



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
Pós-Graduação em Oncologia

AMANDA PEREIRA MOTA

Estado nutricional avaliado por meio da Avaliação Subjetiva Global Produzida pelo Próprio Paciente (ASG-PPP) como preditor de toxicidade à quimiorradioterapia em pacientes com câncer do colo do útero

Orientadora: Prof. Dra. Gabriela Villaça Chaves

RIO DE JANEIRO
2021



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
Pós-Graduação em Oncologia

AMANDA PEREIRA MOTA

Estado nutricional avaliado por meio da Avaliação Subjetiva Global Produzida pelo Próprio Paciente (ASG-PPP) como preditor de toxicidade à quimiorradioterapia em pacientes com câncer do colo do útero

Dissertação apresentada ao Instituto Nacional de Câncer como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Oncologia

Orientadora: Prof. Dra. Gabriela Villaça Chaves

RIO DE JANEIRO
2021

M917e Mota, Amanda Pereira

Estado nutricional avaliado por meio da Avaliação Subjetiva Global Produzida pelo Próprio Paciente (ASG-PPP) como preditor de toxicidade à quimiorradioterapia em pacientes com cancer do colo do útero/ Amanda Pereira Mota. – Rio de Janeiro, 2021.

94 f.: il. color.

Dissertação (Mestrado em Oncologia) – Programa de Pós-Graduação em Oncologia, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2021.

Orientador: Prof^ª. Dra. Gabriela Villaça Chaves.

1. Toxicidade à Quimioterapia Celular. 2. Neoplasias do Colo do Útero. 3. Estado Nutricional. 4. Desnutrição. 5. Avaliação Subjetiva Global. I. Chaves, Gabriela Villaça (Orient.). II. Instituto Nacional de Câncer José

Catlogação na fonte

Kátia Simões CRB7/5952



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
Pós-Graduação em Oncologia

AMANDA PEREIRA MOTA

Estado nutricional avaliado por meio da Avaliação Subjetiva Global Produzida pelo Próprio Paciente (ASG-PPP) como preditor de toxicidade à quimiorradioterapia em pacientes com câncer do colo do útero

ORIENTADORA: Prof. Dra. Gabriela Villaça Chaves

Defesa em: 11/05/2021

EXAMINADORES:

Prof. Dra. Andreia Cristina de Melo
Prof. Dra. Lívia Costa Oliveira
Prof. Dra. Ana Paula Trussardi Fayh
Prof. Dr. Luiz Claudio santos Thuler – Suplente I
Prof. Dra. Wilza Arantes Ferreira Peres – Suplente II

RIO DE JANEIRO
2021

AGRADECIMENTOS

Eu gostaria de agradecer a Deus pelas bênçãos constantes em minha vida e por me dar saúde, sabedoria e força para superar às dificuldades. Aos meus pais e irmã, pelo amor incondicional e que, com muito carinho e apoio, não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa da minha vida.

Agradecimento especial à minha orientadora Gabriela Villaça Chaves, por me dar essa oportunidade de crescimento profissional e acadêmico. Aprendi muito com seu trabalho e dedicação à ciência. Sua história me inspira.

Ao Grupo de Pesquisa em Nutrição e Câncer, pelo acolhimento e oportunidade de participar da pesquisa. Sem eles essa pesquisa não seria possível. Obrigada por todos os momentos que vivemos de compartilhamento científico e confraternizações.

Ao setor de quimioterapia do Hospital do Câncer II/INCA por ter me acolhido e me auxiliado sempre que possível com as informações que precisei. Agradecimento especial às pacientes que participaram desse estudo, presenciei momentos bons e ruins, vibrei e senti as emoções junto a elas. Vocês foram fundamentais para esse trabalho e para meu crescimento profissional e pessoal.

Aos meus amigos João, Tamires, Juliana, Maria Carolina, Raphaela, Alberto e Raul, pelo amor, compreensão, palavras de incentivo e por todos os momentos que vivemos juntos. Vocês são os presentes que o INCA me deu.

Aos professores e colegas do Programa de Pós-graduação em Oncologia do INCA que contribuíram para minha formação profissional e acadêmica.



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

Estado nutricional avaliado por meio da Avaliação Subjetiva Global Produzida pelo Próprio Paciente (ASG-PPP) como preditor de toxicidade à quimiorradioterapia em pacientes com câncer do colo do útero

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Amanda Pereira Mota

RESUMO

Introdução: A avaliação subjetiva global produzida pelo próprio paciente (ASG-PPP) é um instrumento de avaliação nutricional, de fácil aplicação, baixo custo e não invasivo, validado para pacientes com câncer. O objetivo do estudo foi determinar a prevalência de alterações no estado nutricional (EN) e sua associação com toxicidade ao tratamento em pacientes com câncer de colo de útero submetidas à quimiorradioterapia. **Métodos:** Tratou-se de uma coorte prospectiva, para a qual eram elegíveis as pacientes com idade acima de 18 anos, com diagnóstico de câncer de colo de útero e proposta de quimiorradioterapia como primeiro tratamento, tratadas entre abril de 2018 a novembro de 2020. Dados sociodemográficos, da história clínica e do tratamento oncológico foram registrados em ficha de coleta específica. O EN pré-tratamento foi avaliado por antropometria (peso, estatura e índice de massa corporal) e pela ASG-PPP, que classifica o EN em nutrido (ASG-PPP A), suspeita ou desnutrição moderada (ASG-PPP B), ou desnutrição grave (ASG-PPP C), além de risco nutricional, quando o somatório da pontuação for ≥ 9 pontos. A toxicidade grave foi considerada como qualquer evento adverso grave, que impacta significativamente na capacidade funcional e resulta em interrupção, atraso do tratamento ou necessidade de redução de dose ($>15\%$). A toxicidade à quimioterapia foi avaliada semanalmente, segundo os Critérios Comuns de Toxicidade versão 4.0. Modelos de regressão logística e regressão de Poisson foram construídos para identificar os possíveis fatores associados ao desfecho dicotômico toxicidade grave e número de eventos toxicidade \geq grau 3, respectivamente. A adesão ao protocolo padrão de profilaxia para náusea e vômitos, bem como o uso de medicamentos para dor e diarreia foram considerados nos modelos como potenciais fatores de confundimento. **Resultados:** A população do estudo foi composta por 353 pacientes. Em relação ao EN, embora a maior parte apresentasse excesso de peso, 45,3% tinha algum grau de desnutrição segundo a ASG-PPP. Cerca de um terço cursou com toxicidade grave, 13% apresentaram atraso do tratamento, 21% interrupção e 55,2% toxicidade \geq grau 3. Nos modelos ajustados, tanto o escore ≥ 9 quanto a classificação da ASG-PPP B e C foram capazes de prever risco de toxicidade grave e aumento do número de eventos de toxicidade \geq grau 3. **Conclusão:** Os resultados sugerem que a ASG-PPP pode ser empregada como instrumento para avaliação do estado nutricional na prática clínica para auxiliar ao profissional de saúde na identificação de pacientes com câncer nutricionalmente vulneráveis com maior risco de desenvolver eventos adversos no curso do tratamento clínico.



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

Nutritional status assessed by Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a predictor of chemoradiotherapy toxicity in patients with cervical cancer

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO **Amanda Pereira Mota**

ABSTRACT

Background: The patient-generated subjective global assessment (PG-SGA) is an easy to use, low cost, non-invasive nutritional assessment tool validated for the cancer patients. The aim of the study was to determine the prevalence of changes in nutritional status (NS) and its association with treatment toxicity in patients with cervical cancer undergoing chemoradiotherapy. **Methods:** This was a prospective cohort, for which patients over 18 years of age, diagnosed with cervical cancer who undergone chemoradiotherapy as the first treatment between April 2018 and November 2020 were eligible. Sociodemographic, clinical history and oncological treatment data were recorded in a specific form. NS on pretreatment was assessed by anthropometry (weight, height and body mass index) and by PG-SGA, which classifies patients as well-nourished (PG-SGA A), suspected malnutrition or moderately malnourished (PG-SGA B), or severely malnourished (PG-SGA C), as well as at nutritional risk when the sum of the score is ≥ 9 points. Severe toxicity was considered as any serious adverse event that significantly impacts functional capacity and results in treatment interruption, treatment delay, or the need for dose reduction ($>15\%$). Toxicity to chemotherapy was assessed weekly according to the Common Toxicity Criteria version 4.0. Logistic regression and Poisson regression models were constructed to identify the possible factors associated with the dichotomous outcome severe toxicity and number of toxicities events \geq grade 3, respectively. Adherence to standard prophylaxis protocol for nausea and vomiting, as well as the use of pain and diarrhea medications were considered in the models as potential confounding factors. **Results:** The study population consisted of 353 patients. Regarding NS, although most were overweight, 45.3% had some degree of malnutrition according to PG-SGA. About one-third had severe toxicity, 13% had treatment delay, 21% interruption, and 55.2% toxicity \geq grade 3. There was an association between PG-SGA and its score in relation to toxicity \geq grade 3 and severe toxicity. In adjusted models, both PG-SGA score and classification were able to predict risk of severe toxicity and increased number of toxicity events \geq grade 3. **Conclusion:** The results suggest that the PG-SGA can be used as a tool for assessment of nutritional status in clinical practice to assist the health care professional in identifying nutritionally vulnerable cancer patients at increased risk of developing adverse events during the course of clinical treatment.

LISTA DE TABELAS

Tabela 7.1 – Características sociodemográficas e clínico-patológicas de mulheres com câncer de colo do útero antes do tratamento quimioterápico (n= 353).	38
Tabela 7.2 – Características de estado nutricional das mulheres com câncer de colo de útero antes do tratamento quimioterápico (n=353).....	39
Tabela 7.3 – Características relacionadas ao tratamento quimioterápico em mulheres com câncer do colo do útero (n=353).....	41
Tabela 7.4 – Frequência de eventos adversos (\geq grau 3) em mulheres com câncer de colo de útero tratadas com cisplatina (n= 353).....	42
Tabela 7.5 – Frequência dos eventos que levaram a suspensão e ao atraso do tratamento quimioterápico em mulheres com câncer do colo do útero.	42
Tabela 7.6 – Associação entre os compartimentos da ASG-PPP e as características do tratamento quimioterápico em mulheres com câncer do colo do útero.	44
Tabela 7.7– Associação entre ASG-PPP e seu escore e as características do tratamento quimioterápico em mulheres com câncer do colo do útero.	45
Tabela 7.8 – Associação entre ASG-PPP e seu escore e os eventos adversos apresentados por mulheres com câncer do colo do útero durante todo o tratamento quimioterápico	46
Tabela 7.9 – Regressão univariada de Poisson para o desfecho número de eventos toxicidade \geq grau 3 em mulheres com câncer do colo do útero.	47
Tabela 7.10 – Regressão logística univariada para os desfechos toxicidade grave em mulheres com câncer do colo do útero.	48
Tabela 7.11 – Modelo de regressão de Poisson multivariada para o desfecho número de eventos toxicidade \geq grau 3 em mulheres com câncer do colo do útero.....	49
Tabela 7.12 – Modelo de regressão logística multivariada para o desfecho toxicidade grave em mulheres com câncer do colo do útero.....	50

LISTA DE QUADROS

Quadro 4.1 – Descrição das variáveis sociodemográficas e forma de categorização da população do estudo	25
Quadro 4.2 – Descrição das variáveis referentes a história clínica e dados clínico-patológicos do tumor e forma de categorização da população do estudo.....	26
Quadro 4.3 – Descrição das variáveis referentes a toxicidade à quimioterapia e forma de categorização da população do estudo.	28
Quadro 4.4 – Medicamentos utilizados durante o tratamento e forma de categorização da população do estudo.	30
Quadro 4.5 – Descrição das variáveis do estado nutricional e forma de categorização da população do estudo.	32

LISTA DE ABREVIATURAS

- ASC** - Área de Superfície Corporal
- ASG** - Avaliação Subjetiva Global
- ASG-PPP** - Avaliação Subjetiva Global produzida pelo Próprio Paciente
- CTCAE** - *Common Terminology Criteria for Adverse Events*
- DNA** – Ácido Desoxirribonucleico
- DM** – *Diabetes Mellitus*
- ESPEN** - *European Society for Parenteral and Enteral Nutrition*
- FIGO** - Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
- HAS** – Hipertensão arterial sistêmica
- HPV** - Papilomavírus Humano
- IARC** - *International Agency for Research on Cancer*
- IMC** - Índice de Massa Corporal
- INCA** - Instituto Nacional de Câncer
- IC** – Intervalo de confiança
- ITU** – Infecção do trato urinário
- IRN** - Índice de Risco Nutricional
- LLA** - Leucemia Linfoblástica Aguda
- LMA** - Leucemia Mieloblástica Aguda
- MAN** - Mini Avaliação Nutricional
- MUST** - Instrumento Universal de Triagem de Desnutrição
- NRS** – Nutritional Risk Screening
- OMS** - Organização Mundial da Saúde
- OPAS** - Organização Pan-Americana de Saúde
- PP** – Perda de peso
- PS** – *Performance status*
- RR** – Risco relativo
- SUS** - Sistema Único de Saúde
- TC** - Tomografia Computadorizada
- TVP** – Trombose venosa profunda

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	1
1 REFERENCIAL TEÓRICO.....	3
1.1 CÂNCER DO COLO DO ÚTERO.....	3
1.1.1 Epidemiologia	3
1.1.2 Fatores de risco	4
1.1.3 Aspectos clínico-patológicos, diagnóstico e tratamento.....	5
1.2 ESTADO NUTRICIONAL E CÂNCER.....	9
1.3 INSTRUMENTOS DE TRIAGEM NUTRICIONAL	11
1.3.1 Instrumento Universal de Triagem de Desnutrição (MUST).....	12
1.3.2 Índice de Risco Nutricional (IRN)	12
1.3.3 Triagem de Risco Nutricional (<i>Nutritional Risk Screening - NRS-2002</i>)	13
1.3.4 Mini avaliação nutricional (MAN).....	14
1.3.5 Avaliação Subjetiva Global (ASG) e Avaliação Subjetiva Global produzida pelo Próprio Paciente (ASG-PPP)	15
1.4 ESTADO NUTRICIONAL E TOXICIDADE À QUIMIOTERAPIA	18
2 JUSTIFICATIVA.....	21
3 OBJETIVOS.....	22
3.1 OBJETIVO GERAL	22
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	22
4 MATERIAIS E MÉTODOS	23
4.1 DESENHO DE ESTUDO E CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	23
4.2 CÁLCULO AMOSTRAL	24
4.3 COLETA DE DADOS	24
4.3.1. Variáveis clínicas e sociodemográficas	25
4.4 TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO E TOXICIDADE	27
4.5 MEDICAMENTOS DE SUPORTE.....	29
4.6 AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL	31
4.6.1 Antropometria	31

4.6.2 Avaliação Subjetiva Global Produzida pelo Próprio Paciente (ASG-PPP)	31
5 QUESTÕES ÉTICAS	34
6 ANÁLISE DOS DADOS	35
7 RESULTADOS	37
7.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO NO INÍCIO DO ESTUDO	37
7.2 CARACTERÍSTICAS DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO E TOXICIDADE À QUIMIOTERAPIA	40
7.3 ASSOCIAÇÃO ENTRE O ESTADO NUTRICIONAL AVALIADO PELA ASG-PPP E AS CARACTERÍSTICAS DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO E SEUS EVENTOS ADVERSOS	43
7.4 FATORES PREDITORES DE TOXICIDADE GRAVE E TOXICIDADE > GRAU 3	47
8 DISCUSSÃO	51
8.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO	51
8.2 INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS DO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO	53
8.3 VARIÁVEIS DE ASSOCIAÇÃO E PREDIÇÃO DE TOXICIDADE À QUIMIOTERAPIA	54
8.4 O USO DA ASG-PPP COMO INSTRUMENTO AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL	58
8.5 LIMITAÇÕES E PONTOS FORTES DO ESTUDO	58
9 CONCLUSÕES	60
10 CONSIDERAÇÕES FINAIS	61
11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62
ANEXO A – FICHA DE COLETA	78
ANEXO B – AVALIAÇÃO SUBJETIVA GLOBAL PRODUZIDA PELO PRÓPRIO PACIENTE	82
ANEXO C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	83

INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero ocupa o terceiro lugar na população feminina brasileira (INCA, 2020), sendo cerca de 60,1% dos casos diagnosticados em localmente avançado (PAULINO *et al.*, 2020), em que o tratamento padrão indicado é a combinação da quimioterapia com radioterapia pélvica (GREEN, 2001).

A cisplatina, administrada em ciclos semanais, é o agente de primeira escolha no tratamento desse tipo de câncer (ASCO, 2008). Entretanto, este quimioterápico pode provocar diversos efeitos colaterais, como náuseas, vômitos e outros sintomas (NCCN, 2019). Esses e outros eventos adversos podem levar a modificações no esquema planejado, incluindo atraso, redução da dose ou suspensão do tratamento (KRUSUN *et al.*, 2014).

Além dos efeitos diretos provocados pela terapia antineoplásica, a degradação do estado nutricional, associada à quimioterapia, pode aumentar a chance de toxicidade e levar à diminuição da resposta e tolerância do tratamento. Similarmente, os eventos adversos provocados podem agravar alterações pré-existentes do estado nutricional (ARRIETA *et al.*, 2010), já que, embora grande parcela das pacientes apresente excesso de peso ao diagnóstico (AREDES; GARCEZ; CHAVES, 2018.), aproximadamente 90% apresenta risco nutricional ou algum grau de desnutrição pela ASG-PPP (DAS *et al.*, 2014).

Dados da literatura mostram que pacientes que iniciam a quimioterapia com algum déficit nutricional podem apresentar resposta clínica desfavorável, como maior toxicidade às drogas, piora da qualidade de vida e redução da sobrevida (COLLING, 2012). Além disso, o próprio tratamento oncológico pode prejudicar a ingestão alimentar e o estado nutricional dessas mulheres (VAN, 2006; AREDES; GARCEZ; CHAVES, 2018).

A literatura recente tem priorizado avaliar o impacto das alterações na composição corporal na predição da tolerância ao tratamento quimioterápico em estudos retrospectivos (GÉRARD *et al.*, 2016). No entanto, a viabilidade da avaliação da composição corporal no ambiente clínico é limitada, devido ao alto custo e disponibilidade de equipamentos nos hospitais (TSAI, 2012).

A ASG-PPP é um instrumento de avaliação nutricional, de fácil aplicação, baixo custo e não invasivo, validado para população oncológica (OTTERY,

1996), e que apresenta elevada acurácia para detecção precoce de alterações no estado nutricional (LEUENBERGER, 2010; GUPTA, 2011). Este instrumento é considerado um importante preditor prognóstico em pacientes com câncer, incluindo o ginecológico (RODRIGUES, 2015; PASTORE, 2014; TAN, 2015; HAE SU KIM, 2017), sendo associado com desfechos clínicos desfavoráveis como, pior sobrevida, custo com hospitalização, maior tempo de internação hospitalar e maior taxa de complicação pós-operatória (RODRIGUES, 2016; HÄRTER; ORLANDI; GONZALEZ, 2017; RODRIGUES; LACERDA; CHAVES, 2015; GUERRA *et al.*, 2016).

Essa ferramenta parece ser mais apropriada para detecção precoce de alterações no estado nutricional quando comparada a parâmetros objetivos (antropometria, composição corporal e parâmetros bioquímicos), pois incorpora indicadores como mudança de peso, alteração da ingestão alimentar, sintomas gastrointestinais, capacidade funcional e o exame físico (JAGER-WITTENAAR; OTTERY, 2017).

São escassos os estudos que avaliaram a ASG-PPP como preditor de toxicidade à quimioterapia, bem como os estudos sobre toxicidade à quimioterapia que considerem a presença de comorbidades e o uso concomitante de medicamentos que auxiliam no controle dos eventos adversos (SJØBLOM *et al.*, 2015; SRDIC *et al.*, 2016; YOSHIKAWA *et al.*, 2017), visto que estes podem servir como fatores de confundimento em relação ao desfecho de toxicidade (BERTHOLEE; MARING; VAN KUILENBURG, 2017).

