primary tumor site, previous anticancer treatment, presence and site of metastasis and date of death. KPS was assigned by trained researchers according to patient-reported daily physical function.

Biomarkers assessment

Non-fasting blood samples were obtained by the PCU team from the outpatients on their inclusion day in the study and from the inpatients within 48 hours of admission to the unit. The laboratory measures included serum CRP and albumin, which that were collected from electronic records. Cancer-related inflammation was assessed according to CRP, albumin, and two inflammation-based prognostic scores: CAR, calculated by dividing the absolute concentration of CRP (mg/L) by the serum albumin value (g/dL) (FAIRCLOUGH et al., 2009); and the mGPS, obtained from the combination of serum values of CRP and albumin (MCMILLAN, 2008).

Based on previous evidence, the threshold used in the study were determined as follow:

- i) CRP: <5mg/L; 5-10mg/L and; >10mg/L; (AMANO et al., 2017)
- ii) Albumin: <2,4g/dL; 2,4-2,9g/dL; 3,0-3,5g/dL; >3,5g/dL; (VIGANO et al., 2017)
- iii) mGPS: 0 = CRP <10 mg/L, 1 = albumin \geq 3.5 mg/dL and CRP \geq 10 mg/L, and 2 = albumin <3.5 mg/dL and CRP \geq 10 mg/L;(MCMILLAN, 2009)
- v) CAR: <1,2; 1,2-2,0; >2,0.(CUNHA et al., 2021)

Survival

Overall survival (OS) was defined as the time in days from the date the patient was included in the study (first visit to the PCU) until to the date of death, which was obtained from electronic records. Death was assessed within 90 days.

Statistical analyses

In this study we used a convenience sampling method. To verify our sampling power, we calculated a post hoc test using the online tool:

<https://clincalc.com/Stats/Power.aspx>, with an alpha error of 0.05. It was found a sample power of 100% for all inflammatory biomarkers.

Statistical analysis was performed using *Stata Data Analysis and Statistical Software* 13.1 (Stata Corp., College Station, Texas, USA). Statistical significance was set at $p < 0.05$.

The *Kolmogorov-Smirnov* test was used to assess the distribution of variables. Continuous data were described as mean \pm standard deviation (SD) or median with interquartile range (IQR, 25th and 75th percentiles), according to normality distribution. Categorical data were described as absolute frequency (n) and relative frequency (%). Chi-squared test was used to compared proportions, Student t-test to compare means values and the corresponding non-parametric test, Mann Whitney U test, to compared medians values.

A Kaplan-Meier analysis with a long-rank test was used to assess the differences in the median OS between the groups according to biomarkers thresholds. The multivariate Cox proportional hazards model was performed using backward selection, with the final model being considered when all p-values were < 0.05 . The variables selected for the multivariate model were those with p-value < 0.20 in the univariate analysis

The concordance statistic (C-statistic) was used to assess the discriminatory power of the threshold to predict the OS. A C-statistic values of 0.50 means that the model is performing no better than random chance at making a discrimination; 0.70 to < 0.80 indicates a good model;

0.80 to <0.90 indicates an excellent discrimination; 0.90 to <1.00 remarkable model; and 1.00 is the perfect prediction. (HOSMER; LEMESHOW, 2005)

Results

Among the original cohort of 2,153 patients, 49 were excluded due to autoimmune disease, and 227 due to missing laboratory data. Therefore, a total of 1,877 were enrolled in the present analysis. The patient characteristics were summarized in **Table 1**. The median age was 62 years (IQR 53-71; 60.3%), with predominance of females (57.5%). The most prevalent tumor site was those of the gastrointestinal tract (28.8%), followed by gynecological tract (17.7%) and head and neck (14.3%). The percentage of patients with KPS >40% was 53,9%. The median value of albumin was 3.4 g/dL (IQR 2.8 – 3.9), CRP was 5.48 mg/L (IQR 1.72 – 11.47), and CAR was 1.7 (IQR 0.46 – 3.91). Were observed predominance of patients with albumin > 3,5 (42,5%), CRP < 5 mg/L (47,3%), mGPS = 0 (70,5%) and CAR > 2.0 (45,2%) (**Table 2**).

The median survival was 51 days (IQR 19-124), and 64% of the patients died within 90 days. Median survival was 7.5 times lower in patients with albumin values <2.4g/dL when compared to patients with albumin >3.5g/dL. Similarly, the median survival was 4-fold lower in patients classified as having the highest CRP, CAR and mGPS cutoffs when compared to patients classified at the lowest cutoff points. Survival curves according to biomarker analyzed are show in the **Figure 2**. It was observed statistically significant difference in survival among de thresholds of the CRP ($p<0.001$), albumin ($p<0.001$), CAR ($p<0.001$) and mGPS ($p<0.001$) analyzed .

Regarding mortality risk, all inflammatory biomarkers were able to predict death at 90 days in the multivariate model. In the adjusted Cox model according age, sex, tumor site, presence of distant metastasis, performance status and health care setting, a significantly higher risk of mortality in a level-dependent manner was observed. In addition, it was observed that patients with $CAR \geq 2.0$ had a higher risk of mortality when compared to the other biomarkers, and this biomarker also showed the best predictive accuracy according to the C-statistic (0.80) (**Table 3**).

Discussion

Prognostication is a dynamic process and the accurately estimate of survival of patients with advanced cancer remains a challenge among healthcare providers. In this context, the present study, evaluated inflammatory biomarkers (CRP, albumin) and indices derived from their combinations/intersections (mGPS and CAR) according to different previous thresholds described in the literature to predict survival in patients with advanced cancer. Our results revealed that these biomarkers were accurate in prognosticating patients with advanced cancer in palliative settings 90 days before death. Furthermore, our findings allowed a level stratification into three or more groups prognosis-related risk of mortality, expand a potential utility of the inflammatory markers in clinical practice.

The chronic inflammation act as a key role in carcinogenesis and tumor progression. A persistent inflammatory state leads synthesis of cytokines in response of tissue necrosis and presence of tumor cells, which has an important effect on cancer progression. In the present study, there was a predominance of patients with serum concentrations of CRP < 5 mg/L (47,3%) and albumin > 3,5 g/dL (42,5%). We observed higher survival in the patients with them thresholds and decreased survival time level dependent. Similarly, Amano et al (2016) clustered patients with advanced cancer according to CRP levels and also reported a predominance of patients with CRP < 5 mg/dL (54,7%). They associated them with higher survival and suggested that the elevated CRP levels were associated with early death in patients with local advanced disease. Yang et al (2019) studied a group of patients with non-small cell lung cancer of all stages of cancer (n = 387), and classified the survival according to level of biomarkers. There were prevalence of albumin \geq 35 g/L (86,0%) and CRP < 5.61 mg/L, with significative association between an increase of CRP level and decrease of albumin with a risk of death.

Considering CRP and albumin derivate indices, we observed CAR median of 1.7 (IQR 0.46 – 3.91) and a prevalence of patients with CAR > 2.0 (45.1%). The concept of CRP/Albumin ratio was proposed by Fairclough et al (2009) as a predictor of mortality which be useful to evaluate acute exacerbations of chronic diseases. Our findings supported this, and

we observed an increase of survival according to decrease of CAR. In agreement, Zhang et al (2019), in a cohort of patients with advanced cancer, showed CAR median value of 1.8 (95% CI, 0.01 – 12.73) and made a stratification using CAR 1.31 as a cut-off. There was a significant worse survival in patients with $CAR \geq 1.31$ compared with those with smaller level of them (< 0.0001).

Several studies reported difficult in determination of prognosis in advanced cancer stage using dichotomic threshold. Our results showed a predominance of patients classify as mGPS = 0 (70.7%), from that, the majority would be considered as lower risk of mortality. These can be associated with the threshold mGPS classification, which that only consider inflammatory exacerbation if CRP values are superior to 10 mg/L and albumin values are less than 3.5 g/dL, while our results showed that patients with $CRP > 5\text{mg/L}$ and albumin 3 – 3.5 g/dL already have a significant risk of death, thus these thresholds are predictors of 90 days death. All biomarkers evaluated in this study were able to predict the OS in a level dependent mode. According to Cox's proportional hazard models, inflammatory markers can predict mortality within 90 days, with hazard ratios increasing as the thresholds worsen (CRP: 1.74 to 2.30; albumin: 1.77 to 2.60; CAR: 1.47 to 2.69; mGPS: 1.74 to 2.79). Similarly, Amano et al (2017) observed an increase of risk of mortality and disabilities in advanced cancer patients in exclusive palliative care and in a dose response according to categorization ($1 \leq CRP < 5 \text{ mg/L}$ – HR 1.47 [IC95% 1.24-1.73, $p < 0.001$]; $5 \leq CRP < 10 \text{ mg/L}$ – HR 2.09 [IC 95% 1.74 – 2.50, $P < 0.001$]; and $CRP \geq 10 \text{ mg/L}$ – HR 2.55 [IC 2.13 – 3.05, $p < 0.001$]).