Até o momento, não há estudos prospectivos utilizando a ASG-PPP para avaliação do impacto do estado nutricional na toxicidade ao tratamento em mulheres com câncer de colo do útero. Neste sentido, esta coorte prospectiva foi delineada de modo a minimizar algumas falhas metodológicas comuns em estudos anteriores, de modo que os resultados poderão ser úteis para a identificação precoce de pacientes nutricionalmente vulneráveis e predição de risco de toxicidade à quimiorradioterapia.

1 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

1.1.1 Epidemiologia

O câncer do colo do útero ocupa o quarto lugar entre os tumores mais incidentes na população feminina mundial. Com aproximadamente 19,3 milhões de casos novos por ano no mundo, é a quarta principal causa de morte por câncer em mulheres (SUNG *et al.*, 2021).

No Brasil, segundo as estimativas mais recentes, o câncer do colo do útero representa o terceiro tipo mais incidente, excluindo o câncer de pele não melanoma, e são esperados 16.590 novos casos no país para cada ano do triênio 2020-2022, com um risco estimado de 15,43 casos a cada 100 mil mulheres (BRASIL, 2020).

As taxas de incidência e de mortalidade estimadas no Brasil são elevadas quando comparadas às de países desenvolvidos com programas de detecção precoce bem estruturados. Países europeus, Estados Unidos, Canadá, Japão e Austrália apresentam as menores taxas, enquanto países da América Latina e, sobretudo, de regiões mais pobres da África, apresentam taxas bastante elevadas (GLOBOCAN, 2018). Cerca de 85% dos casos de câncer do colo do útero ocorrem nos países menos desenvolvidos e a mortalidade por este câncer varia em até 18 vezes entre as diferentes regiões do mundo. O câncer do colo do útero ocupa o segundo lugar em incidência e mortalidade, atrás do câncer de mama em locais com Índice de Desenvolvimento Humano mais baixo (GLOBOCAN, 2018).

O câncer do colo do útero é raro em mulheres até 30 anos e o pico de sua incidência se dá na faixa etária de 45 a 50 anos. A mortalidade aumenta progressivamente a partir da quarta década de vida, com expressivas diferenças regionais. É o segundo tipo de câncer mais incidente nas Regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste. Já na Região Sul, ocupa a quarta posição e, na Região Sudeste, a quinta posição (BRASIL, 2020).

Apesar das suas elevadas taxas de incidência, quando detectado em estágio inicial, a taxa de sobrevivência em cinco anos para mulheres com câncer do colo do útero é de 92% (ACS, 2019). Se o câncer do colo do útero é localmente

avançado e invadiu estruturas vizinhas, a taxa de sobrevida em cinco anos é de 56%. Se houve metástase, a taxa de sobrevida em cinco anos é de 17% (ACS, 2019). No Brasil, cerca de 60% dos casos são diagnosticados em estadiamento avançado da doença, levando a redução das taxas de sobrevida (PAULINO et al., 2020).

1.1.2 Fatores de risco

O principal fator de risco para o desenvolvimento do câncer do colo do útero é a infecção pelo papilomavírus humano (HPV). Infecções persistentes por HPV podem levar a transformações intraepiteliais progressivas que podem evoluir para lesões intraepiteliais precursoras do câncer do colo do útero, as quais, se não diagnosticadas e tratadas oportunamente, evoluem para o câncer do colo do útero (INCA, 2019). Existem hoje 13 tipos de HPV reconhecidos como oncogênicos pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC). Desses, o HPV16 e o HPV18 são os mais comuns e responsáveis por cerca de 70% dos casos (PETRY, 2014).

Contudo, a infecção pelo HPV, por si só, não representa uma causa suficiente para o surgimento dessa neoplasia, sendo necessária a persistência da infecção. Desta forma, o tabagismo, a iniciação sexual precoce, a multiplicidade de parceiros sexuais, a multiparidade e o uso de contraceptivos orais são considerados fatores de risco para o desenvolvimento de câncer do colo do útero (INCA, 2019). A idade também interfere nesse processo, sendo que a maioria das infecções por HPV em mulheres com menos de 30 anos regride espontaneamente, ao passo que acima dessa idade a persistência é mais frequente (WHO, 2007).

A vacina contra o HPV é uma das ferramentas para o combate ao câncer do colo do útero. No Brasil, o Ministério da Saúde implementou, no calendário vacinal, a vacina contra o HPV para meninas de 9 a 13 anos. A vacina atualmente disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) é a vacina quadrivalente, recomendada pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), que protege contra os subtipos 6, 11, 16 e 18 do HPV. A administração profilática dessa vacina pode efetivamente prevenir infecções e doenças associadas aos tipos de vacina contra o HPV. O efeito da vacinação na carga do câncer ainda precisa ser determinado, mas espera-se que mais de 70% dos cânceres cervicais sejam

prevenidos (MARTH *et al.*, 2017). Vale ressaltar que mesmo as mulheres vacinadas, quando alcançarem a idade preconizada, deverão realizar a colpocitologia oncótica, pois a vacina não protege contra todos os subtipos oncogênicos do HPV (BRASIL, 2016).

1.1.3 Aspectos clínico-patológicos, diagnóstico e tratamento

O câncer do colo do útero é uma doença de desenvolvimento lento e de fácil diagnóstico (WHO, 2012). A Organização Mundial da Saúde (OMS) reconhece três subtipos histológicos principais: escamoso, glandular (adenocarcinoma) e outros tumores epiteliais, incluindo carcinoma adenoescamoso, tumores neuroendócrinos e carcinoma indiferenciado. Os carcinomas de células escamosas representam cerca de 70% a 80% dos cânceres cervicais e os adenocarcinomas representam 20% a 25% (MARTH *et al.*, 2017).

Os estágios iniciais do carcinoma cervical podem ser assintomáticos ou associados a um corrimento vaginal aquoso e sangramento pós-coito, enquanto a doença localmente avançada pode causar sintomas como sangramento vaginal intermitente e após o coito, dor pélvica e dispareunia (MARTH *et al.*, 2017).

Por muitos anos, a colpocitologia oncótica tem sido o método de referência para a triagem de câncer cervical, o que ocasionou a redução de incidência em 60% a 90% e a redução da taxa de mortalidade em 90%, representando a forma principal de rastreamento (MARTH *et al.*, 2017). No Brasil, o Ministério da Saúde preconizou a realização do exame citopatológico em mulheres que já iniciaram a vida sexual e que estejam na faixa etária dos 25 aos 64 anos de idade (BRASIL, 2011).

Por meio de exame clínico e seguindo os critérios da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), o estadiamento leva em consideração as características primárias do tumor (diâmetro em maior dimensão, invasão do estroma cervical, disseminação loco regional) e metástases à distância (PECORELLI; ZIGLIANI; ODICINO, 2009; BHATLA *et al.*, 2018).

A avaliação do prognóstico inclui tamanho, estágio, profundidade da invasão tumoral, linfonodos, invasão do espaço linfovascular e subtipo

histológico (MARTH *et al.*, 2017). Existe controvérsia sobre se o tipo histológico é um fator prognóstico independente para a sobrevivência. Embora alguns estudos não tenham demonstrado diferenças na sobrevida entre adenocarcinoma e carcinoma epidermóide, a maioria mostrou que o adenocarcinoma apresenta pior prognóstico, com diferenças de 10 a 20% nas taxas de sobrevida global em cinco anos (MARTH *et al.*, 2017).

A cirurgia é a primeira escolha de tratamento quando o câncer se encontra em estágios iniciais (estágio IA1), podendo ser feita por meio de conização, traquelectomia simples ou histerectomia simples. Em pacientes com FIGO estágio IA2, IB e IIA, a histerectomia radical com dissecação linfonodal bilateral. Nos estágios mais avançados da doença, a combinação de radioterapia com a quimioterapia, seguido pela braquiterapia, é o tratamento mais indicado (MARTH *et al.*, 2017; WUI-JIN *et al.*, 2019).

O tratamento de escolha para o câncer do colo do útero em estadiamento avançado (IB3 a IV, segundo a classificação do FIGO) é a quimiorradioterapia simultânea, com base nos resultados de ensaios clínicos randomizados. Esses estudos mostraram que o uso de quimiorradioterapia simultânea resulta em uma redução de 30% a 50% no risco de morte em comparação com a radioterapia isolada (KEYS *et al.*, 1999; MORRIS *et al.*, 1999; WHITNEY *et al.*, 1999; PETERS *et al.*, 2000).

A cisplatina, administrada com doses semanais de 40 mg/m², é o principal quimioterápico utilizado no tratamento clínico do câncer de colo do útero, por ser considerada o agente citotóxico mais eficaz (ASCO, 2008). Atua como um antineoplásico ciclo-celular não específico, permitindo o bloqueio nas fases G1 e S do ciclo celular, impedindo o seguimento para a fase G2. A cisplatina apresenta a capacidade de ligação com o DNA, sendo consideradas as ligações entre os filamentos a mais citotóxica, o que dificulta a viabilidade de crescimento das células (ALMEIDA *et al.*, 2005).

Para avaliação dos efeitos adversos, um dos critérios mais utilizados por pesquisadores e oncologistas clínicos são os Critérios Comuns de Toxicidade – CCT (*Common Toxicity Criteria/NCI*) (SAAD *et al.*, 2002). Este instrumento classifica os eventos adversos por gravidade, divididos entre os graus 0 a 5, representando toxicidade leve a grave (BRASIL, 2011).

A cisplatina em altas doses é conhecida por seu alto potencial emetogênico, isto é, capaz de provocar êmese em mais de 90% dos pacientes na ausência de antieméticos (NCCN, 2019). A êmese pode ser classificada em aguda e tardia. A aguda está relacionada com o aparecimento dos sintomas nas primeiras 24 horas após, enquanto a tardia ocorre entre 24 horas e 120 horas após administração de cisplatina (KRIS *et al.*, 1985). Em estudos clínicos controlados, 98% dos pacientes em quimioterapia com cisplatina desenvolveram êmese aguda, enquanto 61% tiveram êmese tardia, relatando náusea e vômitos severos de 48 a 72 horas após tratamento (DCS, 1999). Em estudo clássico de Kris e outros (1985), 38% e 61% tiveram vômitos agudos e tardios, respectivamente, em tratamento com cisplatina e terapia antiemética. Outros efeitos bem estabelecidos da quimioterapia são nefrotoxicidade, mielossupressão e ototoxicidade (SANTABARBARA *et al.*, 2016).

Em relação à radioterapia, os estudos sugerem que os efeitos tóxicos induzidos por radiação crônica são substancialmente mais comuns do que os geralmente reconhecidos. Dos pacientes que receberam radioterapia, 90% podem desenvolver uma mudança permanente no hábito intestinal após o tratamento e 50% podem ter sua qualidade de vida afetada por sintomas gastrointestinais (GAMI *et al.*, 2003; OLOPADE *et al.*, 2005). Além disso, alguns efeitos crônicos tardios da radioterapia, como fístulas, retites actínicas e obstruções intestinais, embora menos comuns, podem ocorrer (ANDREYEV, 2007).

É importante destacar que as toxicidades oriundas do tratamento podem levar a atrasos entre ciclos, reduções de doses do quimioterápico e, inclusive, interferir nos resultados do tratamento (KRUSUN *et al.*, 2014). A interrupção no tratamento, mesmo que utilizada para minimizar os efeitos colaterais, resulta na redução do controle local da doença e na sobrevida dessas pacientes (VIDETIC *et al.*, 2001; PEREZ *et al.*, 2004; KRUSUN *et al.*, 2014). Estudos demonstram que o intervalo mínimo de interrupção que pode afetar significativamente o resultado do tratamento é de cerca de dois dias; embora essas diretrizes também mencionem que qualquer interrupção que resulte no prolongamento do tempo geral de tratamento é potencialmente perigosa. Esses estudos também relatam que interrupções ocorrem em mais de 30% dos tratamentos (BFCO, 2019).

O uso concomitante da quimioterapia com a radioterapia tem efeito sinérgico, pois a quimioterapia aumenta a sensibilidade do tumor à radiação. A quimioterapia simultânea inibe o reparo de danos da radiação, sincroniza as células com uma fase particularmente radiosensível do ciclo celular e é citotóxica (WANG *et al.*, 2011).

Segundo os ensaios clínicos nos quais foi utilizada a quimiorradioterapia como único tratamento, houve um benefício absoluto de 6% na sobrevida e um benefício de sobrevida livre de doença de 8% em 5 anos. Todavia, o estadiamento ao início do tratamento pode interferir no efeito relativo da quimiorradioterapia, ou seja, conforme a evolução da doença, a eficácia do tratamento reduz (ASCO, 2008).

Todavia, apesar de os benefícios da quimiorradioterapia combinada para o câncer do colo do útero estarem bem estabelecidos, os efeitos colaterais da quimioterapia somados aos efeitos da radioterapia podem aumentar a incidência de toxicidades crônicas tardias (GREEN *et al.*, 2005). Em revisão sistemática, foi reportado que a toxicidade aguda aumentou com a quimiorradiação e as toxicidades mais predominantes foram as hematológicas e gastrointestinais (MADURO *et al.*, 2003; KIRWAN *et al.*, 2003; GREEN *et al.*, 2005). A toxicidade da quimioterapia pode ser prejudicial se isso levar ao prolongamento da radioterapia, já que se demonstrou que o controle da doença local cai em até 1% ao dia se o tratamento for prolongado além de sete semanas (PEREZ *et al.*, 1995).

O alto potencial da cisplatina em alterar as funções gastrointestinais por períodos variados, pode resultar em anorexia, redução da ingestão alimentar e interferir negativamente no estado nutricional (HILL *et al.*, 2011). Estudo realizado com pacientes com câncer de colo do útero registrou toxicidade ao tratamento com gravidade superior ao grau 2 em cerca de 80% das pacientes, sendo náuseas e vômitos os mais frequentes (AREDES *et al.*, 2017).

Esses efeitos adversos provocados pela terapia antineoplásica podem agravar alterações preexistentes do estado nutricional. Dessa forma, a depleção do estado nutricional pode resultar em uma maior chance de toxicidade ao tratamento combinado, levando, por sua vez, a uma diminuição da resposta e tolerância ao tratamento (AAPRO *et al.*, 2014).

Sendo assim, a avaliação e o diagnóstico nutricional precoce podem contribuir para ações de prevenção e redução de complicações do tratamento e, conseqüentemente, para a otimização da quimiorradioterapia (AREDES *et al.*, 2017).

1.2 ESTADO NUTRICIONAL E CÂNCER

A desnutrição pode ser definida como uma “condição que resulta da ativação da inflamação sistêmica por uma doença subjacente, como o câncer. A resposta inflamatória causa anorexia e degradação do tecido que pode, por sua vez, resultar em perda significativa de peso corporal, alterações na composição corporal e declínio da função física” (ARENDS *et al.*, 2017). A desnutrição pode estar presente desde o diagnóstico de câncer e a qualquer momento durante o curso da doença, variando entre 40 a 80% dos pacientes (BRASIL, 2015; SANZ *et al.*, 2019).

Alguns fatores levam à desnutrição no paciente com câncer, como a redução na ingestão calórica e proteica, o aumento da demanda para crescimento do tumor, alterações metabólicas provocadas pela doença e tratamento oncológico, que levam a diminuição da disponibilidade e utilização de nutrientes, além de serem agravadas pelas condições socioeconômicas e os hábitos alimentares inadequados dos pacientes (BRASIL, 2015; CEDERHOLM *et al.*, 2015).

Já se sabe que existe uma provável relação entre estado nutricional, agressividade da doença e conseqüente associação com prognóstico. Cada tumor pode ter uma atividade metabólica específica interagindo com o metabolismo do hospedeiro. Diante disso, a desnutrição resulta em desfechos clínicos desfavoráveis, devido ao seu impacto negativo no tratamento, recuperação, internação hospitalar, prognóstico e qualidade de vida (CHAVES *et al.*, 2010).

A carcinogênese está relacionada ao processo inflamatório, que varia conforme localização e tipo histológico do tumor e estadiamento, e esse componente inflamatório desempenha papel fundamental na patogênese da caquexia (MUSCARITOLI *et al.*, 2010), que é definida como uma síndrome multifatorial, na qual há perda contínua de massa muscular (com perda ou ausência de perda de massa gorda), que não pode ser totalmente revertida pela

terapia nutricional convencional, conduzindo ao comprometimento funcional progressivo do organismo (FEARON *et al.*, 2011; MUSCARITOLI *et al.*, 2010).

A caquexia afeta cerca de metade dos pacientes com câncer e aproximadamente dois terços dos pacientes com câncer avançado (ABCP, 2011). Os estágios iniciais da caquexia são considerados potencialmente reversíveis. Quanto mais precoce ocorrer a intervenção, maiores são as chances de reversão desse quadro, aumentando a eficácia de terapias antineoplásicas e melhorando o desfecho clínico (FEARON *et al.*, 2011).

Embora a caquexia possa predispor o quadro de sarcopenia, a sarcopenia não se limita apenas a pacientes caquéticos (MUSCARITOLI *et al.*, 2010). A sarcopenia pode ser definida como condição caracterizada pela perda de massa muscular e força muscular (MUSCARITOLI *et al.*, 2010). Inicialmente, esse termo foi usado para descrever a perda de massa muscular relacionada à idade. Posteriormente, as perdas de força muscular e de desempenho físico foram incorporadas como fatores determinantes para seu diagnóstico (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010).

A sarcopenia possui múltiplos fatores contribuintes - o processo de envelhecimento ao longo do curso de vida, hábitos alimentares, restrição ao leito ou estilo de vida sedentário, comorbidades agudas e crônicas, aumento de citocinas pró-inflamatórias e aumento do estresse oxidativo (MUSCARITOLI *et al.*, 2010). A principal característica que diferencia a sarcopenia de outras condições relacionadas ao estado nutricional é o fato de que a perda muscular pode ocorrer ou não associada à perda de tecido adiposo (FEARON *et al.*, 2011).

Ocorre de maneira mais acentuada em pacientes com câncer, podendo ser responsável pelo prejuízo funcional (MUSCARITOLI *et al.*, 2010). Recentemente, a nova diretriz deu destaque a força muscular como melhor preditora de desfechos desfavoráveis do que a massa muscular. A sarcopenia é então definida a partir da presença concomitante de baixas força, quantidade e qualidade muscular (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019).

Estudos sugerem que a associação entre alteração do estado nutricional e aumento das complicações pós-operatórias (FUKUDA *et al.*, 2015), maior toxicidade aos tratamentos (SEO *et al.*, 2016), pior resposta à terapia antineoplásica e maior risco de mortalidade (PRESSOIR *et al.*, 2010),

além de pior qualidade de vida (GELLRICH *et al.*, 2015) e aumento da duração e custos associados a internação hospitalar (PLANAS *et al.*, 2016).

Nesse sentido, as diretrizes da Sociedade Europeia de Nutrição Clínica e Metabolismo (ESPEN) recomendam a avaliação nutricional de todos os pacientes com câncer no momento do diagnóstico e, em situações de risco nutricional durante o curso do tratamento (ARENDS *et al.*, 2017). Diante disso, as ferramentas de triagem nutricional são importantes para rastrear o risco nutricional, principalmente no momento do diagnóstico de câncer, para que sejam feitas projeções necessárias de terapias nutricionais personalizadas durante o curso do tratamento (CEDERHOLM *et al.*, 2015; ARENDS *et al.*, 2017).

1.3 DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL POR MEIO DE INSTRUMENTOS DE TRIAGEM NUTRICIONAL

A identificação precoce de pacientes em risco nutricional, e aqueles que se beneficiariam de suporte nutricional específico é vital para reduzir o risco de complicações da doença e do tratamento, acelerar a recuperação e reduzir os gastos e tempo de internação hospitalar (ALMASAUDI *et al.*, 2019; BARBOSA *et al.*, 2019).

A assistência nutricional ao paciente com câncer deve ser individualizada e incluir triagem nutricional e avaliação nutricional, o cálculo das necessidades nutricionais e a terapia nutricional do diagnóstico ao tratamento. Tais medidas têm o objetivo de prevenir ou de reverter o declínio do estado nutricional, bem como de evitar a progressão para um quadro de caquexia, evitando piores desfechos ao longo do tratamento (DAVIES *et al.*, 2005; MARIAN *et al.*, 2005). A triagem nutricional refere-se a uma avaliação inicial, prática, confiável e válida para detectar riscos significativos de alterações no estado nutricional e implementar um planejamento, como medidas dietéticas simples ou referência para aconselhamento especializado (BRASIL, 2013).