Several studies have observed associations between exacerbation of the inflammatory systemic response (evaluated by CRP elevated, reduced albumin, elevated CAR and mGPS), and deterioration of nutritional status, increasing in burden of symptoms, disabilities to dayling live activities and a profound deterioration of quality of life. (AMANO et al., 2017; CEHRELI et al., 2019; SOUZA CUNHA et al., 2018; WALLENGREN; LUNDHOLM; BOSAEUS, 2013) These changes are exacerbated with the disease evolution process and the proximity of death. With advanced of disease occurred an activation of the innate immune and inflammatory pathway, being observed an increase of cytokine production, principally of interleukine (IL) 6, 10 and tumor necrosis factor α (TNF- α). These cytokines promote upregulation in the production of inflammatory acute-phase proteins (eg. CRP) and downregulation the negative acute-phase proteins (eg. albumin). This process increases the microvascular permeability and of the muscular catabolism can contribute with the alterations observed. This pathway activated might explain the alterations observed with the disease progress and the ability of the

inflammatory biomarkers in survival prediction. (GRADEL et al., 2020) Our results support the notion that advanced cancer is related to a systemic inflammatory response.

In the present study we observed that a simpler prognostic model based on the predictive capacity of inflammatory biomarkers could perform similarly well to more complex models that contain many variables. In a multicenter study allowed Japanese patients in palliative settings, Amano et al (2017) related C-statistic of 0.80 to Prognostic Palliative Index (PPI). However, a recent review appointed that the discriminatory ability of prognostic models can vary, being reported c-statistics values between 0.72 and 0.62 to the Palliative Prognostic Score (PaP) and PPI, respectively. (HUI, 2015) Our results present a C-statistic of 0.77 to mGPS and 0.80 to CAR. The mGPS are a prognostic model in cancer patients, nonetheless, only considering fixed threshold. In contrast, CAR reflect the continuous levels of CRP and albumin and grade their real alterations.

Considering only the classic cut-off points in advanced cancer can promote no accurate prognostication due to people who present borderline inflammatory serum concentrations. A meta-analysis developed by Dolan et al (2017), referred CRP, albumin, mGPS and CAR like as predictors of survival. Although, they suggest greater heterogeneity to the studies with variety of threshold compared with those with a standard binomial classification. From this context our results supported suggest a clinical utility in the use of biomarkers and the multiple threshold to stratify the patients in more of them two groups according to the risk, like as a lowest risk, median risk, and highest risk group, to direct the type of multidisciplinary interventions. Earle et al (2004) showed that 18.5% of patients were still receiving chemotherapy within 2 weeks of death. However, the decision as to give such treatments is often challenging and is often made after careful discussion about possible risks and benefits with the patient, taking into consideration the likely prognosis.

Limitation and advantages

This study was carried out at a single center, did not evaluate the variations of the biomarkers longitudinally and did not exclude patients with acute infection. The high inflammatory markers patients (CRP >10 mg/L, Albumin <2.4g/dL, mGPS = 2 and CAR >2.0) could be affected by acute infections, nonetheless we believe that the clinical implications of them do not change, because contribute to the deterioration of general status. In addition, it analyzed patients with various types of cancer and it is not known whether the significance of the biomarkers for predicting life expectancy is consistent across cancer types. Multicenter

studies could confirm the predictive value of the inflammatory biomarkers and the clinical utility to our stratification. The advantages were a large sample size with satisfactory power and the use of an objective and simple methods, that would be useful in the multidisciplinary team clinic practice and establishing different grades of risk of mortality.

Conclusion

Inflammatory biomarkers were feasible factors able to predict the prognosis of terminal cancer patients receiving palliative care. All the markers studied – CRP, Albumin, CAR and mGPS – presented a great discrimination for predicting OS in a grade manner, allowed a stratification of risk, despite that, the CAR thresholds presenting the best discriminatory power. These results provide evidence that can help for optimizing the prognostic risk stratification of palliative settings.

Table 1. Clinical and demographic characteristics of advanced cancer patients in palliative care. (n= 1,877)

Variables	Total [N (%)]
Age (years) ^a	62 (53;71)
Age \geq 60 years	1,132 (60.3)
Gender	
Female	1,079 (57.5)
Primary Tumor site	
Gastrointestinal tract	541 (28.8)
Gynecological	333 (17.7)
Head and neck	268 (14.3)
Breast	198 (10.6)
Lung	188 (10.0)
Skin, bones and soft tissues	74 (3.9)
Others ^b	275 (14.7)
Metastasis	1,386 (73.8)
Distant metastatic site^c	
Lung	608 (32.4)
Liver	475 (25.3)
Bones	362 (19.3)
Previous Treatment	
Radical	446 (23.8)
Palliative	434 (23.1)
Both	625 (33.3)
No treatment	372 (19.8)
Modalities^c	
Surgery	741 (39.5)
Chemotherapy	1,194 (63.6)
Radioterapy	849 (45.2)
Comorbidities^c	
SAH	699 (37.2)
DM	269 (14.3)
CKD	77 (4.1)
KPS (%) ^a	50 (40;60)
KPS > 40%	1,011 (53.9)
Current health care setting^c	
Inpatient	431 (23.0)
Outpatient	1,446 (77.0)
Survival (days) ^c	51 (19;124)
30 d ^b	657 (35.0)
60 d ^b	998 (53.2)
90 d ^b	1,211 (64.5)

Note: n – number of observations; SAH – sistemic arterial hypertension ; DM - diabetes mellitus; CD- cardiovascular diseases; CKD- chronic kidney disease; KPS - Karnofsky Performance Status.

^aMedian (interquartile range);

^bLeukemia, lymphoma, myeloma, central nervous system, kidney and urinay tract, male reproductor organs, peritoneum, mediastinum and unknow site;

^cMost prevalent.

Table 2. Inflammatory biomarkers in cancer advanced patients in palliative care (n= 1,877).

Variables	Survival^a	Total [N (%)]
Albumin (g/dL)		
> 3.5	111 (47 – 250)	798 (42.5)
3.5 – 3.0	49 (21 – 94)	465 (24.8)
2.9 – 2.4	28 (12 – 60)	380 (20.2)
< 2,4	15 (7 – 45)	234 (12.5)
PCR (mg/L)		
< 5	97 (42 – 237)	889 (47.3)
5 – 10	43 (19 – 106)	435 (23.2)
> 10	23 (9 – 57)	553 (29.5)
CAR		
< 1.2	107 (47 – 259)	771 (41.1)
1.2 – 2.0	62 (27 – 120)	254 (13.5)
> 2.0	28 (10 – 62)	852 (45.4)
mGPS		
0	76 (30 – 182)	1.324 (70.5)
1	38 (18 – 90)	103 (5.5)
2	21(8 – 51)	450 (24.0)

Notes: n = number of observations; CRP = C- reactive protein; CAR = C - reactive protein / albumin ration; mGPS – Modified Glasgow Prognostic Score.