Há uma variedade de ferramentas de triagem nutricional disponíveis, que incorporam diferentes critérios antropométricos, bioquímicos e clínicos, geralmente desenvolvidos para aplicação em um ambiente ou grupo específicos (STRATTON *et al.* 2004). O uso de critérios tão variados significa que diferentes ferramentas podem identificar diferentes tipos e proporções de indivíduos em risco nutricional. Entretanto, o uso de uma variedade de ferramentas diferentes

impede comparações de prevalências de depleção do estado nutricional em diferentes contextos e grupos de pacientes (STRATTON *et al.* 2004).

Os pacientes identificados em risco nutricional devem ser submetidos à avaliação mais detalhada e objetiva, para posteriormente ser estabelecida terapia e cuidado nutricional individualizado (BARBOSA *et al.*, 2019).

1.3.1 Instrumento Universal de Triagem de Desnutrição (MUST)

O MUST fornece uma estrutura teórica e prática para a detecção clínica e o manejo de condições nutricionais, causadas por problemas físicos e psicossociais. A ferramenta é simples, válida e confiável, e é adequada para uso prático por uma variedade de profissionais de saúde que operam em diferentes ambientes de saúde (ELIA, 2003).

Foi desenvolvido por um grupo multidisciplinar de profissionais de saúde e pacientes, para detectar tanto a desnutrição quando a obesidade em adultos de diferentes idades e diagnósticos. A ferramenta identifica pacientes desnutridos ou em risco de desenvolver desnutrição com base na avaliação do IMC (em kg/m²), perda de peso não intencional nos 3–6 meses anteriores e a presença de uma doença aguda que resulta na ausência de ingestão alimentar por mais de 5 dias. A ferramenta classifica os indivíduos em baixo, médio ou alto risco de desnutrição e identifica os indivíduos obesos. Esse instrumento pode prever taxas de internações maiores para indivíduos com alto risco de desnutrição (ELIA, 2003; STRATTON, 2004).

A ferramenta tem boa reprodutibilidade quando diferentes observadores avaliam os mesmos pacientes internados e em acompanhamento ambulatorial (ELIA, 2003). Embora o MUST tenha sido associado independentemente ao tempo de internação hospitalar e à sobrevida global em pacientes cirúrgicos com câncer de colorretal (ALMASAUDI *et al.*, 2019), essa ferramenta não é validada para uso em pacientes com câncer.

1.3.2 Índice de Risco Nutricional (IRN)

O IRN foi desenvolvido por Buzby e outros (1988) para detectar a desnutrição em pacientes cirúrgicos. A fórmula do IRN combina albumina com o peso corporal e está estruturada para conferir maior peso à albumina, parâmetro

objetivo que é frequentemente usado para medir a desnutrição prolongada (YIM *et al.*, 2016). O IRN é uma ferramenta simples e precisa para avaliação nutricional objetiva, sem a necessidade de treinamento padronizado ou julgamento subjetivo para resultados consistentes (OH *et al.*, 2012).

Em estudos anteriores, o IRN demonstrou ser útil na avaliação da desnutrição em pacientes crônicos, em associação com complicações pós-operatórias da ferida, internação hospitalar e morbidade em pacientes cirúrgicos (SHINKAWA *et al.*, 2012; ABD-EL-GAWAD *et al.*, 2014).

No entanto, estudos que utilizaram o IRN como uma ferramenta para avaliar o estado nutricional com objetivo de associar este indicador com a sobrevida em pacientes com câncer são escassos. Além disso, as proteínas de fase aguda negativa, como a albumina, não refletem necessariamente desnutrição, mas podem ser consequência da resposta fisiológica do corpo à inflamação causada pelo câncer (SANTARPIA; CONTALDO; PASANISI, 2011).

1.3.3 Triagem de Risco Nutricional (*Nutritional Risk Screening - NRS-2002*)

A *NRS-2002* é considerada padrão ouro nas investigações de risco nutricional em pacientes hospitalizados, e utiliza indicadores antropométricos, de ingestão alimentar, gravidade da doença e a idade do paciente (KONDRUP *et al.*, 2003).

Essa ferramenta tem o propósito de detectar risco nutricional; foi desenvolvida por Kondrup e outros (2003) e certificada pela *European Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN)*. É utilizada em ambiente hospitalar e deve ser aplicada dentro de 48 horas da admissão. A *NRS-2002* se destaca por apresentar boa associação com os parâmetros antropométricos, bioquímicos, e, inclusive, com a previsão de mortalidade e maior especificidade quando comparada a outras ferramentas, como o MUST (RASLAN *et al.*, 2010).

É de fácil aplicabilidade, rápida, de alta reprodutibilidade e considera o consumo alimentar recente, podendo classificar o risco nutricional de acordo com a redução do apetite (RASLAN *et al.*, 2010; LANDA-GALVÁN *et al.*, 2012; OLIVARES *et al.*, 2014). A ferramenta leva em conta o risco de desnutrição, sua gravidade e o aumento das necessidades nutricionais resultantes da doença para indicação de suporte nutricional (KONDRUP *et al.*, 2003).

Estudos que fizeram comparação entre a *NRS-2002* e outras ferramentas de triagem nutricional demonstraram que este método possui elevada especificidade e sensibilidade em pacientes com diferentes situações clínicas e idades, e que apresenta boa precisão e predição de evolução clínica, mortalidade e tempo de internação (ALVAREZ-ALTAMIRANO *et al.*, 2014; BADIA-TAHULL *et al.*, 2014; OLIVARES *et al.*, 2014; RIZZI *et al.*, 2016).

Há grande variação na prevalência de risco nutricional conferida por este instrumento (entre 14,8% a 74%), o que pode ser explicado pela diversidade de situações clínicas entre os pacientes avaliados (BARBOSA *et al.*, 2019).

A maior especificidade da *NRS 2002* pode ser em razão de permitir a graduação do efeito das doenças, enquanto que, com a *MUST*, os doentes classificados como agudos são automaticamente definidos como de alto risco nutricional. A *MUST* parece superestimar o alto risco nutricional e subestimar o risco nutricional moderado (KYLE *et al.*, 2006) e, além disso, apresenta baixas sensibilidade e especificidade (HUHMANN; CUNNINGHAM, 2005).

1.3.4 Mini avaliação nutricional (MAN)

A Mini Avaliação Nutricional (MAN) foi recentemente projetada e validada para a para fornecer uma avaliação de baixo custo e rápida do estado nutricional em pacientes idosos em clínicas, hospitais e asilos (VELLAS; GUIGOZ, 1995; GUIGOZ; VELLAS; GARRY, 1996; GUIGOZ; VELLAS; GARRY, 1997).

A MAN é uma ferramenta utilizada para avaliar o risco de desnutrição de pacientes que precisam de uma avaliação nutricional especializada e é composto por medidas antropométricas, avaliação global sobre o estilo de vida, medicamentos e mobilidade, questionário dietético e avaliação subjetiva, considerando a autopercepção de saúde e nutrição (VELLAS *et al.*, 1999).

É um instrumento padrão-ouro para avaliação do estado nutricional em idosos frágeis, ou seja, indivíduos com algumas deficiências funcionais, como mobilidade, distúrbios auditivos ou cognitivos, aqueles que vivem sozinhos, em lares de idosos ou com mais de 85 anos de idade, mas que vivem na comunidade. A MAN também parece ser muito útil em idosos hospitalizados ou naqueles que necessitam de cirurgia (VELLAS *et al.*, 1999). Não considera o motivo da internação hospitalar, porém esta ferramenta não foi criada especificamente para a área hospitalar (RASLAN *et al.*, 2008).

Quando o escore é <17 , a maioria desses indivíduos apresenta desnutrição protéico-calórica, com perda de peso e baixa albumina sérica (GUIGOZ; VELLAS; GARRY, 1997). Utilizando a MAN, é possível identificar pessoas em risco de desnutrição que não apresentam perda de peso ou baixa concentração sérica de albumina. Nestes casos, a MAN está entre 17 e 23,5. No entanto, é mais provável que esses indivíduos tenham uma diminuição na ingestão calórica, que pode ser facilmente corrigida por intervenção nutricional (VELLAS *et al.*, 1999).

1.3.5 Avaliação Subjetiva Global (ASG) e Avaliação Subjetiva Global produzida pelo Próprio Paciente (ASG-PPP)

Outra ferramenta avaliação e diagnóstico de risco nutricional é a Avaliação Subjetiva Global (ASG), desenvolvida por Detsky e outros (1987). Seu propósito é identificar indivíduos em risco de desnutrição ou já desnutridos, que são candidatos à terapia nutricional (DAVIES, 2005; HUHMAN; CUNNINGHAM, 2005; KYLE *et al.*, 2005). Esse instrumento foi adaptado para pacientes com câncer com a inclusão de alguns indicadores específicos para esta população, como avaliação do peso, sintomas e ingestão alimentar (OTTERY, 1996), e foi denominada Avaliação Subjetiva Global produzida pelo Próprio Paciente (ASG-PPP). A ASG-PPP é um instrumento de avaliação nutricional, de fácil aplicação, baixo custo e não invasivo (OTTERY, 1996), podendo ser aplicado por diversos profissionais da área de saúde e que apresenta elevada acurácia para detecção precoce de alterações no estado nutricional (GRUPTA *et al.*, 2010; LEUENBERGER; KURMANN; STANGA, 2010).

A ASG-PPP não só identifica a desnutrição existente, como também os fatores de risco que predisõem o paciente a desnutrição. A ASG-PPP é sensível também às mudanças no estado nutricional ao longo do tempo, sendo útil na avaliação de intervenções nutricionais (LEE *et al.*, 2016).

O instrumento é dividido em duas partes. A primeira parte contempla informações sobre mudança de peso, ingestão alimentar, sintomas gastrointestinais e alterações na capacidade funcional, sendo aplicada pelo próprio paciente. A outra parte é preenchida pelo avaliador, com componentes

de estresse metabólico (febre, neutropenia febril, terapia medicamentosa), relacionados ao diagnóstico (tipo e estadiamento do câncer) e exame físico (avaliação da gordura subcutânea, massa muscular e estado hídrico).

A partir disso, o paciente é classificado em bem nutrido (ASG-PPP A), moderadamente desnutrido ou suspeita de desnutrição (ASG-PPP B) ou gravemente desnutrido (ASG-PPP C). Além disso, a ferramenta fornece uma pontuação (score), na qual uma maior pontuação significa pior estado nutricional (OTTERY, 2000).

A identificação dos fatores catabólicos, como febre e uso de corticosteróides, tem implicações terapêuticas: a febre aumenta os requerimentos nutricionais correlacionados com o grau e a duração da febre e, dependendo da dose, via de administração e duração, o uso de corticosteróides também aumenta os requerimentos de proteínas (JAGER-WITTENAAR; OTTERY, 2017).

A ASG-PPP já foi bem descrita para ser utilizada na avaliação da desnutrição em pacientes com câncer (BRASIL, 2013; NHO; KIM; KWON, 2014; RODRIGUES, 2016). Em estudo multicêntrico realizado em pacientes internados com diagnóstico de câncer em 45 diferentes instituições no Brasil, cerca de 45% apresentavam desnutrição moderada ou grave, de acordo com a ASG-PPP (BRASIL, 2013).

No que diz respeito ao câncer ginecológico, a prevalência de desnutrição varia de 25% a 88% segundo este instrumento (BRASIL, 2013; LAKY *et al.*, 2010; DAS *et al.*, 2014; NHO *et al.*, 2014; RODRIGUES, 2016). Essa variação pode ser justificada pelo tempo decorrido entre o diagnóstico e o tratamento e o tipo de tratamento realizado pela paciente, sendo de maior prevalência naquelas em tratamento quimioterápico (NHO; KIM; KWON, 2014). Já um estudo avaliando pacientes com câncer do colo do útero e ovário encontrou desnutrição variando de 22,1 a 44,2%, respectivamente. Os autores justificaram essa variação pelo tipo de estadiamento da doença no momento da avaliação (CHANTRAGAWEE; ACHARIYAPOTA, 2016).

A elevada frequência de desnutrição no câncer ginecológico localmente avançado já foi apontada anteriormente por Orr e colaboradores (1985), que relataram 4% e 60% de desnutrição nos estágios I e IV, respectivamente. O aumento da prevalência de desnutrição em pacientes nos estádios mais

avançados da doença é corroborado por outros autores (RYAN *et al.*, 2012; RODRIGUES, 2016).

Em contraste com outros instrumentos de triagem nutricional, a ASG-PPP avalia o estado nutricional do paciente como um processo dinâmico e não estático por avaliar não somente o histórico de peso, mas outros aspectos, como avaliação da ingestão alimentar, sintomas agudos e exame físico, diferentes de outros indicadores. Um estudo em que os idosos foram avaliados pela ASG-PPP e pela MAN, os autores encontraram que metade dos pacientes classificados como “bem nutridos” pela ASG-PPP foram categorizados como “risco de desnutrição” pela MAN (PINHO *et al.*, 2016). Esse achado pode ser explicado por diferenças na pontuação do histórico de peso. Enquanto a ASG-PPP leva em consideração a estabilização ou ganho de peso a curto prazo, a MAN não considera as melhorias recentes. Logo, embora o histórico de peso esteja incluído em muitos outros instrumentos, a ASG-PPP utiliza o histórico de perda de peso como um indicador independente de anabolismo ou catabolismo (JAGER-WITTENAAR; OTTERY, 2017).

Em um estudo de validação do método IRN para pacientes com câncer, os autores encontraram que o IRN apresentava baixa sensibilidade e especificidade quando comparado à ASG-PPP (FARAMARZI *et al.*, 2013). Vale ressaltar que o IRN se baseia na concentração sérica de albumina, logo, a baixa sensibilidade e especificidade observada para o IRN pode ser devida a fatores não nutricionais, como sobrecarga de fluidos, inflamação, doenças renais e hepáticas que influenciam a síntese de albumina (FANALI *et al.*, 2012). Como a albumina sérica baixa nem sempre indica desnutrição, pode-se concluir que este parâmetro pode não ser tão sensível quanto as medidas antropométricas na avaliação do estado nutricional em pacientes com câncer (FARAMARZI *et al.*, 2013).

Um estudo exploratório em pacientes holandeses com câncer de cabeça e pescoço mostrou que 28% dos pacientes obtiveram pelo menos 9 pontos e foram considerados "de alto risco" pela ASG-PPP, em comparação com 21% classificados como "alto risco" de acordo com MUST. Os autores justificam essa diferença pela inclusão de sintomas de impacto nutricional na ASG-PPP, abrangendo pacientes que já possuíam algum déficit nutricional pela avaliação dos sintomas (JAGER-WITTENAAR *et al.*, 2016).

Em um estudo avaliando a ASG-PPP em pacientes com câncer do colo do útero, observou que 56% delas estavam desnutridas e que essa ferramenta foi superior na identificação de pacientes com baixa quantidade de massa muscular quando comparados ao IMC. Isso possivelmente se deve à característica subjetiva dessa ferramenta, permitindo a identificação mais precoce dos pacientes em risco nutricional (PEREIRA *et al.*, 2019). Outros estudos apontam a associação da ASG-PPP com os parâmetros objetivos de avaliação nutricional, como a perda de peso, IMC, medidas de dobras cutâneas e dados bioquímicos (JAGER-WITTENAAR; OTTERY, 2017).

Este instrumento é considerado um importante preditor prognóstico em pacientes com câncer, incluindo o ginecológico (RODRIGUES; LACERDA; CHAVES, 2015), com maiores taxas de complicações pós-operatórias (HÄRTER; ORLANDI; GONZALEZ, 2017), maior tempo de internação hospitalar, menor taxa de sobrevida (RODRIGUES; LACERDA; CHAVES, 2015; EL-GHAMMAZ *et al.*, 2017) e custo alto de hospitalização (GUERRA *et al.*, 2016).

1.4 ESTADO NUTRICIONAL E TOXICIDADE À QUIMIOTERAPIA

O tratamento antitumoral, como quimioterapia e radioterapia, pode causar anorexia, saciedade precoce, náusea, vômito, diarreia, constipação, entre outros. Esses sintomas podem contribuir para ingestão alimentar inadequada (RAEDER *et al.*, 2018). Além disso, em alguns casos, os medicamentos de suporte para controle de sintomas e efeitos adversos associados ao tratamento, também podem induzir seus próprios efeitos colaterais (ALEXANDRE, *et al.*, 2003).

Estudos anteriores já reportaram a relação entre o estado nutricional, o processo inflamatório e o risco aumentado de toxicidade hematológica grave em pacientes submetidos à quimioterapia (ALEXANDRE, *et al.*, 2003). Quando a desnutrição se estabelece, pode ser necessário reduzir a dose do quimioterápico e/ou modificar o tempo de radiação, podendo levar a interrupção temporária ou definitiva do tratamento (SANTARPIA; CONTALDO; PASANISI, 2011). O atraso ou interrupção do tratamento, por sua vez, já foram relacionados à redução do tempo de remissão do tumor e da sobrevida global de pacientes submetidos a quimiorradioterapia (NORMAN *et al.*, 2008).

A dose de quimioterapia é normalmente calculada utilizando o peso ou área de superfície corporal (ASC), o que não leva em consideração as alterações na composição corporal, que são frequentes em pacientes com câncer (PRADO *et al.*, 2013). Dessa maneira, a correta identificação de alterações na composição corporal torna-se importante, pois interferem na farmacocinética dos quimioterápicos, visto que a quantidade de músculo esquelético e tecido adiposo podem influenciar a ocorrência de toxicidade ao tratamento (PALMELA *et al.*, 2017).

No entanto, apesar da vasta literatura apontando a relação entre composição corporal e toxicidade a quimioterapia em pacientes com câncer (PALMELA *et al.*, 2017; BOZZETTI, 2020; STALEY *et al.*, 2020), os métodos disponíveis para este diagnóstico, como a tomografia computadorizada (TC) nem sempre estão disponíveis, visto que possuem tecnologia de alto custo, não portátil, que necessitam de profissional capacitado, além de, no caso da TC, expõem o paciente à radiação ionizante (TSAI, 2012). Assim, a ASG-PPP pode ser um método simples, baixo custo e viável para avaliar o estado nutricional de pacientes com câncer, já que, além das vantagens mencionadas, o instrumento também parece ser capaz de identificar precocemente pacientes com redução da quantidade de músculo esquelético (PEREIRA *et al.*, 2019).

Os domínios da ASG-PPP que avaliam déficit na capacidade funcional e depleção muscular pelo exame físico, bem como o escore da ASG-PPP, apresentaram correlação negativa significativa, embora moderada, com a quantidade de músculo esquelético de pacientes com câncer de colo de útero. Além disso, observou-se associação significativa entre a presença de sintomas e redução da ingestão de alimentos com redução do músculo esquelético, o que foi justificado pelo estágio avançado dos pacientes avaliados (PEREIRA *et al.*, 2019).

Em pacientes com cirrose, foi observada associação entre ASG-PPP e sarcopenia avaliada pela TC. O escore > 4 (risco nutricional) apresentou sensibilidade de 80% e valor preditivo negativo de 85,2% para o diagnóstico de sarcopenia (ZAMBRANO *et al.*, 2020). Outro estudo analisando o valor prognóstico de algumas ferramentas de avaliação nutricional, encontrou que tanto a TC quanto a ASG-PPP foram fatores de risco independente para complicações cirúrgicas em pacientes com câncer colorretal (MAURÍCIO *et al.*,

2017). Os autores destacam que o uso da ASG-PPP resulta na identificação de pessoas em risco de morbidade e que certamente poderiam se beneficiar da intervenção nutricional precoce com consequente melhoria clínica e melhor qualidade de vida (MAURICIO *et al.*, 2017).

Diante disso, como essa ferramenta considera, além do exame físico, a presença de sintomas com efeitos gastrointestinais, mudanças na ingestão de alimentos e na capacidade funcional, permite, portanto, a identificação prévia de pacientes em risco nutricional que podem progredir para um quadro de miopenia (PEREIRA *et al.*, 2019).

Todavia, a associação entre o risco nutricional detectado pela ASG-PPP com toxicidade grave à quimioterapia foi pouco descrita em estudos retrospectivos, restringindo-se a 58 pacientes com câncer de ovário, no qual o escore $\geq 12,5$ apresentou sensibilidade e especificidade de 80% e 81%, respectivamente, para discriminar pacientes que tiveram neutropenia febril durante o tratamento (PHIPPEN *et al.*, 2011).

Do nosso conhecimento, apenas dois estudos de desenho prospectivo avaliaram a associação da ASG-PPP como o desfecho toxicidade à quimioterapia. Um deles avaliou pacientes com leucemia linfoblástica aguda (LLA) e leucemia mieloblástica aguda (LMA), e não encontrou associação entre ASG-PPP e ocorrência de toxicidade ou tempo de internação. No entanto, quando o instrumento foi reaplicado no D21 do protocolo de quimioterapia, houve associação com neutropenia febril. Os autores justificaram que os itens do questionário ASG-PPP, ou seja, peso, ingestão de alimentos, sintomas e capacidade funcional são afetados pelo regime de quimioterapia administrado nesses tipos de câncer (ESFAHANI *et al.*, 2014).

Em contraste, um estudo avaliando pacientes com câncer colorretal metastático, encontrou associação entre ASG-PPP e toxicidade ao tratamento. Os autores reportaram prevalência de desnutrição em 43%, e observaram que a ASG-PPP B e ASG-PPP C foi significativamente associada a toxicidade \geq grau 2 nos primeiros dois meses de quimioterapia. Todavia, algumas limitações foram consideradas pelo autor, como a diversidade de tipos de tratamento, o tamanho amostral que impede a realização de análises de subgrupos e o número limitado de eventos que ocorreram durante a avaliação (GALLOIS *et al.*, 2019).

2 JUSTIFICATIVA

A identificação precoce de pacientes desnutridos com o câncer é essencial para permitir intervenção nutricional adequada, podendo contribuir para melhoria do estado nutricional desses pacientes, reduzindo a suscetibilidade às toxicidades induzidas pelo tratamento de quimiorradioterapia.

A utilização de instrumentos de triagem nutricional pode ser útil para a identificação de pacientes nutricionalmente vulneráveis antes mesmo de ocorrer depleção de compartimentos corporais, quando a intervenção nutricional se torna mais eficaz. A ASG-PPP é uma ferramenta que parece ser apropriada para detecção precoce de alterações no estado nutricional, pois incorpora mudança de peso, alteração da ingestão alimentar, sintomas gastrointestinais, capacidade funcional e o exame físico.

Os estudos que avaliaram a ASG-PPP como preditor de toxicidade à quimioterapia são escassos e até o momento, apenas um estudo avaliou essa ferramenta como fator prognóstico de toxicidade em mulheres com câncer ginecológico submetidas à quimioterapia. Entretanto, além do caráter retrospectivo, o estudo avaliou pacientes com câncer de ovário que utilizaram outro protocolo de quimioterapia não associada a radioterapia e avaliaram apenas a neutropenia febril como desfecho.

Sob a hipótese de que a ASG-PPP é a ferramenta mais apropriada e clinicamente viável para prever risco de toxicidade grave à quimiorradioterapia em pacientes com câncer ginecológico em risco nutricional, propõe-se um estudo de coorte com delineamento prospectivo, que possibilite o ajuste estatístico para os principais fatores de confundimento.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Determinar a prevalência de alterações no estado nutricional e sua associação com a incidência de toxicidade grave em pacientes com câncer do colo do útero submetidas à quimiorradioterapia.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

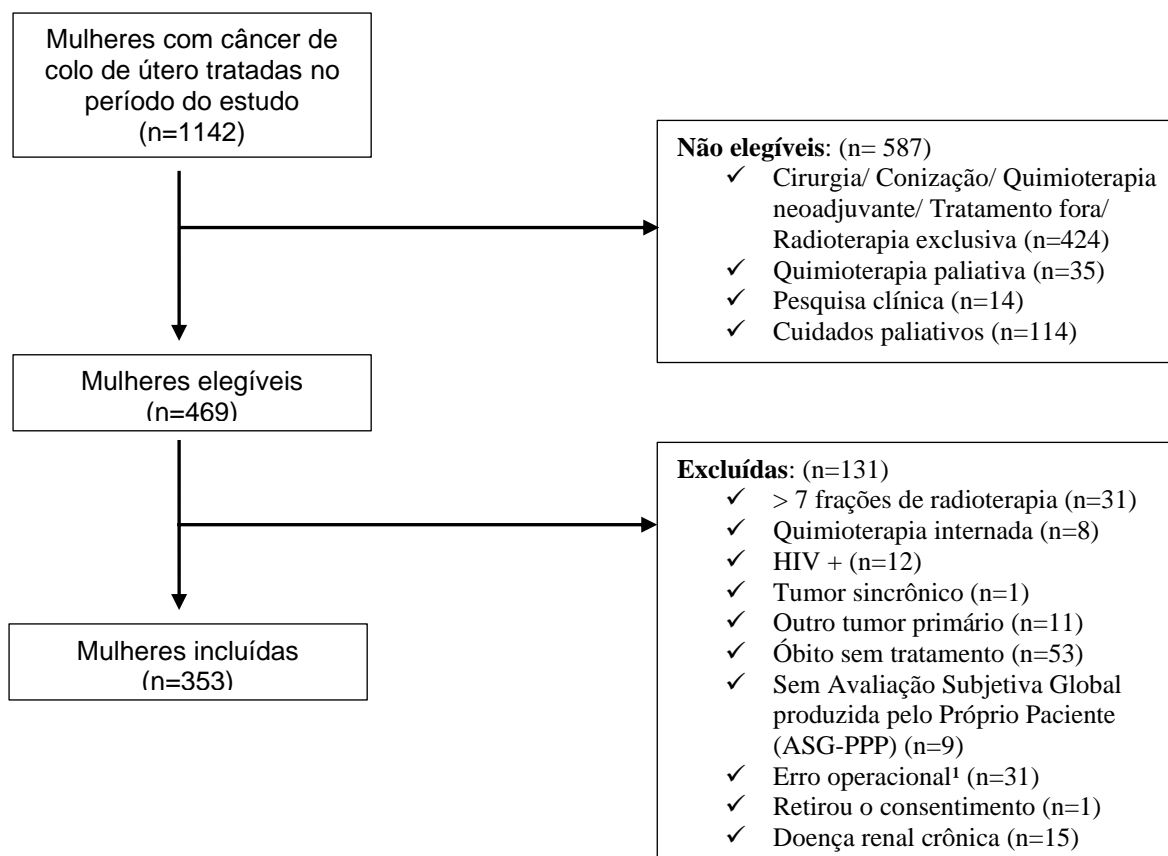
- ✓ Descrever o estado nutricional pré-tratamento segundo a Avaliação Subjetiva Global Produzida pelo Próprio Paciente (ASG-PPP) e indicadores antropométricos;
- ✓ Descrever a incidência da toxicidade à quimioterapia, bem como a necessidade de redução de dose, atrasos ou interrupção do tratamento;
- ✓ Avaliar se há associação entre o estado nutricional e a ocorrência de toxicidade grave e número de eventos de toxicidade \geq grau 3.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 DESENHO DE ESTUDO E CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Trata-se de uma coorte prospectiva, onde foram elegíveis todas as pacientes com idade acima de 18 anos matriculadas no Hospital do Câncer II (HCII/INCA), com diagnóstico de câncer do colo do útero, sem tratamento prévio, que não estivessem participando de outra pesquisa clínica, com proposta de tratamento curativo com quimiorradioterapia, que iniciaram o tratamento entre abril de 2018 a outubro de 2020. Foram excluídas as pacientes com tumores sincrônicos, portadoras do vírus da imunodeficiência humana, doença hepática e doença renal, que havia realizado mais do que 7 frações de radioterapia antes do início da quimioterapia, que não tenha assinado o termo de consentimento livre e esclarecido e que não tivesse sido coletado a ASG-PPP.

Figura 4.1 - Fluxograma de seleção das pacientes do estudo.



¹Falha na comunicação e alteração na programação da primeira infusão

4.2 CÁLCULO AMOSTRAL

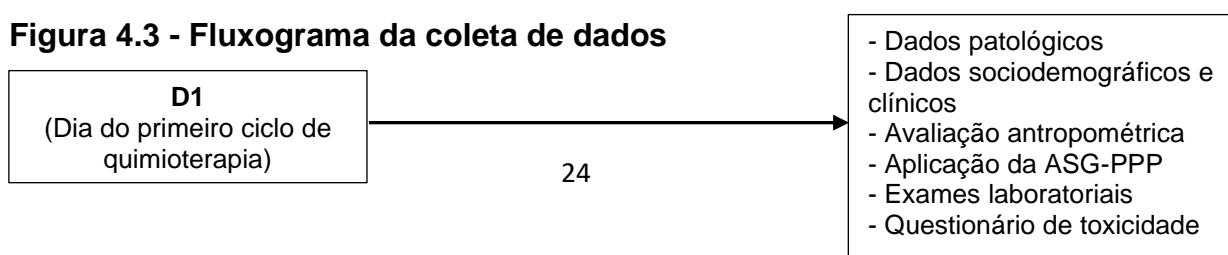
Para o cálculo amostral foi realizada análise preliminar com a população do presente estudo (n= 240). Considerando a frequência de risco nutricional na população (45%); o risco a ser detectado para o evento toxicidade grave (RR 2,0); e a frequência do evento em não expostos (21,8%), o número mínimo de pacientes a serem alocados no estudo, utilizando erro alfa de 5% e erro beta de 20%, é de 330.

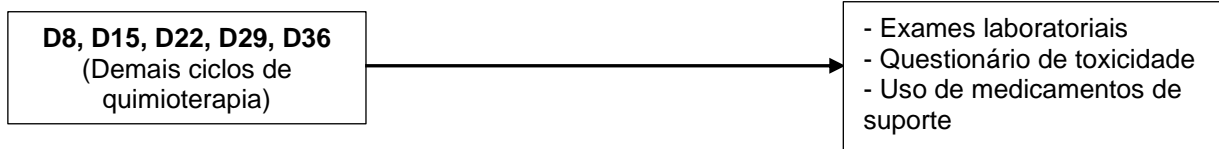
4.3 COLETA DE DADOS

As pacientes foram convidadas a participar do estudo no dia do primeiro ciclo de quimioterapia. Após a concordância em participar da pesquisa e da assinatura do TCLE, procedeu-se a entrevista para levantamento de dados sociodemográficos, avaliação antropométrica e aplicação do instrumento de triagem nutricional ASG-PPP (Figura 4.3). As pacientes realizaram exames laboratoriais a cada novo ciclo de quimioterapia, de acordo com a rotina institucional (hemoglobina, neutrófilos, leucócitos e creatinina), e a albumina foi coletada exclusivamente para esta pesquisa, caso não disponível nos exames de rotina, no segundo ciclo do tratamento. A tolerância à quimioterapia foi avaliada semanalmente, por meio de questionário próprio, preferencialmente de forma presencial, ou via telefone, quando não foi possível a entrevista presencial. As entrevistas referentes à toxicidade do último ciclo foram realizadas por telefone, visto que a paciente não retorna à instituição em tempo hábil para esta avaliação no período determinado pelo estudo.

Dados sociodemográficos, presença de comorbidades e medicamentos de suporte e de uso contínuo foram obtidas por meio de entrevista à paciente. História clínica, dose prescrita e administrada, motivos de atraso ou suspensão do tratamento foram coletados em prontuário físico. Todas as variáveis utilizadas no estudo foram registradas em ficha de coleta de dados (Anexo A). A descrição das variáveis estudadas e a forma de categorização serão apresentadas detalhadamente a seguir.

Figura 4.3 - Fluxograma da coleta de dados





4.3.1. Variáveis clínicas e sociodemográficas

Quadro 4.1 – Descrição das variáveis sociodemográficas e forma de categorização da população do estudo

Variáveis	Descrição	Categorização
Idade	Considerada na data do primeiro ciclo de quimioterapia. Pacientes com idade ≥ 65 anos foram consideradas idosas, conforme definição estabelecida pela Organização das Nações Unidas (1982) para países desenvolvidos, visando comparação com estudos internacionais.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Adultos: < 64 anos ✓ Idosos: ≥ 65 anos
Cor da pele	Variável auto referida pela paciente.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Branca ✓ Parda ✓ Negra ✓ Indígena
Atividade profissional	Variável auto referida pela paciente.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Atividade remunerada ✓ Atividade não remunerada ✓ Aposentada/Pensionista
Estado Civil	Variável auto referida pela paciente.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Com companheiro ✓ Sem companheiro

Anos de estudo ¹	Variável auto referida pela paciente.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 0 a 3 anos ✓ 4 a 7 anos ✓ 8 ou mais
Renda Média Familiar ²	Variável auto referida pela paciente.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Classe A: > 15 salários; ✓ Classe B: 5 a 15 salários; ✓ Classe C: 3 a 5 salários; ✓ Classe D: 1 a 3 salários; Classe E: <1 salário

¹ Adaptou-se para os níveis de escolaridade atuais (fundamental completo = 9 anos; médio completo = 3 anos; superior completo = 4 anos); ² Classificação de renda segundo IBGE, 2016.

Quadro 4.2 – Descrição das variáveis referentes a história clínica e dados clínico-patológicos do tumor e forma de categorização da população do estudo.

Comorbidades	Variáveis auto referidas pelas pacientes. Todas as comorbidades foram registradas na ficha de coleta. Aquelas que apresentaram baixa frequência foram agregadas na categoria “outras comorbidades”.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Presença de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) ✓ Presença de diabetes mellitus (DM) ✓ Presença associada de HAS e DM ✓ Outras comorbidades
Tipo histológico	Informação coletada no laudo histopatológico. Classificado pelos critérios histológicos segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO, 2003) para tumores de colo de útero.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Adenocarcinoma ✓ Carcinoma de células escamosas (CEC)
Grau de diferenciação	Informação coletada no laudo histopatológico. Classificado pelos critérios histológicos segundo a Organização Mundial de Saúde	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Bem diferenciado: Grau 1

	(WHO, 2003) para tumores de colo de útero.	✓ Moderadamente diferenciado: Grau 2 ✓ Pouco diferenciado: Grau 3
Estadiamento	Informação coletada em evolução médica no prontuário físico/eletrônico. Estabelecido segundo os critérios publicados pela FIGO (BHATLA <i>et al.</i> , 2018).	✓ Estadiamento I ✓ Estadiamento II ✓ Estadiamento III ✓ Estadiamento IV

4.4 TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO E TOXICIDADE

O tratamento quimioterápico seguiu as recomendações da rotina da Oncologia Clínica da instituição (INCA) para o câncer do colo do útero, sendo este: quimioterapia a base de cisplatina, 40mg/m² (dose máxima de 70 mg), 1 vez por semana, por 5 ou 6 semanas consecutivas, concomitante a radioterapia pélvica. Os dados do tratamento oncológico referentes à dose de quimioterapia administrada, tempo percorrido entre uma sessão e outra de quimioterapia, intercorrências e motivo de interrupção do tratamento foram coletados semanalmente nos prontuários das pacientes.

A avaliação da toxicidade ao tratamento quimioterápico foi realizada de acordo com os Critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos (*Common Toxicity Criteria for adverse events – CTCAE/NCI*), que apesar de existir uma versão mais atual, a versão 4.0 detalha a frequência de episódios de vômitos em 24 horas, e é adaptada para a língua portuguesa pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA (BRASIL, 2011).

Foi avaliada a presença de toxicidade \geq grau 2 ou \geq grau 3 para todos os eventos adversos coletados. Os eventos adversos considerados foram: artralgia/mialgia, astenia, dor, dispneia, anorexia, constipação, diarreia, náuseas, vômitos, xerostomia, mucosite, disgeusia, neuropatia, fadiga e ototoxicidade. A toxicidade grave foi definida como qualquer evento adverso grave, que impacta

significativamente na capacidade funcional e resulta em interrupção, atraso do tratamento ou necessidade de redução de dose ($\geq 15\%$).

Quadro 4.3 – Descrição das variáveis referentes a toxicidade à quimioterapia e forma de categorização da população do estudo.

Atraso no tratamento	Variável coletada em prontuário físico. Adiamento de pelo menos 7 dias devido a toxicidade.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Com atraso ✓ Sem atraso
Motivo do atraso no tratamento	Variável coletada em prontuário físico. Motivo do atraso ao tratamento associado a toxicidade.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Toxicidade gastrointestinal ✓ Toxicidade renal ✓ Toxicidade hematológica ✓ Outros
Redução de dose	Variável coletada em prontuário físico. Redução temporária ou permanente de 15% de dose de cisplatina.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Houve redução ✓ Não houve redução
Descontinuação do tratamento	Variável coletada em prontuário físico. Interrupção permanente do tratamento com cisplatina devido à toxicidade.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Houve interrupção ✓ Não houve interrupção
Toxicidade ≥ 3	Variável auto referida pela paciente em entrevista e graduada pelo CTCAE/NCI, versão 4.0.	Pelo menos um dos seguintes eventos adversos com toxicidade \geq grau 3: artralgia/mialgia,astenia, dor, dispneia, anorexia, constipação, diarreia, náuseas, vômitos, xerostomia, mucosite,

		disgeusia, neuropatia, fadiga e ototoxicidade
--	--	--

4.5 MEDICAMENTOS DE SUPORTE

Os dados farmacoterapêuticos foram coletados utilizando-se o sistema eletrônico da Instituição (INTRANET), sendo considerado o nome dos medicamentos utilizados durante o tratamento de quimioterapia e uso de medicamentos que interagem farmacologicamente com o protocolo de cisplatina.

A busca inicial se deu pelo acesso, pela INTRANET, à receita médica prescrita para o primeiro ciclo, estendendo-se até a receita anterior ao último ciclo de quimioterapia.

Primeiramente avaliou-se os medicamentos mais frequentes das receitas médicas, categorizando-os de acordo com sua classe terapêutica (BRASIL, 2014) (Quadro 4.4). Dessa forma, registrou-se os medicamentos contidos na receita médica vigente a cada ciclo de quimioterapia, tendo sido estas informações validadas nas entrevistas semanais com as pacientes, quando as mesmas eram questionadas quanto a utilização ou não do medicamento prescrito.

Registrou-se, ainda, a adesão dessas pacientes quanto ao protocolo para náusea e vômito (dexametasona 4mg de 12h/12h por 2 dias + ondansetrona 8mg de 8h/8h por 3 dias), que são prescritos de rotina a cada ciclo durante o tratamento quimioterápico da cisplatina. Foi considerada boa adesão quando as pacientes que tomaram os dois medicamentos prescritos (LEITE, 2003). Além disso, os medicamentos para dor e diarreia também foram considerados durante o estudo como possíveis fatores de confundimento para os desfechos do estudo, uma vez que interferem na ocorrência e gravidade dos sintomas (Quadro 4.4).

Quadro 4.4 – Medicamentos utilizados durante o tratamento e forma de categorização da população do estudo.

Medicamentos de suporte	Variável coletada em receituário médico.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Antieméticos ✓ Analgésicos ✓ Laxativos ✓ Constipantes
Adesão aos medicamentos de suporte para náuseas/vômitos	Variável auto referida pela paciente. Avaliação da ingestão do medicamento conforme prescrito pelo médico	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Tomou o medicamento em todos os ciclos realizados ✓ Não tomou o medicamento em todos os ciclos realizados
Utilização de medicamento para diarreia	Variável auto referida pela paciente. Avaliação da ingestão do medicamento conforme prescrito pelo médico	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Número total de ciclos em que o medicamento foi utilizado
Utilização de medicamentos para dor	Variável auto referida pela paciente. Avaliação da ingestão do medicamento conforme prescrito pelo médico	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Número de medicamentos utilizados para dor ✓ Número total de ciclos em que dois ou mais medicamentos para dor foram utilizados

4.6 AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL

4.6.1 Antropometria

A avaliação antropométrica foi realizada através da mensuração do peso e da estatura, com cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC) e posterior classificação do estado nutricional segundo os critérios da Organização Mundial da Saúde (WHO, 1998). O peso corporal foi mensurado por meio de balança digital, tipo plataforma (Filizola®), com os pacientes em pé e sem sapatos. Para aferição da estatura foi utilizado um estadiômetro de haste acoplado a mesma balança. Os pacientes foram colocados descalços, em cima da plataforma da balança, de costas para o marcador, com os pés unidos e braços estendidos ao lado do corpo (LOHMAN, 1988).