^aMedian (Interquartile range)

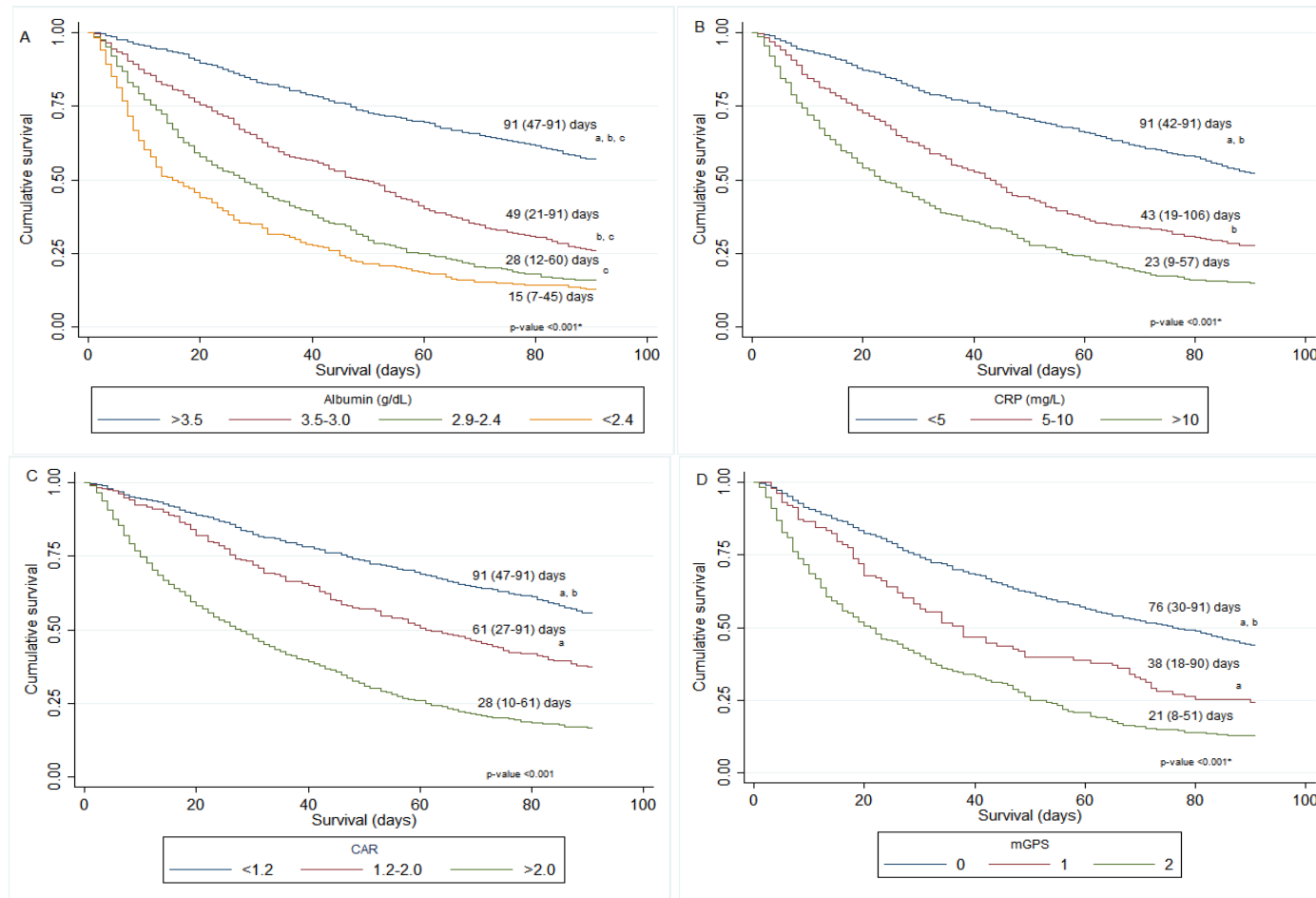


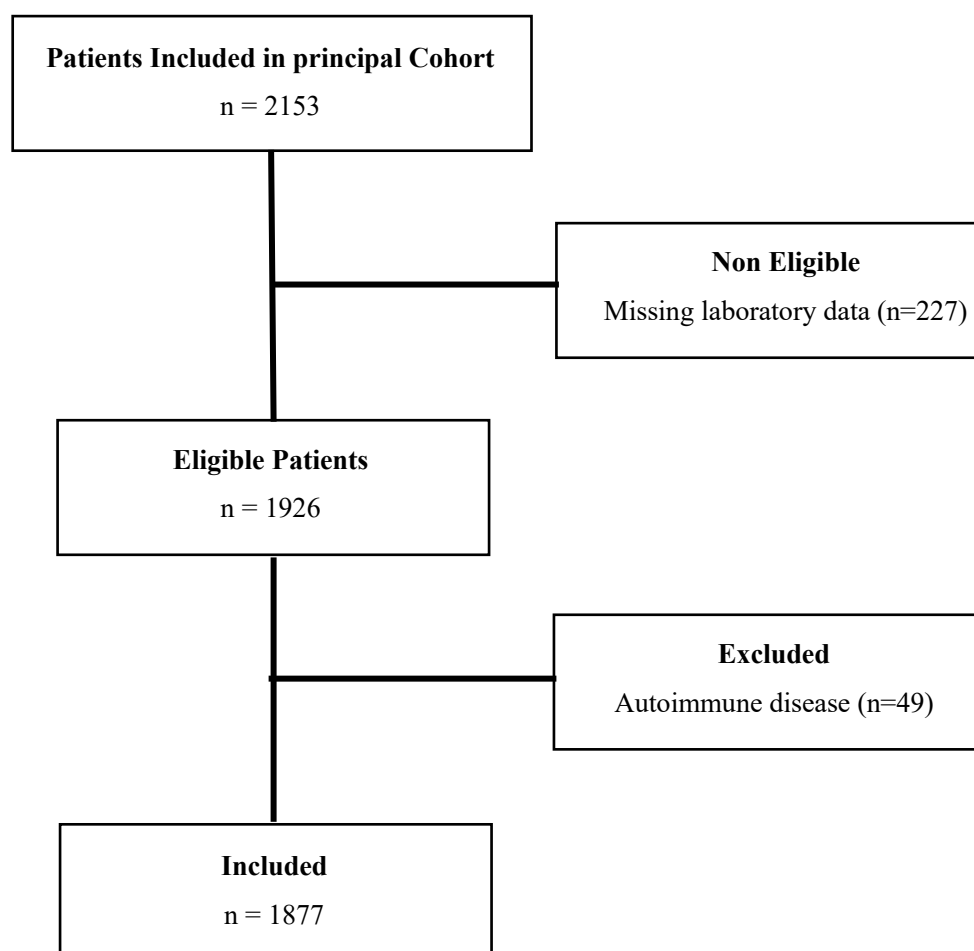
Figure 3: Kaplan Meier survival curves according to inflammatory biomarkers (n= 1.877).

Notes: panel A – albumin: a= different of 3.5 – 3.0 g/dL; b= different of 2.9 – 2.4 g/dL; c= different of < 2.4 g/dL; panel B – C reactive protein, CRP: a= different of 5 – 10mg/L; b= different of de > 10 mg/L; panel C – C reactive protein/albumin ratio: a= different of 1.2 – 2.0; b= different of >2.0; panel D – Modified Glasgow Prognostic Score, mGPS: a= different of 1; b= different

Tabela 3. Proportional Cox risk model to predict survival based on inflammatory biomarkers in patients with advanced cancer in palliative care. (n= 1,877).

Variables	Univariate	Multivariate HR (95% CI)				C-Statistic
	HR (95% CI)	Albumin	CRP	CAR	mGPS	
Albumin (g/dL)						
>3.5	1.00	1.00	-	-	-	0.78
3.5 - 3.0	2.35 (2.02-2.73) ^a	1.77 (1.52-2.07) ^a	-	-	-	
2.9 – 2.4	3.51 (3.01-4.11) ^a	2.07 (1.75-2.45) ^a	-	-	-	
<2.4	4.63 (3.89-5.52) ^a	2.60 (2.15-3.14) ^a	-	-	-	
CRP (mg/L)						
<5	1.00	-	1.00	-	-	0.78
5-10	2.06 (1.78-2.38) ^a	-	1.74 (1.50-2.02) ^a	-	-	
>10	3.26 (2.85-3.72) ^a	-	2.30 (2.00-2.64) ^a	-	-	
CAR						
<1.2	1.00	-	-	1.00	-	0.80
1.2 – 2.0	1.66 (1.38-2.01) ^a	-	-	1.47 (1.21-1.77) ^a	-	
>2.0	3.32 (2.92-3.79) ^a	-	-	2.35 (2.05-2.69) ^a	-	
Mgps						
0	1.00	-	-	-	1.00	0.77
1	1.74 (1.38-2.20) ^a	-	-	-	1.78 (1.40-2.23) ^a	
2	2.79 (2.46-3.16) ^a	-	-	-	1.89 (1.65-2.15) ^a	
<i>Adjusting Factors</i>						
Age (year)	0.99 (0.98-0.99) ^a	0.99 (0.98-0.99) ^a	0.99 (0.98-0.99) ^a	0.99 (0.98-0.99) ^a	0.99 (0.98-0.99) ^a	-
Gender (female)	1.07 (0.95-1.20)	-	-	-	-	-
Tumoral site (gastrointestinal tract)	1.26 (1.11-1.42) ^a	1.20 (1.06-1.36) ^b	1.30 (1.15-1.48) ^a	1.29 (1.14-1.46) ^a	1.31 (1.16-1.49) ^a	-
Distant metastasis (yes)	1.15 (1.01-1.31) ^a	-	-	-	-	-
KPS (%)	0.95 (0.95-0.96) ^a	0.97 (0.96-0.98) ^a	0.96 (0.95-0.97) ^a	0.96(0.96-0.97) ^a	0.96 (0.95-0.96) ^a	-
Current health situation [§]	2.53 (2.23-2.86) ^a	1.17 (1.01-1.36) ^a	1.24 (1.07-1.43) ^a	1.21 (1.05-1.40) ^a	-	-