4.6.2 Avaliação Subjetiva Global Produzida pelo Próprio Paciente (ASG-PPP)

Após a obtenção de autorização para fins científicos, o instrumento de triagem e avaliação nutricional - Avaliação Subjetiva Global Produzida Pelo Próprio Paciente (ASG-PPP) (OTTERY, 1996) - foi utilizado para avaliação nutricional das pacientes no início do tratamento quimiorradioterapia.

A ASG-PPP consiste em três etapas principais. A primeira inclui questões sobre a história do peso desde o último mês, 6 meses e 1 ano; alterações recentes na ingestão alimentar; sintomas que atrapalhem a ingestão alimentar durante as 2 últimas semanas; e capacidade funcional. A segunda parte inclui dados sobre o estresse metabólico (febre e terapia medicamentosa com corticosteroide) e a terceira parte consiste em exame físico, com avaliação da perda de gordura subcutânea, perda de massa muscular, edema e ascite. As pacientes são classificadas em: bem nutridas (ASG-PPP A), moderadamente desnutridas ou em suspeita de desnutrição (ASG-PPP B, ou gravemente desnutrida (ASG-PPP C) (Anexo B). Além disso a paciente é classificada segundo uma pontuação final (escore), na qual uma maior pontuação significa pior estado nutricional.

Quadro 4.5 – Descrição das variáveis do estado nutricional e forma de categorização da população do estudo.

Antropometria	Informação coletada no primeiro dia do ciclo de quimioterapia.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Peso corporal (kg) ✓ Estatura (m)
% PP em 1 mês	Aplicação da triagem nutricional no primeiro dia de ciclo de quimioterapia.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ < 5% ✓ > 5%
% PP em 6 meses	Aplicação da triagem nutricional no primeiro dia de ciclo de quimioterapia.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ < 10% ✓ > 10%
IMC	Calculado a partir das informações de peso e altura. Classificados de acordo com a Organização Mundial de Saúde para toda população, independente da faixa etária (WHO, 1998).	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Baixo peso: < 18,50 Kg/m² ✓ Peso normal: 18,50-24,99 Kg/m² ✓ Sobrepeso: 25-29,99 Kg/m² ✓ Obesidade grau I: 30-34,99 Kg/m² ✓ Obesidade grau II: 35-39,99 Kg/m² ✓ Obesidade grau III: ≥ 40 Kg/m²
Caixa 1: Variação de peso	Aplicação da triagem nutricional no primeiro dia de ciclo de quimioterapia. Valor total de pontos da caixa 1.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 1 (0 a 1 ponto) ✓ 2 (2 pontos) ✓ 3 (3 a 6 pontos)
Caixa 2: Ingestão alimentar	Aplicação da triagem nutricional no primeiro dia de ciclo de quimioterapia. Valor total de pontos da caixa 2.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 1 (0 a 1 ponto) ✓ 2 (2 a 4 pontos)
Caixa 3: Sintomas	Aplicação da triagem nutricional no primeiro dia de ciclo de quimioterapia.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Sem problemas para se alimentar ✓ Náuseas ✓ Vômitos ✓ Obstipação ✓ Diarreia ✓ Feridas na boca

		<ul style="list-style-type: none"> ✓ Coisas tem gosto estranho ou não tem gosto ✓ Problemas para engolir ✓ Dor ✓ Boca seca ✓ Os cheiros incomodam ✓ Sente rapidamente satisfeito ✓ Cansaço ✓ Outros
Caixa 4: Capacidade funcional	Aplicação da triagem nutricional no primeiro dia de ciclo de quimioterapia. Valor total de pontos da caixa 4.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Normal, sem limitações ✓ Não totalmente normal, mas capaz de manter quase todas as atividades normais ✓ Sem disposição para a maioria das coisas, mas ficando na cama ou na cadeira menos da metade do dia ✓ Capaz de fazer pouca atividade e passando a maior parte do dia na cadeira ou na cama
Caixa 5: Exame físico	Aplicação da triagem nutricional no primeiro dia de ciclo de quimioterapia. Valor total de pontos da caixa 5.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Sem déficit ✓ Déficit leve ✓ Déficit moderada ✓ Déficit grave
ASG-PPP	Aplicação da triagem nutricional no primeiro dia de ciclo de quimioterapia.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ASG-PPP A: Bem nutrida ✓ ASG-PPP B: Suspeita de desnutrição ou desnutrição moderada ✓ ASG-PPP C: Desnutrição grave
Escore da ASG-PPP	Pontuação obtida pelo escore numérico total da ASG-PPP	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Pontuação < 9, indica sem risco nutricional; ✓ Pontuação ≥ 9, indica risco nutricional e necessidade de intervenção nutricional

5 QUESTÕES ÉTICAS

O presente projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do INCA, protocolo número 466.070/2013 e um adendo foi submetido ao CEP, para contemplar a avaliação prospectiva da toxicidade ao tratamento e a utilização da ASG-PPPP. A participação de todos os pacientes se deu mediante a assinatura do termo consentimento livre e esclarecido (Anexo C).

6 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados coletados foram tabulados e analisados no programa estatístico *Statistical Package for Social Sciences*, versão 25.0, SPSS (Chicago-EUA).

A aderência à curva normal foi testada visando a avaliação da simetria da curva de distribuição das variáveis. Através do teste de Kolmogorov-Smirnov, identificou-se distribuição normal para todas as variáveis numéricas do estudo, exceto para o número de eventos de toxicidade \geq grau 3, que seguiu distribuição de poisson.

Foram calculadas as medidas de tendência central e de dispersão para as variáveis contínuas e proporções para as variáveis categóricas. As associações entre as variáveis categóricas foram calculadas pelo teste do qui-quadrado (χ^2) ou teste exato de Fisher.

Modelos de regressão logística foram construídos para identificar os possíveis fatores associados ao desfecho dicotômico toxicidade grave. A regressão de Poisson foi utilizada para identificar os preditores do desfecho número de eventos toxicidade \geq grau 3.

As variáveis clínicas que compuseram a análise multivariada foram selecionadas de acordo com sua significância da análise univariada, quando $p < 0,20$, e segundo sua relevância clínica. A adesão ao protocolo padrão de profilaxia para náusea e vômitos, bem como o número de ciclos em que as pacientes fizeram uso de medicamentos para dor e diarreia foram considerados nos modelos como potenciais fatores de confundimento.

As variáveis independentes incluídas nos modelos finais, para o desfecho número de eventos toxicidade \geq grau 3, foram: idade (variável contínua), escore da ASG-PPP ≥ 9 pontos (vs < 9 pontos), ASG-PPP B e C (vs A), sobrepeso e obesidade (vs peso normal), número de ciclos realizados (variável contínua), protocolo dor (variável contínua), protocolo diarreia (variável contínua) e protocolo náusea e vômito (variável contínua).

Para o desfecho toxicidade grave, as variáveis independentes, foram: estadiamento III + IV (vs I + II), HAS (vs não), IMC (variável contínua), escore da ASG-PPP ≥ 9 pontos (vs < 9 pontos), ASG-PPP B e C (vs A), protocolo dor (variável contínua), protocolo diarreia (variável contínua) e protocolo náusea e

vômito (variável contínua). O teste de Hosmer-Lemeshow foi utilizado para avaliar a adequação do ajuste dos modelos.

Os resultados das análises univariada e multivariada estão apresentados como risco relativo (RR), intervalo de confiança (IC) de 95% e p -valor. Para todas as análises, o p -valor $< 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

7 RESULTADOS

7.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO NO INÍCIO DO ESTUDO

O estudo incluiu 353 mulheres com câncer de colo de útero, em sua maioria adulta (90,1%), com média de idade de 47,3 ($\pm 12,6$) anos. Observou-se maior prevalência de mulheres sem companheiro, não branca e 35,9% possuíam baixa escolaridade. Apenas 20,4% encontravam-se em atividade no início do tratamento, sendo, a maioria, classificada como “do lar” (57,5%).

Em relação aos dados clínico-patológicos, cerca de 46,8% das mulheres apresentavam doença avançada (estágio III-IV) antes do início tratamento clínico. O tipo histológico mais frequente foi o carcinoma de células escamosas, com grau II de diferenciação tumoral em 52,1% dos casos. As características sociodemográficas e clínico-patológicas estão descritas na Tabela 7.1. Em relação ao estado nutricional, 15,9% das pacientes apresentaram perda de peso > 10% em seis meses. Apesar de a maior parte das pacientes apresentar sobrepeso ou algum grau de obesidade, 45,3% tinha algum grau de desnutrição segundo a ASG-PPP, além de alta proporção de pacientes com escore ≥ 9 pontos. Além disso, foi possível observar que 45,3% das pacientes apresentavam diminuição da ingestão habitual e 28,6% tiveram comprometimento da capacidade funcional, sendo capazes de fazer pouca atividade e passando a maior parte do dia na cama. Em relação aos sintomas de impacto nutricional registrados na ASG-PPP, destaca-se a inapetência (36,3%) e náuseas (31,4%) como sintomas mais prevalentes (Tabela 7.2).

Tabela 7.1 – Características sociodemográficas e clínico-patológicas de mulheres com câncer de colo do útero antes do tratamento quimioterápico (n= 353).

Características	Total N (%)
Idade (anos)	
< 65	318 (90,1)
≥ 65	35 (9,9)
Ocupação	
Atividade remunerada	72 (20,4)
Atividade não remunerada	203 (57,5)
Aposentada/Pensionista	78 (22,1)
Vive com companheiro	
Sim	140 (39,7)
Não	213 (60,3)
Cor da pele autodeclarada	
Branca	121 (34,3)
Não branca	232 (65,7)
Anos de estudo	
Sem instrução	12 (3,5)
1 a 3	21 (5,9)
4 a 7	94 (26,6)
8 ou mais	226 (64,0)
Classe socioeconômico	
C	21 (5,9)
D	70 (19,8)
E	262 (74,3)
Tipo de Comorbidade	
HAS	105 (29,7)
DM	32 (9,1)
HAS e DM	20 (5,7)
Outras ¹	19 (5,3)
Tipo Histológico	
Adenocarcinoma	48 (13,6)
Carcinoma de células escamosas	305 (86,4)
Grau de Diferenciação do Tumor	
I	27 (7,6)
II	184 (52,2)
III	83 (23,5)
N/I	59 (16,7)
Estadio FIGO²	
I	41 (11,6)
II	143 (40,5)
III	158 (44,8)
IV	7 (2,0)
N/I	4 (1,1)

Classe A: > 15 salários; Classe B: 5 a 15 salários; Classe C: 3 a 5 salários; Classe D: 1 a 3 salários; Classe E: <1 salário (IBGE, 2016); HAS- Hipertensão arterial; DM- *Diabetes Mellitus*; ¹hipotireoidismo, depressão, dislipidemia, hipertireoidismo, esteatose hepática; ²Estadiamento segundo a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia – FIGO; N/I – Não informado.

Tabela 7.2 – Características de estado nutricional das mulheres com câncer de colo de útero antes do tratamento quimioterápico (n=353).

Características¹	N (%)
%PP em 1 mês	
≤ 5	83 (23,5)
>5	35 (9,9)
N/I	235 (66,6)
%PP em 6 meses	
≤ 10	74 (21,0)
> 10	56 (15,9)
N/I	223 (63,1)
IMC (kg/m²)	
Baixo peso	20 (5,7)
Peso normal	115 (32,6)
Sobrepeso	111 (31,4)
Obesidade	107 (30,3)
Mudança de peso nas últimas 2 semanas	
Ficou igual/aumentou	216 (61,2)
Diminuiu	137 (38,8)
Ingestão alimentar no último mês	
A mesma coisa/mais que o habitual	193 (54,7)
Menos que o habitual	160 (45,3)
Ingestão alimentar atual	
Sem alteração na ingestão alimentar	193 (54,7)
A mesma comida em menor quantidade que o habitual	89 (25,2)
A mesma comida em pouca quantidade	46 (13,0)
Apenas alimentos líquidos	2 (0,6)
Muita pouca quantidade de qualquer alimento	23 (6,5)
Sintomas de impacto nutricional	
Sem problemas para alimentar	173 (49,0)
Sem apetite	128 (36,3)
Náuseas	111 (31,4)
Constipação	37 (10,5)
Ferida na boca	1 (0,3)
Alimentos com gosto estranho ou sem gosto	41 (11,6)
Problemas para engolir	4 (1,1)
Dor	30 (8,5)
Vômitos	42 (11,9)
Diarreia	3 (0,8)
Boca seca	30 (8,5)
Cheiros que incomodam	41 (11,6)
Saciedade precoce	32 (9,1)
Cansaço	24 (6,8)
Outros	5 (1,4)
Atividade e capacidade funcional	
Normal, sem limitação	95 (26,9)
Não totalmente normal, mas capaz de manter quase todas as atividades normais	97 (27,5)
Sem disposição para maioria das coisas, mas fica na cama ou cadeira menos da metade do dia	60 (17,0)

Capaz de fazer pouca atividade e passa maior parte do dia na cadeira ou na cama	101 (28,6)
Exame físico	
Sem déficit	263 (74,5)
Déficit leve	66 (18,7)
Déficit moderado	18 (5,1)
Déficit grave	6 (1,7)
ASG-PPP	
Bem nutrido (A)	193 (54,7)
Desnutrição moderada (B)	147 (41,6)
Desnutrição grave (C)	13 (3,7)
Escore ASG-PPP	
< 9	230 (65,2)
≥ 9	123 (34,8)

¹variáveis contidas na ASG-PPP; %PP- Percentual de perda de peso; <10% - perda de peso significativa; >10% - perda de peso grave; IMC- Índice de massa corporal; ASG-PPP- Avaliação subjetiva global produzida pelo próprio paciente; < 9 pontos- sem risco nutricional; ≥ 9 pontos- com risco nutricional.

7.2 CARACTERÍSTICAS DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO E TOXICIDADE À QUIMIOTERAPIA

Aproximadamente 78% das mulheres realizaram pelo menos 5 ciclos de quimioterapia, que é considerado o protocolo padrão. Todavia, 13% das pacientes tiveram atraso do tratamento em algum ciclo e 21% suspenderam definitivamente o tratamento. Além disso, a maioria das pacientes apresentou algum grau de toxicidade como consequência da quimioterapia. Em relação à toxicidade grave, representada pela necessidade de ajuste de dose, atraso ou suspensão da quimioterapia durante o curso do tratamento, cerca de um terço cursou com este desfecho (Tabela 7.3).

Tabela 7.3 – Características relacionadas ao tratamento quimioterápico em mulheres com câncer do colo do útero (n=353).

Variáveis	N (%)
Número de ciclos realizados	
< 5	78 (22,1)
≥ 5	275 (77,9)
Atraso no tratamento^a	
Não	307 (87,0)
Sim	46 (13,0)
Suspensão do tratamento^b	
Não	278 (78,8)
Sim	75 (21,2)
Necessidade de ajuste de dose^c	
Não	348 (98,6)
Sim	5 (1,4)
Toxicidade ≥ grau 2	
Não	25 (7,1)
Sim	328 (92,9)
Toxicidade ≥ grau 3	
Não	158 (44,8)
Sim	195 (55,2)
Toxicidade grave^d	
Não	239 (67,7)
Sim	114 (32,3)

a - Atraso no tratamento com adiamento de pelo menos 7 dias, associado ao relato médico com o motivo do atraso (toxicidade); b- Descontinuação permanente devido à toxicidade; c- Redução de 10% de cisplatina em relação à dose inicial; d- Atraso, ajuste de dose ou suspensão do tratamento.

Dentre todos os eventos adversos da quimioterapia, aqueles com maior incidência na população do estudo, foram: disgeusia, diarreia, anorexia, dor, náuseas. Os eventos adversos menos frequentes foram mucosite, neuropatia, constipação, xerostomia, ototoxicidade (Tabela 7.4).

Em relação aos motivos de suspensão do tratamento, os mais frequentes, foram: ototoxicidade, função renal alterada, toxicidade hematológica e queda de PS. A maioria dos eventos que levaram ao atraso do tratamento estão relacionados à queda de PS, toxicidade gastrointestinal, ototoxicidade e infecção do trato urinário. Não houveram atrasos nos ciclos 1 e 6 (Tabela 7.5).

Tabela 7.4 – Frequência de eventos adversos (\geq grau 3) em mulheres com câncer do colo do útero tratadas com cisplatina (n= 353)

Variáveis	N (%)
Eventos adversos^a	\geq grau 3
Toxicidade gastrointestinal	
Náuseas	21 (5,9)
Vômitos	17 (4,8)
Diarreia	69(19,5)
Constipação	5 (1,4)
Anorexia	42 (11,9)
Disgeusia	69 (19,5)
Xerostomia	8 (2,3)
Mucosite	1 (0,3)
Toxicidade neurológica	
Neuropatia	1 (0,3)
Outras toxicidades	
Astenia	19 (5,4)
Fadiga	17 (4,8)
Ototoxicidade	6 (1,7)
Dor	54 (15,3)
Número de eventos^b	
0	153 (43,4)
1 a 5	177 (50,1)
6 a 10	18 (5,1)
\geq 10	5 (1,4)

a – Eventos adversos classificados segundo os Critérios Comuns de Toxicidade (CTCAE/NCI);

b – Diversidade de eventos apresentados durante todo o período de quimioterapia.

Tabela 7.5 – Frequência dos eventos que levaram a suspensão e ao atraso do tratamento quimioterápico em mulheres com câncer do colo do útero.

Variáveis	N (%)
Motivo de suspensão (n=75)	
Náuseas/Vômito	2 (2,7)
Função renal alterada	13 (17,3)
Função cardíaca alterada	1 (1,3)
Ototoxicidade	27 (36,0)
Toxicidade hematológica	12 (16,0)
Metástase	1 (1,3)
Queda PS	10 (13,3)
Hiponatremia	1 (1,3)
Tromboembolia	1 (1,3)
Questão social	1 (1,3)
Fístula vaginal	1 (1,3)
Hiperglicemia de difícil controle	1 (1,3)
Motivo de atraso 2º ciclo (n=13)	
Radioterapia quebrada	1 (0,3)
Toxicidade gastrointestinal	2 (0,6)
Neutropenia	1 (0,3)
Queda de PS	3 (0,8)
Função renal alterada	1 (0,3)

Herpes	1 (0,3)
Hiperglicemia de difícil controle	2 (0,6)
Anemia	1 (0,3)
Furúnculo	1 (0,3)
Motivo de atraso 3º ciclo (n=20)	
Ototoxicidade	3 (0,8)
Neutropenia	2 (0,6)
Queda de PS	5 (1,4)
Atraso da paciente	1 (0,3)
Função renal alterada	2 (0,6)
Herpes	2 (0,6)
ITU	3 (0,8)
TVP	1 (0,3)
Ferida em membro inferior	1 (0,3)
Motivo de atraso 4º ciclo (n=10)	
Radioterapia quebrada	1 (0,3)
Toxicidade gastrointestinal	1 (0,3)
Neutropenia	3 (0,8)
Alergia ocular	1 (0,3)
Herpes	1 (0,3)
ITU	1 (0,3)
Hperglicemia de difícil controle	1 (0,3)
Motivo de atraso 5º ciclo (n=8)	
Toxicidade gastrointestinal	2 (0,6)
Neutropenia	1 (0,3)
Esquecimento/Não coletou sangue/não agendou	3 (0,8)
Reação cutânea	1 (0,3)

PS- Performance status; ITU-Infecção do trato urinário; TVP- Trombose venosa profunda.

7.3 ASSOCIAÇÃO ENTRE O ESTADO NUTRICIONAL AVALIADO PELA ASG-PPP E AS CARACTERÍSTICAS DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO E SEUS EVENTOS ADVERSOS

Em relação ao tratamento clínico, tanto a classificação da ASG-PPP quanto o escore se associaram com menos ciclos realizados, suspensão do tratamento, toxicidade \geq grau 3 e toxicidade grave ($p < 0,05$) (Tabela 7.6).

Quando analisadas as caixas da ASG-PPP, foi possível observar que todas os domínios da ASG-PPP foram associados à toxicidade \geq grau 3. A ingestão alimentar se associou ao número de ciclos realizados e necessidade de ajuste de dose. A capacidade funcional associou-se ao número de ciclos realizados, suspensão do tratamento, toxicidade grave e o exame físico foi associado com a suspensão do tratamento (Tabela 7.7).

Tabela 7.6 – Associação entre ASG-PPP e seu escore e as características do tratamento quimioterápico em mulheres com câncer do colo do útero.

Variáveis	ASG-PPP		p*	Escore ASG-PPP		p*	%PP em 1 mês (n=118)			%PP em 6 meses (n=130)		
	A (n= 193)	B+C (n=160)		< 9 pontos (n=230)	≥ 9 pontos (n=123)		<5%	<5%	p*	<10%	>10%	p*
Nº de ciclos realizados												
< 5 ciclos	30 (15,5)	48 (30,0)	0,001	33 (14,3)	45 (36,6)	0,001	24 (28,9)	10 (28,6)	0,970	15 (20,3)	18 (32,1)	0,124
≥ 5 ciclos	163 (84,5)	112 (70,0)		197 (85,7)	78 (63,4)		59 (71,1)	25 (71,4)		59 (79,7)	38 (67,9)	
Atraso do tratamento^a												
Não	168 (87,0)	139 (86,9)	0,962	201 (87,4)	106 (86,2)	0,747	73 (88,0)	30 (85,7)	0,739	65 (87,8)	47 (83,9)	0,523
Sim	25 (13,0)	21 (13,1)		29 (12,6)	17 (13,8)		10 (12,0)	5 (14,3)		9 (12,2)	9 (16,1)	
Suspensão do tratamento^b												
Não	162 (83,9)	115 (71,9)	0,006	196 (85,2)	81 (65,9)	0,001	58 (69,9)	24 (68,6)	0,888	59 (79,7)	37 (66,1)	0,079
Sim	31 (16,1)	45 (28,1)		34 (14,8)	42 (34,1)		25(30,1)	11 (31,4)		15 (20,3)	19 (33,9)	
Necessidade de ajuste de dose^c												
Não	192 (99,5)	156 (97,5)	0,117	228 (99,1)	120 (97,6)	0,234	83 (100)	32 (91,4)	0,007	74 (100)	54 (42,2)	0,101
Sim	1 (0,5)	4 (2,5)		2 (0,9)	3 (2,4)		0	3 (8,6)		0	2 (3,6)	
Toxicidade ≥ grau 3												
Não	111 (57,5)	47 (29,4)	0,001	124 (53,9)	34 (27,6)	0,001	38 (45,8)	12 (34,3)	0,248	27 (36,5)	22 (39,3)	0,744
Sim	82 (42,5)	113 (70,6)		106 (54,4)	89 (72,4)		45 (54,2)	23 (65,7)		47 (63,5)	34 (60,7)	
Toxicidade grave												
Não	142 (73,6)	97 (60,6)	0,001	173 (75,2)	66 (53,7)	0,001	52 (62,7)	19 (54,3)	0,397	52 (70,3)	31 (55,4)	0,080
Sim	51 (26,4)	63 (39,4)		57 (24,8)	57 (46,3)		31 (37,3)	16 (45,7)		22 (29,7)	25 (44,6)	

ASG-PPP- Avaliação subjetiva global produzida pelo próprio paciente; %PP – Percentual de perda de peso. a - Atraso no tratamento com adiamento de pelo menos 7 dias, associado ao relato médico com o motivo do atraso (toxicidade); b- Descontinuação permanente devido à toxicidade; c- Redução de 10% de cisplatina em relação à dose inicial; p* - teste Qui-quadrado.

Tabela 7.7– Associação entre os compartimentos da ASG-PPP e as características do tratamento quimioterápico em mulheres com câncer do colo do útero.

Variáveis	Variação do peso				Ingestão alimentar			Capacidade funcional				Exame físico			
	1	2	3	p*	1	2	p*	Normal, sem limitação	Não totalmente normal	Sem disposição / capaz de pouca atividade	p*	Sem déficit	Déficit leve	Déficit moderado /grave	p*
Nº de ciclos realizados															
< 5 ciclos	55 (20,4)	6 (19,4)	17 (32,1)	0,163	55 (19,5)	23 (32,4)	0,019	13 (13,7)	32 (20,4)	33 (32,7)	0,005	51 (19,4)	18 (27,3)	9 (37,5)	0,065
≥ 5 ciclos	214 (79,6)	25 (80,6)	36 (67,9)		227 (80,5)	48 (67,6)		82 (86,3)	125 (79,6)	68 (67,3)		212 (80,6)	48 (72,7)	15 (62,5)	
Atraso do tratamento^a															
Não	236 (87,7)	26 (83,9)	45 (84,9)	0,741	244 (86,5)	63 (88,7)	0,621	87 (91,6)	133 (84,7)	87 (86,1)	0,280	227 (86,3)	57 (86,4)	23 (95,8)	0,410
Sim	33 (12,3)	5 (16,1)	8 (15,1)		38 (13,5)	8 (11,3)		8 (8,4)	24 (15,3)	14 (13,9)		36 (13,7)	9 (13,6)	1 (4,2)	
Suspensão do tratamento^b															
Não	218 (81,0)	24 (77,4)	35 (66,0)	0,052	266 (80,1)	52 (73,2)	0,204	79 (83,2)	128 (81,5)	71 (70,3)	0,046	212 (80,6)	52 (78,8)	14 (58,3)	0,038
Sim	51 (19,0)	7 (22,6)	18 (34,0)		56 (19,9)	19 (26,8)		16 (16,8)	29 (18,5)	30 (29,7)		51 (19,4)	14 (21,2)	10 (41,7)	
Necessidade de ajuste de dose^c															
Não	267 (99,3)	31 (100)	50 (94,3)	0,017	280 (99,3)	68 (95,8)	0,025	95 (100)	153 (97,5)	100 (99,0)	0,230	260 (98,9)	65 (98,5)	23 (95,8)	0,485
Sim	2 (0,7)	0	3 (5,7)		2 (0,7)	3 (4,2)		0	4 (2,5)	1 (1,0)		3 (1,1)	1 (1,5)	1 (4,2)	
Toxicidade ≥ grau 3															
Não	131 (48,7)	9 (29,0)	18 (34,0)	0,026	140 (49,6)	18 (25,4)	0,001	57 (60,0)	72 (45,9)	29 (28,7)	0,001	130 (49,4)	25 (37,9)	3 (12,5)	0,001
Sim	138 (51,3)	22 (71,0)	35 (66,0)		142 (50,4)	53 (74,6)		38 (40,0)	85 (54,1)	72 (71,3)		133 (50,6)	41 (62,1)	21 (87,5)	
Toxicidade grave															
Não	190 (70,6)	22 (71,0)	27 (50,9)	0,018	194 (68,8)	45 (63,4)	0,383	74 (77,9)	106 (67,5)	59 (24,7)	0,014	181 (68,8)	44 (66,7)	14 (58,3)	0,564
Sim	79 (29,4)	9 (29,0)	26 (49,1)		88 (31,2)	26 (36,6)		21 (22,1)	51 (32,5)	42 (41,6)		82 (31,2)	22 (33,3)	10 (41,7)	

a - Atraso no tratamento com adiamento de pelo menos 7 dias, associado ao relato médico com o motivo do atraso (toxicidade); b- Descontinuação permanente devido à toxicidade; c- Redução de 10% de cisplatina em relação à dose inicial. Variação de peso: 1 (0 a 1 pontos da caixa); 2 (2 pontos da caixa); 3 (3 a 5 pontos da caixa). Ingestão alimentar: 1 (0 a 1 pontos da caixa); 2 (2 a 4 pontos da caixa); p* - teste Qui-quadrado.

A tabela 7.8 descreve a associação entre a ASG-PPP e seu escore com a ocorrência de eventos adversos grau ≥ 3 provocados pela quimioterapia. As intercorrências que se associaram tanto com a ASG B+C quanto com escore ≥ 9 , foram: náuseas, vômito, anorexia, fadiga, astenia e dor ($p < 0,05$). Artralgia se associou apenas com a classificação da ASG-PPP ($p=0,015$) e ototoxicidade se associou apenas com o escore ($p=0,099$).

Tabela 7.8 – Associação entre ASG-PPP e seu escore e os eventos adversos apresentados por mulheres com câncer do colo do útero durante todo o tratamento quimioterápico.

Evento adverso ^a \geq grau 3	ASG-PPP			Escore ASG-PPP		
	A (n= 193)	B+C (n=160)	p*	< 9 pontos (n=230)	\geq 9 pontos (n=123)	p*
Náuseas						
Não	192 (99,5)	140 (87,5)	0,001	227 (98,7)	105 (85,4)	0,001
Sim	1 (0,5)	20 (12,5)		3 (1,3)	18 (14,6)	
Vômito						
Não	191 (99,0)	145 (90,6)	0,001	227 (98,7)	109 (88,6)	0,001
Sim	2 (1,0)	15(9,4)		3 (1,3)	14 (11,4)	
Constipação						
Não	191 (99,0)	157 (98,1)	0,507	228 (99,1)	120 (97,6)	0,234
Sim	2 (1,0)	3 (1,9)		2 (0,9)	3 (97,6)	
Diarreia						
Não	158 (81,9)	126 (78,8)	0,462	189 (82,2)	95 (77,2)	0,265
Sim	35 (18,1)	34 (21,3)		41 (17,8)	28 (22,8)	
Anorexia						
Não	187 (96,9)	124 (77,5)	0,001	221 (96,1)	90 (73,2)	0,001
Sim	6 (14,3)	36 (22,5)		9 (3,9)	33 (26,8)	
Neuropatia						
Não	193 (100,0)	159 (99,4)	0,271	230 (100,0)	122 (99,2)	0,171
Sim	0	1 (0,6)		0	1 (0,8)	
Fadiga						
Não	189 (97,9)	147 (91,9)	0,008	225 (97,8)	111 (90,2)	0,002
Sim	4 (2,1)	13 (8,1)		5 (2,2)	12 (9,8)	
Astenia						
Não	187 (96,9)	147 (91,9)	0,038	222 (96,5)	112 (91,1)	0,030
Sim	6 (3,1)	13 (8,1)		8 (3,5)	11 (8,9)	
Artralgia/mialgia						
Não	192 (99,5)	153 (95,6)	0,015	226 (98,3)	119 (97,7)	0,363
Sim	1 (0,5)	7 (4,4)		4 (1,7)	8 (2,3)	
Dor						
Não	179 (92,7)	120 (75,0)	0,001	208 (90,4)	91 (74,0)	0,001
Sim	14 (7,3)	40 (25,0)		22 (9,6)	32 (26,0)	
Ototoxicidade						
Não	191 (99,0)	156 (97,5)	0,290	228 (99,1)	119 (96,7)	0,099
Sim	2 (1,0)	4 (2,5)		2 (0,9)	4 (3,3)	
Nº de eventos						
1 a 5	80 (93,0)	97 (85,1)	0,209	101 (91,8)	76 (84,4)	0,166
6 a 10	5 (5,8)	13 (11,4)		8 (7,3)	10 (11,1)	
> 10	1 (1,2)	4 (3,5)		1 (0,9)	4 (4,4)	

ASG-PPP- Avaliação subjetiva global produzida pelo próprio paciente. a – Eventos adversos classificados segundo os Critérios Comuns de Toxicidade (CTCAE/NCI).

* Teste Qui-quadrado ou Exato de Fisher.

7.4 FATORES PREDITORES DE TOXICIDADE GRAVE E TOXICIDADE \geq GRAU 3

A idade, o escore, a classificação da ASG-PPP e o protocolo dor foram considerados fatores de risco para toxicidade \geq grau 3 (Tabela 7.9).

Paralelamente, avaliando os fatores preditores de toxicidade grave (Tabela 7.10), o estadiamento, o IMC, o escore e a classificação da ASG-PPP foram preditores para toxicidade grave.

Tabela 7.9 – Regressão univariada de Poisson para o desfecho número de eventos toxicidade \geq grau 3 em mulheres com câncer do colo do útero.

Variáveis	Análise univariada (n=346)		
	Toxicidade \geq grau 3		
	RR	IC (95%)	p*
Idade	3,204	2,295-4,474	0,001
Idade > 65 anos	1,107	0,811-1,511	0,521
Estadiamento III+IV	1,017	0,861-1,200	0,846
DM	0,856	0,642-1,141	0,289
HAS	0,921	0,761-1,114	0,395
IMC (Kg/m²)	1,001	0,987-1,015	0,910
IMC (classificação)			
Sobrepeso (25-29,9 Kg/m ²)	0,954	0,776-1,173	0,656
Obesidade (\geq 30kg/m ²)	1,123	0,924-1,365	0,243
Escore da ASG-PPP	2,129	1,828-2,480	0,001
Escore \geq 9 pontos	1,271	1,077-1,501	0,005
ASG-PPP			
ASG-PPP B	1,277	1,073-1,520	0,006
ASG-PPP C	1,058	0,726-1,543	0,770
Protocolo dor	1,131	1,088-1,175	0,001
Protocolo diarreia	1,052	0,898-1,233	0,527
Protocolo náusea e vômito	0,921	0,728-1,166	0,493
Número de ciclos realizados	1,019	0,918-1,130	0,726

DM – Diabetes Mellitus; HAS – Hipertensão arterial sistêmica; IMC- Índice de massa corporal; %PP – Percentual de perda de peso; IC – Intervalo de confiança; Protocolo dor: número de ciclos em que dois ou mais medicamentos para dor foram utilizados; Protocolo diarreia: Número total de ciclos em que o medicamento foi utilizado; Protocolo náusea e vômito: adesão à utilização de dexametasona + ondasetrona durante o tratamento. RR – *Risco Relativo*.

Tabela 7.10 – Regressão logística univariada para os desfechos toxicidade grave em mulheres com câncer do colo do útero.

Variáveis	Análise univariada (n=346)		
	Toxicidade ≥ grau 3		
	RR	IC (95%)	p*
Idade	0,993	0,975-1,011	0,432
Idade ≥ 65 anos	1,270	0,615-2,622	0,519
Estadiamento III+IV	2,103	1,334-3,316	0,001
DM	1,490	0,708-3,135	0,293
HAS	0,732	0,443-1,209	0,222
IMC (Kg/m²)	0,968	0,931-1,008	0,113
IMC (classificação)			
Sobrepeso (25-29,9 Kg/m ²)	0,791	0,466-1,341	0,383
Obesidade (≥ 30kg/m ²)	0,556	0,318-0,971	0,039
Escore da ASG-PPP (pontuação total)	1,064	1,025-1,105	0,001
Escore ≥ 9 pontos ASG-PPP	2,621	1,648-4,168	0,001
ASG-PPP B	1,665	1,048-2,644	0,031
ASG-PPP C	4,455	1,393-14,243	0,012
Protocolo dor	0,951	0,841-1,074	0,418
Protocolo diarreia	0,769	0,437-1,354	0,363
Protocolo náusea e vômito	1,318	0,757-2,295	0,330

DM – Diabetes Mellitus; HAS – Hipertensão arterial sistêmica; IMC- Índice de massa corporal; %PP – Percentual de perda de peso; IC – Intervalo de confiança; Protocolo dor: número de ciclos em que dois ou mais medicamentos para dor foram utilizados; Protocolo diarreia: Número total de ciclos em que o medicamento foi utilizado; Protocolo náusea e vômito: adesão à utilização de dexametasona + ondansetrona durante o tratamento. RR – *Risco Relativo*.

Nos modelos de regressão logística ajustados (Tabela 7.12), tanto o escore ≥ 9 pontos quanto a classificação B e C da ASG-PPP foram capazes de prever o risco de toxicidade grave durante a quimioterapia (modelos 1 e 2). Apesar de o pequeno número de pacientes com ASG-PPP C, foi possível observar o aumento do risco para esta classificação (desnutrição grave), em relação à ASG-PPP B, apesar do menor nível de confiança. O estadiamento avançado também se associou ao aumento do risco para este desfecho. O teste de Hosmer-Lemeshow indicou ajuste adequado dos modelos 1 e 2 ($\chi^2= 6,763$; $p=0,562$ e $\chi^2= 3,412$; $p=0,906$, respectivamente).

Tanto o escore ≥ 9 pontos quanto a classificação B e C da ASG-PPP foram capazes de prever risco para aumento do número de eventos de toxicidade ≥ grau 3 (Tabela 7.11). Além disso, a obesidade foi fator de risco para toxicidade ≥ grau 3 no modelo 2 (RR:1,344; IC 1,085-1,666); $p = 0,007$).

Tabela 7.11 – Modelo de regressão de Poisson multivariada para o desfecho número de eventos toxicidade \geq grau 3 em mulheres com câncer do colo do útero.

Modelos	Análise multivariada (n = 346)		
	RR	IC	p*
Modelo 1 – Escore ASG-PPP			
Idade (anos)	0,703	0,409-1,209	0,203
Escore \geq 9 pontos	1,914	1,588-2,308	0,000
IMC (classificação)			
Sobrepeso (25-29,9 Kg/m ²)	0,836	0,677-1,032	0,095
Obesidade (\geq 30kg/m ²)	1,053	0,977-1,134	0,175
Protocolo náusea e vômito	0,999	0,992-1,006	0,805
Protocolo diarreia	1,299	1,022-1,650	0,032
Protocolo dor	1,109	0,945-1,303	0,205
Número de ciclos realizados	1,080	1,034-1,128	0,001
Modelo 2 – Classificação ASG-PPP			
Idade (anos)	0,997	0,990-1,003	0,312
ASG-PPP B	1,996	1,644-2,422	0,000
ASG-PPP C	2,295	1,492-3,530	0,000
IMC (classificação)			
Sobrepeso (25-29,9 Kg/m ²)	0,911	0,733-1,131	0,398
Obesidade (\geq 30kg/m ²)	1,344	1,085-1,666	0,007
Protocolo náusea e vômito	1,300	1,022-1,652	0,032
Protocolo diarreia	1,048	0,896-1,227	0,557
Protocolo dor	1,078	1,032-1,126	0,001
Número de ciclos realizados	1,043	0,968-1,124	0,001

IC – Intervalo de confiança; IMC- Índice de massa corporal; Protocolo dor: número de ciclos em que dois ou mais medicamentos para dor foram utilizados; Protocolo diarreia: Número total de ciclos em que o medicamento foi utilizado; Protocolo náusea e vômito: adesão à utilização de dexametasona + ondasetrona durante o tratamento. RR – *Risco Relativo*.

Tabela 7.12 – Modelo de regressão logística multivariada para o desfecho toxicidade grave em mulheres com câncer do colo do útero.

Modelos	Análise multivariada (n = 343)		
	RR	IC	p*
Modelo 1 – Escore ASG-PPP			
Escore ≥ 9 pontos	2,892	1,730-4,835	0,001
IMC (Kg/m ²)	0,994	0,951-1,039	0,796
Estadiamento III+IV	1,930	1,190-3,132	0,008
HAS	0,646	0,370-1,129	0,125
Protocolo náusea e vômito	1,250	0,692-2,257	0,460
Protocolo diarreia	0,758	0,415-1,386	0,369
Protocolo dor	0,849	0,736-0,978	0,024
Modelo 2 – Classificação ASG-PPP			
ASG-PPP B	1,860	1,111-3,113	0,018
ASG-PPP C	5,156	1,339-18,851	0,017
IMC (Kg/m ²)	1,008	0,961-1,056	0,750
Estadiamento III+IV	1,941	1,203-3,130	0,007
HAS	0,597	0,343-1,039	0,068
Protocolo náusea e vômito	1,264	0,707-2,261	0,430
Protocolo diarreia	0,726	0,406-1,298	0,280
Protocolo dor	0,865	0,751-0,996	0,043

HAS – Hipertensão arterial sistêmica; IMC- Índice de massa corporal; IC – Intervalo de confiança; RR – Risco Relativo.