Note: HR – hazard ratio; CRP – C reactive protein; CAR – C reactive protein/albumin ratio; mGPS – modified Glasgow Prognostic Score; KPS - Karnofsky Performance Status. ^a*p*-valor <0.05. [§]Outpatient and inpatient.



Supplementary figure: Flow chart of study selection.

References

AMANO, K. et al. Clinical Implications of C-Reactive Protein as a Prognostic Marker in Advanced Cancer Patients in Palliative Care Settings. *Journal of Pain and Symptom Management*, [s.l.], v. 51, n° 5, p. 860–867, 2016. ISSN: 08853924, DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2015.11.025.

_____. C-reactive protein, symptoms and activity of daily living in patients with advanced cancer receiving palliative care. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, [s.l.], v. 8, n° 3, p. 457–465, 2017. ISSN: 2190-6009, DOI: 10.1002/jcsm.12184.

BYE, A. et al. Alterations in inflammatory biomarkers and energy intake in cancer cachexia: a prospective study in patients with inoperable pancreatic cancer. *Medical Oncology*, [s.l.], v. 33, n° 6, 2016. ISSN: 1357-0560, 1559-131X, DOI: 10.1007/s12032-016-0768-2.

CEHRELI, R. et al. Can Inflammatory and Nutritional Serum Markers Predict Chemotherapy Outcomes and Survival in Advanced Stage Nonsmall Cell Lung Cancer Patients? *BioMed Research International*, [s.l.], v. 2019, p. 1–8, 2019. ISSN: 2314-6133, 2314-6141, DOI: 10.1155/2019/1648072.

COSTA, M. D. de S. et al. Association Between Nutritional Status, Inflammatory Condition, and Prognostic Indexes with Postoperative Complications and Clinical Outcome of Patients with Gastrointestinal Neoplasia. *Nutrition and Cancer*, [s.l.], v. 68, n° 7, p. 1108–1114, 2016. ISSN: 1532-7914, DOI: 10.1080/01635581.2016.1206578.

CUNHA, G. da C. et al. Clinical Relevance and Prognostic Value of Inflammatory Biomarkers: A prospective Study in Terminal Cancer Patients Receiving Palliative Care. *Journal of Pain and Symptom Management*, [s.l.], p. S0885392421003067, 2021. ISSN: 08853924, DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2021.04.009.

DOLAN, R. D. et al. The role of the systemic inflammatory response in predicting outcomes in patients with advanced inoperable cancer: Systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, [s.l.], v. 116, p. 134–146, 2017. ISSN: 1040-8428, DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.06.002.

FAIRCLOUGH, E. et al. Evaluation of a modified early warning system for acute medical admissions and comparison with C-reactive protein/albumin ratio as a predictor of patient outcome. *Clinical Medicine*, [s.l.], v. 9, n° 1, p. 30–33, 2009. ISSN: 1470-2118, 1473-4893, DOI: 10.7861/clinmedicine.9-1-30.

GRADEL, K. O. et al. Longitudinal trajectory patterns of plasma albumin and C-reactive protein levels around diagnosis, relapse, bacteraemia, and death of acute myeloid leukaemia patients. *BMC Cancer*, [s.l.], v. 20, n° 1, p. 249, 2020. ISSN: 1471-2407, DOI: 10.1186/s12885-020-06754-z.

GRAY, S.; AXELSSON, B. The prevalence of deranged C-reactive protein and albumin in patients with incurable cancer approaching death. *PLOS ONE*, [s.l.], v. 13, n° 3, p. e0193693, 2018. ISSN: 1932-6203, DOI: 10.1371/journal.pone.0193693.

HAMANO, J. et al. Adding items that assess changes in activities of daily living does not improve the predictive accuracy of the Palliative Prognostic Index. *Palliative Medicine*, [s.l.], v. 31, n° 3, p. 258–266, 2017. ISSN: 0269-2163, 1477-030X, DOI: 10.1177/0269216316650788.

HOSMER, D. W.; LEMESHOW, S. Applied logistic regression. New York; Toronto: John Wiley & Sons, 2005. ISBN: 978-0-471-72214-4.

HUI, D. Prognostication of Survival in Patients with Advanced Cancer: Predicting the Unpredictable? *Cancer Control*, [s.l.], v. 22, n° 4, p. 489–497, 2015. ISSN: 1073-2748, 1073-2748, DOI: 10.1177/107327481502200415.

JU, S.-Y.; MA, S.-J. High C-reactive protein to albumin ratio and the short-term survival prognosis within 30 days in terminal cancer patients receiving palliative care in a hospital setting: A retrospective analysis. *Medicine*, [s.l.], v. 99, n° 9, p. e19350, 2020. ISSN: 0025-7974, 1536-5964, DOI: 10.1097/MD.0000000000019350.

LEE, D. et al. Comparative Effectiveness of Nutritional and Biological Therapy in North American Children with Active Crohn's Disease. *Inflammatory bowel diseases*, [s.l.], v. 21, n° 8, p. 1786–1793, 2015. ISSN: 1536-4844 1078-0998, DOI: 10.1097/MIB.0000000000000426.

MCMILLAN, D. C. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer: *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, [s.l.], v. 12, n° 3, p. 223–226, 2009. ISSN: 1363-1950, DOI: 10.1097/MCO.0b013e32832a7902.

PARTRIDGE, M. et al. Prognostication in Advanced Cancer: A Study Examining an Inflammation-Based Score. *Journal of Pain and Symptom Management*, [s.l.], v. 44, n° 2, p. 161–167, 2012. ISSN: 08853924, DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2011.08.013.

REID, V. L. et al. A systematically structured review of biomarkers of dying in cancer patients in the last months of life; An exploration of the biology of dying. *PLOS ONE*, [s.l.], v. 12, n° 4, p. e0175123, 2017. ISSN: 1932-6203, DOI: 10.1371/journal.pone.0175123.

SCHAG, C. C.; HEINRICH, R. L.; GANZ, P. A. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. *Journal of Clinical Oncology*, [s.l.], v. 2, n° 3, p. 187–193, 1984. ISSN: 0732-183X, 1527-7755, DOI: 10.1200/JCO.1984.2.3.187.

SILVA, G. A. Da et al. Clinical utility of the modified Glasgow Prognostic Score to classify cachexia in patients with advanced cancer in palliative care. *Clinical Nutrition*, [s.l.], p. S0261561419302845, 2019. ISSN: 02615614, DOI: 10.1016/j.clnu.2019.07.002.

SOUZA CUNHA, M. et al. Relationship of nutritional status and inflammation with survival in patients with advanced cancer in palliative care. *Nutrition*, [s.l.], v. 51, p. 98–103, 2018. ISSN: 0899-9007, DOI: 10.1016/j.nut.2017.12.004.

TAVARES, P. et al. Revisiting the clinical usefulness of C-reactive protein in the set of cancer cachexia. *Porto Biomedical Journal*, [s.l.], v. 6, n° 1, p. e123, 2021. ISSN: 2444-8664, DOI: 10.1097/j.pbj.0000000000000123.

VIGANO, A. A. L. et al. Use of routinely available clinical, nutritional, and functional criteria to classify cachexia in advanced cancer patients. *Clinical Nutrition*, [s.l.], v. 36, n° 5, p. 1378–1390, 2017. ISSN: 02615614, DOI: 10.1016/j.clnu.2016.09.008.

WALLENGREN, O.; LUNDHOLM, K.; BOSAEUS, I. Diagnostic criteria of cancer cachexia: relation to quality of life, exercise capacity and survival in unselected palliative care patients. *Supportive Care in Cancer*, [s.l.], v. 21, n° 6, p. 1569–1577, 2013. ISSN: 1433-7339, DOI: 10.1007/s00520-012-1697-z.

WANG, Y. et al. Prognostic value of the C-reactive protein to albumin ratio in esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, [s.l.], v. 36, n° 1, p. 54–61, 2020. ISSN: 1607-551X, 2410-8650, DOI: 10.1002/kjm2.12129.

WIEGERT, E. V. M.; PADILHA, P. de C.; PERES, W. A. F. Performance of Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) in Patients With Advanced Cancer in Palliative Care. *Nutrition in Clinical Practice*, [s.l.], v. 32, n° 5, p. 675–681, 2017. ISSN: 0884-5336, 1941-2452, DOI: 10.1177/0884533617725071.

ZHANG, J. et al. C-Reactive Protein/Albumin Ratio Is an Independent Prognostic Predictor of Survival in Advanced Cancer Patients Receiving Palliative Care. *Journal of Palliative Medicine*, [s.l.], v. 22, n° 12, p. 1536–1545, 2019. ISSN: 1096-6218, 1557-7740, DOI: 10.1089/jpm.2019.0102.

7 CONCLUSÃO

Nossos resultados sugerem que os marcadores inflamatórios relacionados à PCR e à albumina podem ser usados como biomarcadores clinicamente significativos para estratificar pacientes com câncer avançado em cuidados paliativos em diferentes grupos de risco relacionado ao prognóstico

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANCP - ACADEMIA NACIONAL DE CUIDADOS PALIATIVOS. **Análise situacional e recomendações para estruturação de programas de cuidados paliativos no Brasil**. São Paulo: [s.n.].

AHMEDZAI, S. H. et al. A new international framework for palliative care. **European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)**, v. 40, n. 15, p. 2192–2200, out. 2004.

AMANO, K. et al. C-reactive protein, symptoms and activity of daily living in patients with advanced cancer receiving palliative care. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 8, n. 3, p. 457–465, jun. 2017.

ANDERSON, F. et al. Palliative performance scale (PPS): a new tool. **Journal of Palliative Care**, v. 12, n. 1, p. 5–11, 1996.

ARENDS, J. et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. **Clinical Nutrition**, v. 36, n. 1, p. 11–48, fev. 2017a.

ARENDS, J. et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. **Clinical Nutrition**, v. 36, n. 5, p. 1187–1196, out. 2017b.

ARENDS, J. Struggling with nutrition in patients with advanced cancer: nutrition and nourishment-focusing on metabolism and supportive care. **Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology**, v. 29, n. suppl_2, 2 jan. 2018.

BARACOS, V. E. et al. Cancer-associated cachexia. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, n. 1, p. 17105, jun. 2018.

BENARROZ, M. DE O.; FAILLACE, G. B. D.; BARBOSA, L. A. Bioética e nutrição em cuidados paliativos oncológicos em adultos. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, p. 1875–1882, set. 2009.

BLACKBURN, G. L. et al. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. **JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition**, v. 1, n. 1, p. 11–22, 1977.

BOLAND, J. W. 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. **Palliative Medicine**, v. 33, n. 2, p. 206–212, fev. 2019.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Estimativa 2006: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2006.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Consenso nacional de nutrição oncológica**. Rio de Janeiro: INCA, 2015. v. 2

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Estimativas 2020: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2019.

CARO, M. M. M. et al. Evaluación del riesgo nutricional e instauración de soporte nutricional en pacientes oncológicos, según el protocolo del grupo español de Nutrición y Cáncer. **Nutricion Hospitalaria**, v. 23, n. 5, p. 458–468, 2008.

CHAMBARD, L. et al. Bone, muscle, and metabolic parameters predict survival in patients with synchronous bone metastases from lung cancers. **Bone**, v. 108, p. 202–209, mar. 2018.

CORSI, D. C. et al. Consensus document of the Italian Association of Medical Oncology and the Italian Society of Palliative Care on early palliative care. **Tumori**, v. 105, n. 2, p. 103–112, abr. 2019.

COSTA, M. D. DE S. et al. Association Between Nutritional Status, Inflammatory Condition, and Prognostic Indexes with Postoperative Complications and Clinical Outcome of Patients with Gastrointestinal Neoplasia. **Nutrition and Cancer**, v. 68, n. 7, p. 1108–1114, out. 2016.

COTOGNI, P. et al. The Role of Nutritional Support for Cancer Patients in Palliative Care. **Nutrients**, v. 13, n. 2, 22 jan. 2021.

CUNHA, G. DA C. et al. Clinical relevance and prognostic value of inflammatory biomarkers: a prospective study in terminal cancer patients receiving palliative care. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 0, n. 0, 21 abr. 2021.

DM CAMPAGNE. [Cancer: Communicating the diagnosis and prognosis]. **Semergen**, v. 45, n. 4, jun. 2019.

DOLAN, R. D. et al. The role of the systemic inflammatory response in predicting outcomes in patients with advanced inoperable cancer: Systematic review and meta-analysis. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 116, p. 134–146, 1 ago. 2017.

DOUGLAS, E.; MCMILLAN, D. C. Towards a simple objective framework for the investigation and treatment of cancer cachexia: The Glasgow Prognostic Score. **Cancer Treatment Reviews**, v. 40, n. 6, p. 685–691, 1 jul. 2014.

EVANS, D. C. et al. The Use of Visceral Proteins as Nutrition Markers: An ASPEN Position Paper. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 36, n. 1, p. 22–28, 2021.

EVANS, W. J. et al. Cachexia: A new definition. **Clinical Nutrition**, v. 27, n. 6, p. 793–799, dez. 2008.

FERRELL, B. R. et al. Integration of Palliative Care Into Standard Oncology Care: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. **Journal of**

Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, v. 35, n. 1, p. 96–112, jan. 2017.

GANGADHARAN, A. et al. Protein calorie malnutrition, nutritional intervention and personalized cancer care. **Oncotarget**, v. 8, n. 14, p. 24009, 4 abr. 2017.

GARCÍA-BAQUERO MERINO, M. T. Palliative Care: Taking the Long View. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, 16 out. 2018.

GRADEL, K. O. et al. Longitudinal trajectory patterns of plasma albumin and C-reactive protein levels around diagnosis, relapse, bacteraemia, and death of acute myeloid leukaemia patients. **BMC Cancer**, v. 20, n. 1, p. 249, dez. 2020.

GRAY, S.; AXELSSON, B. The prevalence of deranged C-reactive protein and albumin in patients with incurable cancer approaching death. **PLOS ONE**, v. 13, n. 3, p. e0193693, 13 mar. 2018.

GWILLIAM, B. et al. Development of Prognosis in Palliative care Study (PiPS) predictor models to improve prognostication in advanced cancer: prospective cohort study. **BMJ**, v. 343, n. aug25 1, p. d4920–d4920, 25 ago. 2011.

HAUN, M. W. et al. Early palliative care for adults with advanced cancer. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 12 jun. 2017.

HORIE, L. M. et al. Diretriz BRASPEN de terapia nutricional no paciente com câncer. **Brasilian Association of Parenteral and Enteral Journal**, v. 34, n. Supl 1, p. 2–32, 2019.

HOSMER, D. W.; LEMESHOW, S. **Applied logistic regression**. New York; Toronto: John Wiley & Sons, 2005.

HUI, D. Prognostication of Survival in Patients with Advanced Cancer: Predicting the Unpredictable? **Cancer Control**, v. 22, n. 4, p. 489–497, out. 2015.

HUI, D. et al. Prognostication in advanced cancer: update and directions for future research. **Supportive Care in Cancer**, v. 27, n. 6, p. 1973–1984, jun. 2019.

IIVANAINEN, S. et al. Elevated CRP levels indicate poor progression-free and overall survival on cancer patients treated with PD-1 inhibitors. **ESMO Open**, v. 4, n. 4, p. e000531, ago. 2019.