8 DISCUSSÃO

8.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO

A população do estudo foi composta por 353 mulheres recém diagnosticadas com câncer do colo do útero, com média de idade igual a 47,3 ($\pm 12,6$) anos. A faixa de idade entre 45 a 50 anos é reportada para pacientes com câncer do colo de útero em pré-tratamento quimioterápico (BRASIL, 2020).

No Brasil, as taxas de incidência e de mortalidade por câncer do colo do útero são elevadas e constituem-se um grave problema de saúde pública, principalmente devido ao estadiamento avançado ao diagnóstico (PAULINO *et al.*, 2020). Quando analisadas as características anátomo-patológicas do tumor, observa-se que o tipo histológico mais prevalente foi o carcinoma de células escamosas, correspondendo a 86,4 % dos casos. Estes dados estão em conformidade com a literatura que descreve uma prevalência em torno de 80-90% para este tipo histológico (COLOMBO *et al.*, 2012).

Com relação ao estado nutricional das mulheres estudadas, a maioria foi classificada com excesso de peso segundo o IMC. Já é bem descrito na literatura uma alta prevalência de sobrepeso e obesidade ao diagnóstico em pacientes com câncer ginecológico (RYAN *et al.*, 2016; PEREIRA *et al.*, 2019; JOU *et al.*, 2021). Entretanto, no presente estudo, 56 pacientes (15,9%) apresentavam perda de peso grave, corroborando com outro trabalho que avaliou pacientes com câncer do colo de útero e encontrou valor semelhante (13,9%) (JOU *et al.*, 2021). Estes achados apontam para a necessidade de utilização de instrumentos que não considerem apenas o estado nutricional por meio do IMC para identificação de pacientes nutricionalmente vulneráveis.

Dentre os instrumentos disponíveis, a ASG-PPP é um método desenvolvido e validado especificamente para indivíduos com câncer (OTTERY, 2000), com boa acurácia entre mulheres com tumores ginecológicos (LAKY *et al.*, 2007), além de ser capaz de identificar paciente com miopenia, possivelmente devido à característica subjetiva desta ferramenta, que considera, além do exame físico, presença de sintomas com efeitos gastrointestinais, mudanças na ingestão alimentar e capacidade funcional, e, portanto, permite a identificação antecipada daqueles pacientes em risco nutricional (PEREIRA *et al.*, 2019).

De acordo com a ASG-PPP, no presente estudo, cerca de 45,3% das mulheres apresentava suspeita ou desnutrição moderada. Os dados estão em conformidade com a literatura. Chantragawee e Achariyapota (2016) encontraram uma prevalência de 54% de desnutrição pela ASG-PPP em pacientes com câncer ginecológico. Já Rodrigues *et al.* (2015) encontraram risco nutricional ou desnutrição em 62% das mulheres internadas com câncer ginecológico. Segundo o Inquérito Brasileiro de Nutrição Oncológica, realizado em pacientes internados em diferentes instituições brasileira, 63% das mulheres com câncer ginecológico apresentavam risco nutricional ou algum grau de desnutrição segundo ASG-PPP (INCA, 2013). As diferenças na prevalência de desnutrição entre os estudos podem estar relacionadas à inclusão de uma variedade de tumores ginecológicos, diferentes estádios da doença, e o momento da avaliação. O aumento da prevalência de desnutrição em pacientes nos estádios mais avançados da doença é corroborado por outros autores (RYAN *et al.*, 2012; RODRIGUES, 2016; PEREIRA *et al.*, 2019).

A ASG-PPP fornece, ainda, uma pontuação final, que sugere uma necessidade crítica de intervenção nutricional quando igual ou superior a 9 pontos. Um estudo que avaliou 1157 pacientes com câncer de cabeça e pescoço, do trato gastrointestinal e respiratório encontrou prevalência de 36% de pacientes com necessidade de intervenção (MARTIN *et al.*, 2019). No presente estudo, 34% das pacientes apresentavam elevada pontuação, possivelmente devido à presença de sintomas como, náuseas e inapetência, que implicam em redução da ingestão alimentar. De fato, observou-se que 45,3% das pacientes apresentavam diminuição da ingestão alimentar habitual antes do início do tratamento.

A alteração da capacidade funcional também merece destaque no presente estudo, com 73,1% das pacientes apresentando algum grau de diminuição da capacidade funcional. Estudos prévios reportaram prevalência de alteração da capacidade funcional acima de 30% (MARTIN *et al.*, 2019; PEREIRA *et al.*, 2019). Esses resultados podem ser justificados pela diminuição de músculo esquelético comumente encontrado nessa população (DE PAULA, BRUNO; AREDES, 2017; DE PAULA, RODRIGUES; CHAVES, 2019; AREDES; GARCEZ; CHAVES, 2018) que por sua vez prejudica a capacidade funcional e

umenta o risco de morbidade e mortalidade dessa população (FEARON *et al.*, 2011).

8.2 INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS DO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO

Ainda que 55,2% das mulheres tenham apresentado toxicidade \geq grau 3, 77,9% conseguiu completar a quimioterapia, realizando pelo menos 5 ciclos, em sua maioria sem necessidade de ajuste de dose, o que é considerado o tratamento padrão com cisplatina, corroborando com JOU *et al.*, 2021, que descreveram que 90,7% das pacientes completaram 4 ciclos ou mais e não tiveram necessidade de ajuste de dose. No presente estudo, o número de ciclos se associou com escore \geq 9 pontos e com a classificação de risco nutricional e desnutrição da ASG-PPP, demonstrando que o risco nutricional pode impactar na redução do número de ciclos do tratamento.

Houve necessidade de interrupção do tratamento em 32,3% das pacientes, tendo como motivos principais a ototoxicidade (36%), a disfunção renal (17,3%) e a toxicidade hematológica (16%). Esses efeitos colaterais já foram descritos anteriormente. Em um estudo clássico realizado por Keys e colaboradores (1999), envolvendo pacientes com câncer de colo de útero avançado em tratamento combinado com cisplatina e radioterapia, 21% dos pacientes desenvolveram complicações hematológicas graves e 14% evoluíram com complicações gastrintestinais. Em outro estudo, a toxicidade gastrintestinal grave foi menor (2.7%), porém elevadas taxas de complicações hematológicas (23.9%) (CHEN *et al.*, 2011). Mais recentemente, estudo avaliando pacientes com câncer de colo de útero reportou 20,4% de interrupção no tratamento devido a toxicidade gastrointestinal (37,5%), hematológica (25%) e renal (25%) (AREDES; GARCEZ; CHAVES, 2018).

Os efeitos colaterais, como ototoxicidade, neurotoxicidade e nefrotoxicidade, são encontrados na maioria dos pacientes tratados com quimioterapia à base de cisplatina (SHETH *et al.*, 2017). A ototoxicidade, embora menos descrita em estudos anteriores, foi responsável pela maior parte dos motivos de suspensão do tratamento neste estudo. A ausência desse relato pode ser justificada pela subnotificação em prontuário e pela difícil identificação do sintoma pelo próprio paciente, que só o considera como alteração quando este se apresenta de forma mais grave. A literatura aponta que a perda auditiva

é produzida pela geração excessiva de espécies reativas de oxigênio nas células da cóclea, estimulando a inflamação dessas células e consequentemente ao dano do DNA (SHETH *et al.*, 2017).

Em relação à toxicidade \geq grau 3, disgeusia (19,5%), diarreia (19,5%), anorexia (11,9%), náuseas (5,9) foram os sintomas mais prevalentes, corroborando com Aredes, Garcez e Chaves (2018) que também encontrou maior prevalência dos sintomas náuseas (75%), diarreia (60%) e disgeusia (48,5%). Além dos efeitos que a quimioterapia proporciona, estudos relatam que pacientes com doença avançada, característica da nossa população, têm mais propensão ao aumento na frequência de sintomas como fadiga, náuseas, vômitos, dor, inapetência, e que estes sintomas podem, por sua vez, levar a perda de peso e subsequente desnutrição (JOU *et al.*, 2021). Além disso, a combinação de quimioterapia e radiação pode piorar a má absorção, afetar o equilíbrio bacteriano e alterar o peristaltismo, levando à disfunção intestinal (XIE *et al.*, 2013).

Os sintomas gastrintestinais referidos anteriormente apresentam associação com a piora do estado nutricional (HILL *et al.*, 2011), que associados ao processo de carcinogênese, em que há liberação de fatores anorexígenos (ARGILES, 2005) podem impactar negativamente na redução da ingestão de nutrientes, acelerando a degradação muscular (VERGARA *et al.*, 2013).

Desse modo, o diagnóstico nutricional adequado das pacientes com câncer de colo do útero submetidas à quimiorradioterapia pode contribuir para a intervenção nutricional precoce e melhora clínica dessas pacientes.

8.3 VARIÁVEIS DE ASSOCIAÇÃO E PREDIÇÃO DE TOXICIDADE À QUIMIOTERAPIA

A toxicidade grave é caracterizada como qualquer evento adverso grave, que impacta significativamente na capacidade funcional e resulta em interrupção, atraso do tratamento ou necessidade de redução de dose (PALMELA *et al.*, 2017).

Tanto a classificação da ASG-PPP quanto o escore se associaram com menor número de ciclos realizados, suspensão do tratamento, toxicidade \geq grau 3 e toxicidade grave. Em estudo avaliando pacientes com câncer gastrointestinal, também foi demonstrada uma forte associação com a ASG-

PPP, ou seja, a gravidade da toxicidade aumentou conforme a piora do estado nutricional (HILL *et al.*, 2011). Os autores indicam que a deterioração do estado nutricional prévio ao tratamento pode piorar os resultados ao longo do tratamento e que intervenções dietéticas prévias podem reduzir a incidência e gravidade da toxicidade ao tratamento (HILL *et al.*, 2011).

Além disso, as caixas que compõe a ASG-PPP mostraram ter importância quando avaliadas separadamente, pois todas foram associadas com a ocorrência de toxicidade \geq grau 3. A caixa da ingestão alimentar se associou ao número de ciclos realizados e necessidade de ajuste de dose. A capacidade funcional associou-se ao número de ciclos realizados, suspensão do tratamento, toxicidade grave e o exame físico foi associado com a suspensão do tratamento.

Esses dados sugerem que, quando usadas isoladamente ou de forma concomitante, alterações nos indicadores da ASG-PPP podem influenciar no curso do tratamento, o que indica ao profissional que deve estar atento tanto ao resultado global conferido por este instrumento, quanto às alterações isoladas, ainda que menores.

Até o momento, não há estudos prospectivos que avaliaram o impacto da ASG-PPP nos desfechos da quimioterapia. O presente estudo demonstrou que tanto com a classificação de risco nutricional e desnutrição quanto com o escore ≥ 9 pontos se associaram com a ocorrência de náuseas, vômitos, anorexia, fadiga, astenia e dor, ou seja, a depleção do estado nutricional pode levar ao aumento de frequência de sintomas durante o curso do tratamento quimioterápico.

No que concerne aos modelos múltiplos, tanto o escore quanto a classificação da ASG-PPP foram preditores de toxicidade grave e aumento do número de eventos de toxicidade \geq grau 3 durante o tratamento quimioterápico. Já o estadiamento se associou ao maior risco de toxicidade grave. A obesidade e o número de ciclos realizados foram associados à toxicidade \geq grau 3.

Está descrito na literatura a relação entre obesidade e toxicidade à quimioterapia. Devido a maior quantidade de tecido adiposo, as doses prescritas seriam altas e os fármacos do tipo lipofílicos podem apresentar maior volume de distribuição, ficando acumulado, e conseqüentemente aumentando o risco de efeitos adversos (CARNEIRO *et al.*, 2016; PRADO *et al.*, 2013). Outro ponto importante nos indivíduos obesos é o maior depósito de gordura no fígado,

alterando o fluxo sanguíneo hepático e diminuindo a depuração da droga (IJAZ *et al.*, 2003). No entanto, apesar da plausibilidade biológica, os estudos são controversos quanto a causalidade entre obesidade e toxicidade ao tratamento clínico para o câncer. No caso da cisplatina, esta relação precisa ser melhor investigada no futuro. Um estudo avaliando pacientes com câncer de endométrio em tratamento com cisplatina e doxorrubicina relatou diminuição de toxicidade grau 3 e 4 em mulheres obesas. Os autores justificam que houve uma associação entre limitação da dose em pacientes com ASC > 2 e diminuição de risco para toxicidade (MODESITT *et al.*, 2007). Além disso, uma revisão de literatura recente concluiu que a redução de dose em obesos não reduz o risco de toxicidade (BOULEFTOUR *et al.*, 2019).

Esse estudo prospectivo é pioneiro na avaliação da ASG-PPP como preditora de toxicidade \geq grau 3 e toxicidade grave a quimioterapia. Além do desenho prospectivo, esse estudo levou em consideração fatores de confundimento que podem influenciar no desfecho final, como a presença de comorbidades e o uso de medicamentos de suporte para dor, diarreia, náusea e vômito que foram coletados de forma prospectiva e que, embora apenas o protocolo dor tenha apresentado significância na análise univariada, possuem importância clínica, visto que o uso destes durante o tratamento podem minimizar os sintomas.

Além dos quimioterápicos, há exposição a outros medicamentos adjuvantes ou de suporte durante o tratamento oncológico, como analgésicos e antieméticos para auxiliar no controle dos eventos adversos (BERTHOLEE; MARING; VAN KUILENBURG, 2017).

No presente estudo, houve associação entre o uso de medicamentos para dor e a adesão ao protocolo de medicamentos para náuseas e vômitos e o maior número de eventos toxicidade \geq grau 3. Esse resultado é esperado, em razão da possibilidade de causalidade reversa, visto que pacientes mais sintomáticos provavelmente utilizarão mais medicamentos de suporte. Em contrapartida, no presente estudo, o uso de medicamentos para dor diminuiu o risco para toxicidade grave, sugerindo que a utilização desses medicamentos poderia atenuar os eventos adversos provocados pelo tratamento quimioterápico e conseqüentemente reduzir a incidência de atraso, redução de dose ou descontinuação permanente do tratamento.

Apenas três outros estudos descreveram a associação entre a ASG-PPP e toxicidade à quimioterapia. PHIPPEN *et al.*, 2011, em estudo retrospectivo com pacientes com câncer de ovário, reportou sensibilidade e especificidade da ASG-PPP de 80% e 81%, respectivamente, em discriminar pacientes que tiveram neutropenia febril durante o tratamento (PHIPPEN *et al.*, 2011). Outro estudo prospectivo avaliou a associação da ASG-PPP com o desfecho toxicidade à quimioterapia em pacientes com leucemia linfoblástica aguda (LLA) e leucemia mieloblástica aguda (LMA), e não encontrou associação com a ocorrência de toxicidade ou tempo de internação (ESFAHANI *et al.*, 2014). Em contrapartida, GALLOIS *et al.*, 2019, avaliando pacientes com câncer colorretal metastático, encontrou associação entre ASG-PPP B e C e toxicidade \geq grau 2 ao tratamento. Todavia, é difícil a comparação entre os estudos devido as suas diferentes metodologias. Eles avaliaram tipos de câncer distintos e, conseqüentemente, diferentes tipos de quimioterápicos. Além disso, o desfecho avaliado foi predominantemente a toxicidade hematológica \geq grau 2, além de alguns estudos não terem realizado análises ajustadas.

Por outro lado, é crescente na literatura o número de estudos que avaliam a composição corporal avaliada por TC como preditora de toxicidade ao tratamento quimioterápico em diferentes tipos de câncer. Tais estudos, em geral, observam que pacientes com baixa massa muscular possuem maior risco de toxicidade grave do que pacientes com músculo esquelético adequado (PRADO *et al.*, 2009; BARRET *et al.*, 2014; GÉRARD *et al.*, 2016). Todavia, este método necessita de profissionais especializados, alta tecnologia e possui custo muito elevado para realidade da maioria dos centros de pesquisas, sendo raramente aplicáveis na prática clínica (CARDOSO, 2017; PRADO; HEYMSFIELD, 2014).

A triagem nutricional, por sua vez, permite a identificação proativa de pacientes em risco de desnutrição e a oportunidade de agir antes ao início da desnutrição para prevenir maior deterioração no estado nutricional (ABBOTT *ET AL.*, 2016). Nosso estudo sugere a implementação da ASG-PPP como um método simples e preciso para detectar risco de desnutrição quando administrado pelo profissional de saúde treinado.

8.4 O USO DA ASG-PPP COMO INSTRUMENTO AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL

A ASG-PPP vem demonstrando bons resultados quando comparada com outros métodos subjetivos e objetivos de avaliação do estado nutricional. Quando avaliada a associação entre essa ferramenta e medidas antropométricas para o diagnóstico de caquexia, apenas a ASG-PPP mostrou associação positiva com caquexia (MARTINS *et al.*, 2019). Os autores justificam o fato de a ASG-PPP ser um questionário amplo, envolvendo perda de peso involuntária, redução na ingestão alimentar, distúrbios gastrointestinais e avaliação da depleção de reservas de tecido adiposo e muscular, o que permite o rastreamento mais adequado para alguns pacientes, especialmente os obesos, que podem apresentar pré-caquexia ou caquexia e não serem corretamente identificados pela antropometria (MARTINS *et al.*, 2019).

Um estudo anterior do nosso grupo reportou boa concordância entre os resultados das caixas de exame físico e capacidade funcional da ASG-PPP com o diagnóstico de miopenia avaliada pela TC, e que esses parâmetros apresentaram boa sensibilidade e especificidade em relação à musculatura esquelética total (curva ROC acima de 0,7) (PEREIRA *et al.*, 2019).

Outros estudos também reportaram a utilização da ASG-PPP como fator independente de pior sobrevida (MARTIN *et al.*, 2019), além de correlação com a massa muscular esquelética avaliada pela TC e, portanto, pode ser um bom marcador para este indicador, principalmente quando a TC não está disponível para avaliação da massa muscular (ZAMBRANO *et al.*, 2020).

8.5 LIMITAÇÕES E PONTOS FORTES DO ESTUDO

A principal limitação do estudo foi a escolaridade da população estudada, que pode ter prejudicado a qualidade das informações fornecidas quanto aos sintomas e uso de medicamentos. Em contrapartida, as avaliadoras foram treinadas para minimizar esse viés. Houve uma perda no número amostral final devido a atrasos no tratamento por motivos não clínicos, como radioterapia quebrada, mas esta perda foi pequena (<10%) e consideramos importante a exclusão destes casos, por entendermos que poderiam interferir nos resultados finais. Além disso, apesar de termos atingido o cálculo amostral, este considerou

o somatório das frequências observadas de ASG-PPP B e C na nossa população. Para possibilitar uma avaliação mais robusta da desnutrição grave (ASG-PPP C) como preditora dos desfechos avaliados no presente estudo, seria necessário um maior número de pacientes com esta classificação do estado nutricional.

Por outro lado, o desenho prospectivo da coorte possibilitou a coleta dos eventos adversos à quimioterapia por meio de entrevista semanal com o pesquisador responsável, através de questionário validado. Estes dados são comumente obtidos a partir de dados em prontuários, sofrendo a influência dos registros médicos, e normalmente são subnotificados.

Além disso, diferentemente da maioria dos estudos que avaliam toxicidade à quimioterapia, nos preocupamos em documentar e inserir como fator de ajuste nas análises estatísticas a possível utilização de medicamentos de suporte que poderiam ter interferido nos desfechos de toxicidade.

9 CONCLUSÕES

- Foi encontrado algum grau de desnutrição em 45,3% das pacientes, segundo classificação da ASG-PPP e 34,8% possuíam risco nutricional segundo a pontuação do escore;
- Foi observado que 61,7 % das pacientes apresentaram sobrepeso ou algum grau de obesidade, segundo o IMC;
- A incidência de toxicidade \geq grau 3 e de toxicidade grave foi de 55,2% e 32,3%, respectivamente;
- A ASG-PPP B+C e o escore \geq 9 pontos se associaram com número de ciclos realizados, suspensão do tratamento, toxicidade \geq grau 3 e toxicidade grave;
- Tanto o escore \geq 9 pontos quanto a classificação B e C da ASG-PPP foram fatores preditores independentes de risco de toxicidade grave a quimioterapia e número de eventos de toxicidade \geq grau 3, nos modelos ajustados.