IKARI, T. et al. “3-Day Surprise Question” to predict prognosis of advanced cancer patients with impending death: Multicenter prospective observational study. **Cancer Medicine**, v. 10, n. 3, p. 1018–1026, 21 dez. 2020.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Relatório de gestão INCA 2018** INCA, , 2018.

INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR HOSPICE AND PALLIATIVE CARE; WORLDWIDE PALLIATIVE CARE ALLIANCE. Joint Declaration and Statement of Commitment on Palliative Care and Pain Treatment as Human Rights. **Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy**, v. 22, n. 4, p. 300–302, 2008.

KAVALIERATOS, D. et al. Association Between Palliative Care and Patient and Caregiver Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA**, v. 316, n. 20, p. 2104–2114, 22 nov. 2016.

LAVIANO, A.; DI LAZZARO, L.; KOVERECH, A. Nutrition support and clinical outcome in advanced cancer patients. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 77, n. 4, p. 388–393, nov. 2018.

LI, N. et al. Prognostic Role of the Pretreatment C-Reactive Protein/Albumin Ratio in Solid Cancers: A Meta-Analysis. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 41298, fev. 2017.

LINE, D. **2015 Quality of Death Index**. Disponível em: <<https://eiuperspectives.economist.com/healthcare/2015-quality-death-index>>. Acesso em: 26 out. 2019.

LIU, C.; LI, X. Stage-Dependent Changes in Albumin, NLR, PLR, and AFR are Correlated with Shorter Survival in Patients with Gastric Cancer. **Clinical Laboratory**, v. 65, n. 09/2019, 2019.

MAHMOUD, F. A.; RIVERA, N. I. The role of C-reactive protein as a prognostic indicator in advanced cancer. **Current Oncology Reports**, v. 4, n. 3, p. 250–255, maio 2002.

MALTONI, M. et al. Successful Validation of the Palliative Prognostic Score in Terminally Ill Cancer Patients. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 17, n. 4, p. 240–247, abr. 1999.

MALTONI, M. et al. Prognostic factors in advanced cancer patients: evidence-based clinical recommendations--a study by the Steering Committee of the European Association for Palliative Care. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 23, n. 25, p. 6240–6248, 1 set. 2005.

MALTONI, M. et al. Prospective comparison of prognostic scores in palliative care cancer populations. **The Oncologist**, v. 17, n. 3, p. 446–454, 2012.

MAY, P. et al. Economics of Palliative Care for Hospitalized Adults With Serious Illness: A Meta-analysis. **JAMA internal medicine**, v. 178, n. 6, p. 820–829, 1 jun. 2018.

MCMILLAN, D. C. An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer: Nutrition Society and BAPEN Medical Symposium on 'Nutrition support in cancer therapy'. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 67, n. 3, p. 257–262, 2008.

MCMILLAN, D. C. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer: **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 12, n. 3, p. 223–226, maio 2009.

MILADINOVIC, B. et al. External validation of a web-based prognostic tool for predicting survival for patients in hospice care. **Journal of Palliative Care**, v. 29, n. 3, p. 140–146, 2013.

MIYAMOTO, T. et al. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio Is Useful for Predicting Short-Term Survival in Cancer and Noncancer Patients. **Journal of Palliative Medicine**, v. 22, n. 5, p. 532–537, maio 2019.

MUSCARITOLI, M. et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. **Clinical Nutrition**, v. 40, n. 5, p. 2898–2913, maio 2021.

OLIVEIRA, L. C. DE. Cuidados Paliativos: Por que Precisamos Falar sobre isso? **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 65, n. 4, p. e-04558, 16 dez. 2019.

OTTERY, F. D. Cancer cachexia: prevention, early diagnosis, and management. **Cancer Practice**, v. 2, n. 2, p. 123–131, abr. 1994.

PRADO, C. M. et al. Central tenet of cancer cachexia therapy: do patients with advanced cancer have exploitable anabolic potential? **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 98, n. 4, p. 1012–1019, 1 out. 2013.

PRESSOIR, M. et al. Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in French Comprehensive Cancer Centres. **British Journal of Cancer**, v. 102, n. 6, p. 966–971, mar. 2010.

REID, V. L. et al. A systematically structured review of biomarkers of dying in cancer patients in the last months of life; An exploration of the biology of dying. **PLOS ONE**, v. 12, n. 4, p. e0175123, 6 abr. 2017.

RICHES, J. C.; VOIGT, L. P. Palliative, Ethics, and End-of-Life Care Issues in the Cancer Patient. **Critical Care Clinics**, v. 37, n. 1, p. 105–115, 1 jan. 2021.

RIPAMONTI, C. I.; FARINA, G.; GARASSINO, M. C. Predictive models in palliative care. **Cancer**, v. 115, n. S13, p. 3128–3134, 2009.

RONCOLATO, F. T. et al. Validation of the modified Glasgow Prognostic Score (mGPS) in recurrent ovarian cancer (ROC) – Analysis of patients enrolled in the GCIG Symptom Benefit Study (SBS). **Gynecologic Oncology**, v. 148, n. 1, p. 36–41, jan. 2018.

SANTOS, A. F. J. DOS; FERREIRA, E. A. L.; GUIRRO, Ú. B. DO P. **Atlas dos cuidados paliativos no Brasil 2019**. 1. ed. São Paulo: Academia Nacional de Cuidados Paliativos, 2020.

SCHAG, C. C.; HEINRICH, R. L.; GANZ, P. A. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. **Journal of Clinical Oncology**, v. 2, n. 3, p. 187–193, mar. 1984.

SCHLICK, C. J. R.; BENTREM, D. J. Timing of palliative care: When to call for a palliative care consult. **Journal of Surgical Oncology**, v. 120, n. 1, p. 30–34, jul. 2019.

SILVA, G. A. DA et al. Clinical utility of the modified Glasgow Prognostic Score to classify cachexia in patients with advanced cancer in palliative care. **Clinical Nutrition**, v. 39, n. 5, p. 1587–1592, maio 2020.

SIMMONS, C. et al. “How Long Have I Got?”—A Prospective Cohort Study Comparing Validated Prognostic Factors for Use in Patients with Advanced Cancer. **The Oncologist**, v. 24, n. 9, p. e960–e967, set. 2019.

SIMMONS, C. P. L. et al. Prognostic Tools in Patients With Advanced Cancer: A Systematic Review. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 53, n. 5, p. 962–970.e10, maio 2017.

SOUZA CUNHA, M. et al. Relationship of nutritional status and inflammation with survival in patients with advanced cancer in palliative care. **Nutrition**, v. 51, p. 98–103, 1 jul. 2018.

STIEL, S. et al. Evaluation and comparison of two prognostic scores and the physicians’ estimate of survival in terminally ill patients. **Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer**, v. 18, n. 1, p. 43–49, jan. 2010.

STONE, C. A.; TIERNAN, E.; DOOLEY, B. A. Prospective Validation of the Palliative Prognostic Index in Patients with Cancer. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 35, n. 6, p. 617–622, jun. 2008.

SUNG, H. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, p. caac.21660, 4 fev. 2021.

TAN, B. H. L. et al. Sarcopenia in an Overweight or Obese Patient Is an Adverse Prognostic Factor in Pancreatic Cancer. **Clinical Cancer Research**, v. 15, n. 22, p. 6973–6979, 15 nov. 2009.

TAYLOR, P. et al. Change in physiological variables in the last 2 weeks of life: An observational study of hospital in-patients with cancer. **Palliative Medicine**, v. 29, n. 2, p. 120–127, fev. 2015.

TAYLOR, R. M. Chapter 1 - Ethical principles and concepts in medicine. Em: BERNAT, J. L.; BERESFORD, H. R. (Eds.). . **Handbook of Clinical Neurology**. Ethical and Legal Issues in Neurology. [s.l.] Elsevier, 2013. v. 118p. 1–9.

THULER, L. C. S. et al. Determinants of late stage diagnosis of cervical cancer in Brazil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 36, n. 6, p. 237–243, jun. 2014.

TRAJKOVIC-VIDAKOVIC, M. et al. Symptoms tell it all: a systematic review of the value of symptom assessment to predict survival in advanced cancer patients. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 84, n. 1, p. 130–148, out. 2012.

VIGANO, A. et al. Survival prediction in terminal cancer patients: a systematic review of the medical literature. **Palliative Medicine**, v. 14, n. 5, p. 363–374, set. 2000.

VIGANO, A. A. L. et al. Use of routinely available clinical, nutritional, and functional criteria to classify cachexia in advanced cancer patients. **Clinical Nutrition**, v. 36, n. 5, p. 1378–1390, out. 2017.

VILAÇA MENDES, E. O cuidado das condições crônicas na atenção primária à saúde. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, v. 31, n. 2, p. 1–3, 22 jun. 2018.

WORLD HEALTH ASSEMBLY. **Resolution WHA67.19: Strengthening of palliative care as a component of comprehensive care throughout the life course.**, 2014. Disponível em: <http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_R19-en.pdf>. Acesso em: 27 mar. 2021

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guide to early cancer diagnosis**. Geneva: [s.n.].

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019**. Global Cancer Observatory. Disponível em: <who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death>. Acesso em: 27 mar. 2021.

WORLDWIDE PALLIATIVE CARE ALLIANCE. **Global atlas of palliative care at the end of life**. 2. ed. London: Worldwide Palliative Care Alliance, 2020.

ZHANG, J. et al. C-Reactive Protein/Albumin Ratio Is an Independent Prognostic Predictor of Survival in Advanced Cancer Patients Receiving Palliative Care. **Journal of Palliative Medicine**, v. 22, n. 12, p. 1536–1545, 1 dez. 2019.

ANEXOS

ANEXO I – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do projeto: Diagnóstico nutricional diferencial e qualidade de vida de pacientes com câncer avançado em cuidados paliativos

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa porque possui atendimento nesta instituição e teve diagnóstico de câncer. 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 mais 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

Esta pesquisa tem como objetivo avaliar o estado nutricional dos pacientes com câncer avançado. O estado nutricional é a quantidade de energia e de massa muscular que uma pessoa possui armazenada, o que dependerá, principalmente, do tipo e da quantidade de alimento que ela ingere, e se ela pratica exercício físico ou não.

PROCEDIMENTOS DA PESQUISA

Neste estudo iremos:

- Avaliar o seu estado nutricional por meio de medidas do seu corpo que incluem pesar, medir a altura, passar uma fita ao redor do seu braço e da sua panturrilha e ver a gordura do seu braço. Com ajuda de um aparelho chamado bioimpedância, vamos

conhecer a quantidade de músculo e de gordura do seu corpo. Para fazer a bioimpedância você vai ficar deitado e colocaremos uns sensores iguais ao do aparelho de eletrocardiograma. É um exame que não fura, não tem radiação e não acarreta nenhum tipo de complicação. Iremos também avaliar sua força manual utilizando um aparelho chamado dinamômetro.

- Avaliar algumas questões relacionadas à sua alimentação, ao seu estado nutricional e a sua qualidade de vida utilizando perguntas que serão feitas em um único momento (nas consultas ambulatoriais ou durante internação hospitalar na instituição). Estes questionários normalmente são respondidos em no máximo 20 minutos.
- Fazer um exame de sangue que irá avaliar se você tem algum grau de inflamação, bem como seu estado nutricional. A coleta de sangue é a que habitualmente você já realiza no seu tratamento e será realizada por um profissional de saúde que empregará todos os procedimentos adequados. Entretanto, alguns sinais e sintomas relacionados à coleta de sangue podem aparecer, como dor e infecção no local de punção ainda que pouco frequentes e temporários.

BENEFÍCIOS

Você não será remunerado por sua participação e esta pesquisa não poderá oferecer benefícios diretos a você. Se você concordar com o uso de suas informações, 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. Ao participar deste estudo, você terá a oportunidade de realizar uma avaliação mais completa e detalhada da sua saúde, além de identificar se você precisa de um reforço nutricional específico. Você terá acesso a todos os seus resultados se assim desejar. Com o resultado dessa pesquisa poderemos conhecer melhor o estado nutricional da população dos indivíduos com câncer avançado no Brasil.

RISCOS

Não existem riscos físicos adicionais a você pela sua participação nesta pesquisa. É importante que você entenda que nenhum procedimento médico adicional será realizado. O seu tratamento será exatamente o mesmo caso você participe ou não deste estudo.

CUSTOS

Você não terá quaisquer custos ou despesas (gastos) pela sua participação nessa pesquisa. Você não pagará por qualquer procedimento ou teste exigido como parte desta pesquisa.

1.1.1.1 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 de exames e testes 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 e os procedimentos referentes à pesquisa serão imediatamente interrompidos.

ACESSO AO RESULTADOS DE EXAMES

Você pode ter acesso a qualquer resultado relacionado à esta pesquisa. Estes resultados serão enviados ao seu médico e ele os discutirá com você. Se você tiver interesse, você poderá receber uma cópia dos mesmos.

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 uma das seguintes nutricionistas, no horário entre 8hs e 20hs: **Emanuelly Varea Maria Wiegert** - (21) 97577-0548; **Larissa Calixto Lima** (21) 99172-9948; e **Livia Costa de Oliveira** - (21) 98644-8650.

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 todos as pessoas que se voluntariam a participarem 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 Nº128, Sala 203, de segunda a sexta de 9:00 a 17:00 hs, 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 e de parte de meu tumor e/ou meu sangue obtidos 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.

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.

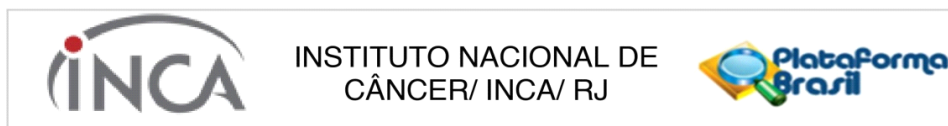
_____	____/____/____
Nome e Assinatura do participante	Data

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

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.

_____	____/____/____
Nome e Assinatura do Responsável pela obtenção do Termo	Data

ANEXO II – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Diagnóstico nutricional diferencial e qualidade de vida de pacientes com câncer avançado em cuidados paliativos

Pesquisador: LIVIA COSTA DE OLIVEIRA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 52396416.4.0000.5274

Instituição Proponente: Hospital do Câncer IV

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.407.458

Apresentação do Projeto:

Conforme Parecer CConsubstanciado do CEP-INCA de número 1.396.382, datado de 27 de Janeiro de 2016.

Objetivo da Pesquisa:

Conforme Parecer CConsubstanciado do CEP-INCA de número 1.396.382, datado de 27 de Janeiro de 2016.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme Parecer CConsubstanciado do CEP-INCA de número 1.396.382, datado de 27 de Janeiro de 2016.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Conforme Parecer CConsubstanciado do CEP-INCA de número 1.396.382, datado de 27 de Janeiro de 2016.

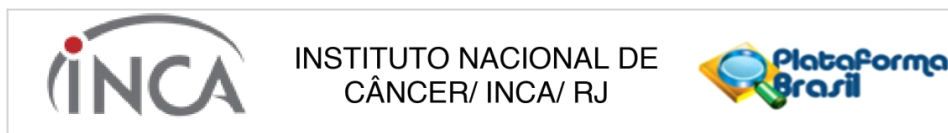
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Conforme Parecer CConsubstanciado do CEP-INCA de número 1.396.382, datado de 27 de Janeiro de 2016.

Recomendações:

Conforme parecer 1.396.382.

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
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



Continuação do Parecer: 1.407.458

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Trata-se da análise das respostas às pendências apontadas no Parecer CConsubstanciado do CEP-INCA de número 1.396.382, datado de 27 de Janeiro de 2016:

Pendência: No item 4.2 do Projeto, sugere-se alterar título "Sujeitos da Pesquisa" por "Participantes da Pesquisa", atendendo à recomendação de Resolução 466/2012.

Resposta: Atendido. O título foi alterado para Participantes da Pesquisa (página 15, linha 450).

Análise: Pendência atendida.

Pendência: Esclarecer, acerca de tamanho da amostra, que figura como "0" na PB, estimativa de participantes a serem envolvidos ao longo de período assinalado, em que pese definição de amostragem de conveniência, tendo em vista abrangência de objetivos propostos e variedade de medidas que se pretende inferir dos participantes.

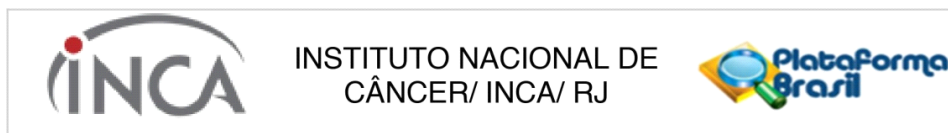
Resposta: O item foi atendido e mesmo se tratando de uma amostragem não probabilística de conveniência, foi realizada uma estimativa de captação mensal de participantes para a pesquisa de acordo com o número médio anual de atendimentos de primeira vez do HCIV e o texto reformulado.

Novo texto (página 15, linha 435): Será realizado um estudo clínico, observacional de coorte, com amostragem não probabilística de conveniência, com pacientes com câncer avançado atendidos na unidade de cuidados paliativos (HC IV) do INCA, na cidade do Rio de Janeiro/RJ. Estima-se de acordo com o número médio anual de atendimentos de primeira vez que o número de captação de participantes será de 80 pacientes/mês.

Análise: Pendência atendida.

Pendência: Quanto ao Orçamento apresentado nestes arquivos como em documento anexo, definido na PB como de financiamento próprio, pede-se ratificar tal condição em vista de valor considerável apresentado, esclarecendo se há (ou não) presença dos equipamentos referidos na instituição e, se necessário, acerca de sua autorização de uso.

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
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



Continuação do Parecer: 1.407.458

Resposta: A condição foi ratificada com o esclarecimento a cerca da disponibilidade dos equipamentos necessários para a realização da pesquisa.

Novo texto (página 25, linha 736): O INCA não possui disponibilidade dos equipamentos supracitados, de forma que estes serão requeridos por meio de auxílio à pesquisa (FAPERJ - Auxílio ao Pesquisador Recém-contratado – ARC). Caso não ocorra concessão do mesmo, os pesquisadores responsáveis pelo estudo disponibilizarão equipamentos próprios.

Análise: Pendência atendida.

Pendência: Quanto aos instrumentos empregados, fica compreendido que são utilizados na rotina do Serviço, igualmente para pacientes de ambulatório como aqueles internados de que se compõem a amostra do presente estudo (com exceção, ao que parece, de questionário de Qualidade de Vida), validando a ausência de custos (de transporte, por exemplo) prevista em outro documento (TCLE). Pede-se confirmar.

Resposta: O item foi atendido.

Novo texto (página 25, linha 740): Os participantes do estudo serão avaliados no decurso da consulta ambulatorial rotineira ou durante internação hospitalar, não necessitando de deslocamento adicional. Desta forma, não haverá nenhum dispêndio financeiro por parte do paciente.

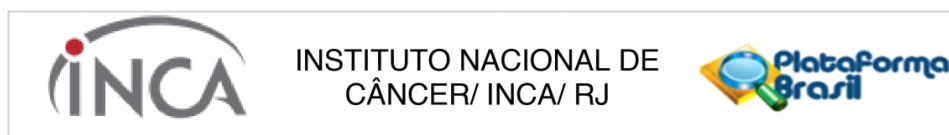
Análise: Pendência atendida.

Pendência: Solicita-se descrever melhor etapa de treinamento "teórico/prático" a ser realizada previamente ao estudo piloto e coleta de dados, incluindo a previsão de possíveis novos egressos à equipe de pesquisa ao longo do estudo.

Resposta: Demais esclarecimentos foram escritos a respeito do treinamento teórico/prático.

Novo texto (página 25, linha 740): Os entrevistadores participarão de um treinamento realizado no

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
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



Continuação do Parecer: 1.407.458

INCA sob supervisão do coordenador da pesquisa, com duração total de 24 horas. Tal atividade constará de uma etapa teórica com o estudo de manuais e publicações científicas pertinentes aos questionários utilizados e as técnicas de avaliação antropométrica descritas por Gordon et al. (LOHMAN et al., 1988) e Frisancho (1974). Em seguida, os entrevistadores serão padronizados para aplicação dos questionários e aferição das medidas antropométricas de acordo com a proposta de Habicht et al. (1974), sendo avaliados segundo exatidão e precisão. A entrada de novos entrevistadores será condicionada a realização de novos treinamentos.

Análise: Pendência atendida.

Pendência: No item 4.6 de Projeto, é mencionado que resultados "serão utilizados para elaboração de duas teses de doutorado e um trabalho de conclusão de Residência", o que se verifica ainda no preenchimento de documentação (Formulário de Submissão), entretanto não há vínculos institucionais de ensino explícitos ao longo de proposta de investigação, e quanto à equipe de pesquisa apresentada nela não constam residentes. Esclarecer.

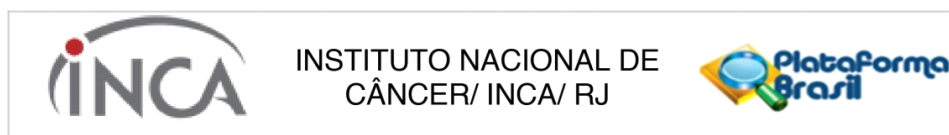
Resposta: Embora haja pretensão de que os dados possam ser utilizadas em futuras teses de doutorado das pesquisadoras auxiliares Emanuely Varea Maria Wiegert e Larissa Calixto Lima, ainda não há vínculos institucionais de ensino estabelecidos e por isso não foram explicitados no formulário de submissão. Caso isso ocorra, os projetos das referidas propostas de teses serão submetidos a reapreciação do CEP. Portanto, esta informação foi retirada do Formulário de Submissão e do projeto.

Entretanto, foi incluso no Formulário de Submissão a proposta de pesquisa do Trabalho de Conclusão de Residência Multiprofissional em Oncologia bem como o nome da discente como integrante da equipe de pesquisa. Poderá haver inclusão de novos pesquisadores na coleta de dados no decorrer do estudo condicionada a comunicação prévia a este CEP e posterior treinamento.

Análise: Pendência atendida.

Pendência: Em relação ao Questionário de Qualidade de Vida a ser utilizado no estudo, é mencionada autorização para seu emprego no texto, solicitando-se confirmação por meio de mensagens trocadas com editor responsável. E alerta-se para rever cabeçalho deste instrumento

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
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



Continuação do Parecer: 1.407.458

em anexo, onde constam iniciais de paciente, o que deve dar lugar a um padrão de codificação numérica que assegure anonimato de participantes.

Resposta: Item foi atendido. Anexo comprovação solicitada.

Item foi acatado. Substituída versão anexada pela enviada pelo editor responsável pelo questionário (página 45).

Análise: Pendência atendida.

Considerações Finais a critério do CEP:

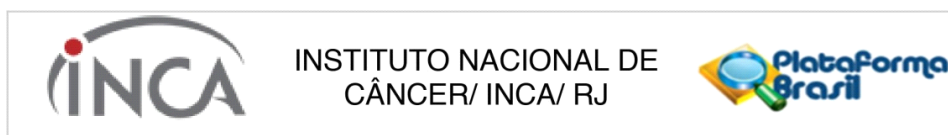
Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (CEP-INCA), de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12 e na Norma Operacional N° 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

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_BÁSICAS_DO_PROJETO_651351.pdf	05/02/2016 15:47:50		Aceito
Outros	FORMULARIO_DE_SUBMISSAO.pdf	05/02/2016 14:26:00	Larissa Calixto Lima	Aceito
Outros	QLQ_C15_AUTORIZACAO_DE_USO.pdf	05/02/2016 14:24:02	Larissa Calixto Lima	Aceito
Outros	RESPOSTA_DO_PARECER.doc	04/02/2016 20:43:02	Larissa Calixto Lima	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DE_PESQUISA_COM_CORRECOES_CEP.doc	04/02/2016 20:40:49	Larissa Calixto Lima	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	12/01/2016 13:52:55	Larissa Calixto Lima	Aceito
Orçamento	Orcamento.docx	11/01/2016 15:36:54	Larissa Calixto Lima	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	11/01/2016 15:35:12	Larissa Calixto Lima	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_pesquisadores.doc	11/01/2016 15:34:27	Larissa Calixto Lima	Aceito

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
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



Continuação do Parecer: 1.407.458

Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Declaracao_de_manuseio_material_biologico.doc	11/01/2016 15:33:26	Larissa Calixto Lima	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	11/01/2016 15:26:58	Larissa Calixto Lima	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 12 de Fevereiro de 2016

Assinado por:
Carlos Henrique Debenedito Silva
(Coordenador)

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
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