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados desse estudo apontam que a ASG-PPP pode representar um fator importante na predição de desfechos de toxicidade ao tratamento quimioterápico, por ser uma ferramenta simples, rápida e de baixo custo.

Os resultados apresentados têm algumas implicações para o suporte nutricional de pacientes com câncer de colo do útero. Considerando o risco de prejuízos na resposta ao tratamento, o foco inicial deve ser no diagnóstico de risco nutricional para prevenção e tratamento de sintomas preexistentes que possam comprometer o curso do tratamento.

A triagem nutricional pode contribuir para o planejamento de terapia nutricional precoce e abrangente em pacientes com câncer, que são vulneráveis a alterações do estado nutricional muitas vezes subnotificadas, a depender do método de avaliação.

Estudos futuros devem explorar esta associação em outros tipos de câncer para confirmar a utilização da ASG-PPP como instrumento para avaliação de risco de toxicidade em pacientes em tratamento oncológico.

11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AAPRO, M. *et al.* Early recognition of malnutrition and cachexia in the cancer patient: a position paper of a European School of Oncology Task Force. **Annals of Oncology**, v. 25, n. 8, p. 1492-1499, ago. 2014.

ABBOTT, J. *et al.* Patient-Generated Subjective Global Assessment Short Form (PG-SGA SF) is a valid screening tool in chemotherapy outpatients. **Support Care Cancer**, v. 24, n. 9, p. 3883-3887, set. 2016.

ABD-EL-GAWAD, W. *et al.* The validity of Geriatric Nutrition Risk Index: Simple tool for prediction of nutritional-related complication of hospitalized elderly patients. Comparison with Mini Nutritional Assessment. **Clinical Nutrition**, v. 33, p. 1108-1116. 2014.

ACS – American Cancer Society. **Survival Rates for Cervical Cancer**. 2019. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/detection-diagnosis-staging/survival.html>. Acesso em: 08 mar. 2021.

ALEXANDRE, J. *et al.* Evaluation of the nutritional and inflammatory status in cancer patients for the risk assessment of severe haematological toxicity following chemotherapy. **Annals of Oncology**, v. 14, p. 36-41. 2003.

ALMASAUDI, A. *et al.* The relation between Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), computed tomography–derived body composition, systemic inflammation, and clinical outcomes in patients undergoing surgery for colorectal cancer. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 110, p. 1327-1334. 2019.

ALVAREZ-ALTAMIRANO, K.*et al.* Prevalencia de riesgo de desnutrición evaluada con NRS-2002 en población oncológica mexicana. **Nutr. Hosp.**, v. 30, n. 1, p. 173-178. 2014.

ANANDAVADIVELAN, Poorna *et al.* Sarcopenic obesity: A probable risk factor for dose limiting toxicity during neo-adjuvant chemotherapy in oesophageal cancer patients. **Clinical Nutrition**, v. 35, n. 3, p. 724-730, jun. 2016.

ANDREYEV, J. Gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy: a new understanding to improve management of symptomatic patients. **Lancet. Oncol.**, v. 8, p. 1007-1017. 2007.

ARENDS, M. *et al.* ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. **Clinical Nutrition**, v. 36, p. 11-48. 2017.

AREDES, M.; GARCEZ, M.; CHAVES, G. Influence of chemoradiotherapy on nutritional status, functional capacity, quality of life and toxicity of treatment for patients with cervical cancer. **BRASPEN J**, v. 32, n. 4, p. 325-334. 2017.

ARGILÉS, J. M. Cancer-associated malnutrition. **European Journal of Oncology Nursing**, v. 9, p. S39–S50. 2005.

ASCO – American Society of Clinical Oncology (ASCO). Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing Uncertainties About the Effects of Chemoradiotherapy for Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data From 18 Randomized Trials. **Journal of Clinical Oncology**, v. 26, n. 35, p. 5802–5812, 2008. Disponível em: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2008.16.4368>. Acesso em: 08 mar. 2021.

BACHMANN, P. Nutrition au cours des radiothérapies et chimiothérapies. **Nutr. Clin. Métabol.**, v. 15, p. 308-317. 2001.

BADIA-TAHULL, M. B. *et al.* Use of Subjective Global Assessment, Patient-Generated Subjective Global Assessment and Nutritional Risk Screening 2002 to evaluate the nutritional status of non-critically ill patients on parenteral nutrition. **Nutr. Hosp.**, v. 29, n. 2, p. 411-419. 2014.

BARBOSA, A.; VICENTINI, A.; LANGA, F. Comparação dos critérios da nrs-2002 com o risco nutricional em pacientes hospitalizados. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, n. 9, p. 3325-3334. 2019.

BERTHOLEE, Daphne; MARING, Jan Gerard; VAN KUILENBURG, André B. P. Genotypes affecting the pharmacokinetics of anticancer drugs. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 56, n. 4, p. 317-337, abr. 2017.

BFCO. The Royal College of Radiologists. **Timely delivery of radical radiotherapy**: guidelines for the management of unscheduled treatment interruptions. 4. ed. Londres: The Royal College of Radiologists, 2019.

BHATLA, N. *et al.* Cancer of the cervix uteri. **Int. J. Gynecol. Obstet.**, v. 143, suppl. 2, p. 22-36. 2018.

BOULEFTOUR, W. *et al.* Obesity and chemotherapy administration: between empiric and mathematic method review. **Acta Oncologica**, Mar 2019.

BOZZETTI, F. Chemotherapy-Induced Sarcopenia. **Curr. Treat. Options in Oncol**, v. 21, n. 7. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 60**, de 10 de Outubro De 2014. Brasília, DF. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia para notificação de reações adversas em oncologia**. 2. ed. São Paulo: Conectfarma Publicações Científicas, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). **Inquérito Brasileiro de Nutrição Oncológica**. Ministério da Saúde/ Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). **Estimativa 2020: Incidência de Câncer No Brasil**. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Consenso nacional de nutrição oncológica**. 2. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero**. 2. ed. rev. atual. Rio de Janeiro: INCA, 2016.

BUZBY, G. P. *et al.* Study protocol: a randomized clinical trial of total parenteral nutrition in malnourished surgical patients. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 47, p. 366-381. 1988.

CARNEIRO, I. P.; MAZURAK, V. C.; PRADO, C. M. Clinical Implications of Sarcopenic Obesity in Cancer. **Current Oncology Reports**, v. 18, n. 10, out. 2016.

CEDERHOLM, T. *et al.* Diagnostic criteria for malnutrition – An ESPEN Consensus Statement. **Espen Endorsed Recommendation**, v. 34, n. 3, p. 335-340, jun. 2015. Disponível em: [https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614\(15\)00075-8/fulltext](https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(15)00075-8/fulltext). Acesso em: 08 mar. 2021.

CHANTRAGAWEE, C.; ACHARIYAPOTA, V. Utilization of a Scored Patient-Generated Subjective Global Assessment in Detecting a Malnourished Status in Gynecologic Cancer Patients. **Asian Pac J Cancer Prev**, v. 17, n. 9, p. 4401-4404. 2016.

CHAVES, M. R. The Diversity of Nutritional Status in Cancer: New Insights. **The Oncologist**, v. 15, p. 523–530. 2010.

CRUZ-JENTOFT, A. J. *et al.* Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. **Age and Ageing**, 39, p. 412-423. 2010.

CRUZ-JENTOFT, A. J. *et al.* Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. **Age and Ageing**, v. 48, p. 16-31. 2019.

DAVIES, M. Nutritional screening and assessment in cancer-associated malnutrition. **European Journal of Oncology Nursing**, v. 9, p. S64–S73. 2005.

DCS. ASHP Therapeutic Guidelines on the Pharmacologic Management of Nausea and Vomiting in Adult and Pediatric Patients Receiving Chemotherapy or Radiation Therapy or Undergoing Surgery. **Am. J. Health Syst. Pharm.**, v. 56, n. 8, p. 729-764, abr. 1999.

DE PAULA, N. S.; BRUNO, K. A.; CHAVES, G. V. Sarcopenia and skeletal muscle quality as predictors of postoperative complication and early mortality in gynecologic cancer. **Int. J. Gynecol. Cancer**, v. 28, p. 412–420. 2017.

DE PAULA, N. S.; RODRIGUES, C. S.; CHAVES, G. V. Comparison of the prognostic value of different skeletal muscle radiodensity parameters in endometrial cancer. **Eur. J. Clin. Nutr.**, v. 73, p. 524-530. 2019.

DETSKY, A, S. *et al.* What is Subjective Global Assessment of Nutritional Status?. **Journal Of Parenteral And Enteral Nutrition**, v. 11, n. 1. 1987.

ELIA, M. **The ‘MUST’ Report Nutritional screening of adults: a multidisciplinary responsibility.** Redditch: Bapen, 2003.

ESFAHANI, A. *et al.* Nutritional assessment of patients with acute leukemia during induction chemotherapy: association with hospital outcomes. **Leukemia & Lymphoma**, v. 55, n. 8, ago, p. 1743-1750. 2014.

FANALI, G. *et al.* Human serum albumin: From bench to bedside. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 33, p. 209-290. 2012.

FARAMARZI, E. *et al.* Validation of nutritional risk index method against patientgenerated subjective global assessment in screening malnutrition in colorectal cancer patients. **Chin J Cancer Res**, v. 25, n. 5, p. 544-548. 2013.

FEARON, K. *et al.* Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. **Lancet Oncol.**, v. 12, p. 489-495. 2011.

FEARON, K.; EVANS, W. J.; ANKER, S. D. Myopenia-a new universal term for muscle wasting. **J. Cachexia Sarcopenia Muscle**, v. 2, p. 1–3. 2011.

FUKUDA, Y. *et al.* Prevalence of Malnutrition Among Gastric Cancer Patients Undergoing Gastrectomy and Optimal Preoperative Nutritional Support for Preventing Surgical Site Infections. **Ann. Surg. Oncol.**, v. 22, p. S778–S785. 2015.

GALLOIS, C. *et al.* Evaluation of two nutritional scores’ association with systemic treatment toxicity and survival in metastatic colorectal cancer: an AGEO

prospective multicentre study. **European Journal of Cancer**, v. 119, p. 35-53. 2019.

GAMI, B. *et al.* How patients manage gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, v. 18, p. 987-994. 2003.

GEIRSDOTTIR, O. G.; THORSDDOTTIR, I. Nutritional status of cancer patients in chemotherapy; dietary intake, nitrogen balance and screening. **Food & Nutrition**, v. 52, n. 1. 2008.

GELLRICH, N. *et al.* Oral Cancer Malnutrition Impacts Weight and Quality of Life. **Nutrients**, v. 7, p. 2145-2160. 2015.

GÉRARD, S. *et al.* Body Composition and Anti-Neoplastic Treatment In Adult And Older Subjects - A Systematic Review. **J. Nutr. Health Aging.**, v. 20, n. 8. 2016.

GLOBOCAN. **International Agency for Research on Cancer**. 2018.

GREEN, J. A. *et al.* Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 20, n. 3, jul. 2005.

GUERRA, R.S. *et al.* Comparative analysis of undernutrition screening and diagnostic tools as predictors of hospitalisation costs. **J. Hum. Nutr. Diet**, v. 29, p. 165-173. 2016.

GUIGOZ, Y.; VELLAS, B.; GARRY, P. Assessing the Nutritional Status of the Elderly: The Mini Nutritional Assessment as Part of the Geriatric Evaluation. **Nutrition Reviews**, v. 54, n. 1, jan., p. s59-s65. 1996.

GUIGOZ, Y.; VELLAS, B.; GARRY, P. J. Mini Nutritional Assessment: A practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients. In: VELLAS, B. *et al.* **The mini nutritional assessment: MNA. Nutrition in the elderly**. Paris: Serdi Publishing Company, 1997. p.15-60.

GUPTA, D.; LIS, C. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: A systematic review of the epidemiological literature. **Gupta and Lis Nutrition Journal**, v. 9, n. 69, p. 1-16. 2010.

HÄRTER, J.; Orlandi, S.P.; Gonzalez, M.C. Nutritional and functional factors as prognostic of surgical cancer patients. **Support Care Cancer**, v. 25, n. 8, p. 2525-2530, ago. 2017.

HILL, A. *et al.* Associations between nutritional status, weight loss, radiotherapy treatment toxicity and treatment outcomes in gastrointestinal cancer patients. **Clinical Nutrition**, v. 30, p. 92-98. 2011.

HUHMANN, M. B.; CUNNINGHAM, R. Importance of nutritional screening in treatment of cancer-related weight loss. **Lancet Oncol.**, v. 6, p. 334-343. 2005.

IJAZ, S. *et al.* Impairment of hepatic microcirculation in fatty liver. **Microcirculation**, v. 10, n. 6, p. 447-456. 2003.

JAGER-WITTENAAR, H.; OTTERY, F. D. Assessing nutritional status in cancer: role of the Patient-Generated Subjective Global Assessment. **Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care**, v. 20, n. 5, p. 322-329. 2017.

JAGER-WITTENAAR. H. *et al.* Does completing the PG-SGA Short Form improve patient awareness regarding malnutrition risk in patients with head and neck cancer?. **Clin. Nutr.**, v. 35, n. s1, p. s104. 2016.

JOU, J. *et al.* Assessment of malnutrition by unintentional weight loss and its implications on oncologic outcomes in patient with locally advanced cervical cancer receiving primary chemoradiation. **Gynecologic Oncology**, v. 160, p. 721-728. 2021.

KEYS, H. M. *et al.* Cisplatin, Radiation, and Adjuvant Hysterectomy Compared With Radiation And Adjuvant Hysterectomy For Bulky Stage Ib Cervical Carcinoma. **The New England Journal of Medicine**, v. 340, n. 15. 2020.

KIRWAN, J. M. *et al.* A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer. **Radiotherapy and Oncology**, v. 68, p. 217-226. 2003.

KONDRUP, J. *et al.* Nutritional risk screening (NRS 2002): A new method based on an analysis of controlled clinical trials. **Clinical Nutrition**, v. 22, n. 3, p. 321-336. 2003.

KRIS, M. G. *et al.* Incidence, Course, and Severity of Delayed Nausea and Vomiting Following the Administration of High-Dose Cisplatin. **Journal of Clinical Oncology**, v. 3, n.10, out. 1985.

KRUSUN, S. *et al.* Treatment Interruption During Concurrent Chemoradiotherapy of Uterine Cervical Cancer; Analysis of Factors and Outcomes. **Asian Pac J Cancer Prev.**, v. 15, n. 14, p. 5653-5657. 2014.

KYLE, U. G. Comparison of tools for nutritional assessment and screening at hospital admission: A population study. **Clinical Nutrition**, v. 25, p. 409-417. 2006.

LANDA-GALVÁN, H. V. *et al.* Evaluación del estado nutricional de pacientes con cirrosis hepática alcohólica atendidos en la Clínica de Hígado del Hospital General de México. **Nutr Hosp.**, v. 27, n. 6, p. 2006-2014. 2012.

LEE, H. O. *et al.* Effects of intensive nutrition education on nutritional status and quality of life among postgastrectomy patients. **Annals of Surgical Treatment and Research**, v. 90, n. 2, p. 79-88. 2016.

LEITE, S.; VASCONCELLOS, M. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 8, n. 3, p. 775-782. 2003.

LEUENBERGER, M.; KURMANN, S.; STANGA, Z. Nutritional screening tools in daily clinical practice: the focus on cancer. **Support Care Cancer**, v. 18, suppl. 2, p. s17-s27. 2010.

MADURO, J. H. *et al.* Acute and long-term toxicity following radiotherapy alone or in combination with chemotherapy for locally advanced cervical cancer. **Cancer Treat. Rev.**, v. 29, p. 471-488. 2003.

MADURO, J. H. *et al.* Acute and long-term toxicity following radiotherapy alone or in combination with chemotherapy for locally advanced cervical cancer. **Cancer Treatment Reviews**, v. 29, p. 471-488. 2003.

MARTH, C. *et al.* Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**, v. 28, suppl. 4, p. iv72-iv83. 2017.

MARTIN, L. *et al.* Cancer-Associated Malnutrition and CT-Defined Sarcopenia and Myosteatosis Are Endemic in Overweight and Obese Patients. **JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.**, v. 44, n. 2, p. 227-238. 2019.

MARTINS, F. *et al.* Patient-generated subjective global assessment predicts cachexia and death in patients with head, neck and abdominal cancer: A retrospective longitudinal study. **Clinical Nutrition ESPEN**, v. 31, p. 17-22. 2019.

MAURICIO, S. F. *et al.* Different nutritional assessment tools as predictors of postoperative complications in patients undergoing colorectal cancer resection. **Clinical Nutrition**, v. 0, p. 1-7. 2017.

MODESITT, C. S. *et al.* Impact of body mass index on treatment outcomes in endometrial cancer patients receiving doxorubicin and cisplatin: A Gynecologic Oncology Group study. **Gynecologic Oncology**, v.105, p. 59-65, dez 2007.

MORRIS, M. *et al.* Pelvic Radiation with Concurrent Chemotherapy Compared With Pelvic And Para-Aortic Radiation For High-Risk Cervical Cancer. **The New England Journal of Medicine**, v. 340, n. 15, p. 1137-1143. 1999.

MUSCARITOLI, M. *et al.* Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics”. **Clinical Nutrition**, v. 29, n. 2, p. 154–159, ago. 2010.

NCCN. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. **Antiemesis** (Version 1.2019). 28, fev. 2019.

NHO, J.; KIM, S. R.; KWON, Y. S. Depression and appetite: predictors of malnutrition in gynecologic cancer. **Support Care Cancer**, v. 22, p. 3081-3088. 2014.

NORMAN, K. *et al.* Prognostic impact of disease-related malnutrition. **Clinical Nutrition**, v. 27, p. 5-15. 2008.

OH, C. A. *et al.* Nutritional risk index as a predictor of postoperative wound complications after gastrectomy. **World J Gastroenterol**, v. 18, n. 7, p. 673-678. 2012.

OLIVARES, J. *et al.* Assessment of risk factors and test performance on malnutrition prevalence at admission using four different screening tools. **Nutr Hosp.**, v. 29, n. 3, p. 674-680. 2014.

OLOPADE, F. A. *et al.* A modified Inflammatory Bowel Disease questionnaire and the Vaizey Incontinence questionnaire are simple ways to identify patients with significant gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy. **British Journal of Cancer**, v. 92, p. 1663-1670. 2005.

ORR JUNIOR, J. W. *et al.* Nutritional status of patients with untreated cervical cancer. I. Biochemical and immunologic assessment. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 151, n. 5, p. 625-631, mar. 1985.

OTTERY, F. Definition of Standardized Nutritional Assessment and Interventional Pathways in Oncology. **Supplement to Nutrition**, v. 12, n. 1, p. s15-s19. 1996.

OTTERY, F. Patient-Generated Subjective Global Assessment. *In*: ELLIOTT, L.; MOLSEED, L.; MCCALLUM, P. (Orgs.). **The Clinical Guide to Oncology Nutrition**. Chicago: American Dietetic Association, 2000. p. 11–23.

PALMELA, C. Body Composition as a Prognostic Factor of Neoadjuvant Chemotherapy Toxicity and Outcome in Patients with Locally Advanced Gastric Cancer. **J. Gastric. Cancer.**, v. 17, n. 1, p. 74-87, mar. 2017.

PASTORE, C. A.; ORLANDI, S. P.; GONZÁLEZ, M. Association between an inflammatory-nutritional index and nutritional status in cancer patients. **Nutr. Hosp.**, v. 28, n. 1, p. 188-193. 2013.

PAULINO E., *et al.* Panorama of Gynecologic Cancer in Brazil. **GYNECOLOGICAL CANCER**, p. 1617 -1630. 2020.

PECORELLI, S.; ZIGLIANI, L.; ODICINO, F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, v. 105, p. 107-107. 2009.

PEREIRA, F. O. *et al.* Association between Scored Patient-Generated Subjective Global Assessment and Skeletal Muscle Determined by Computed Tomography in Patients with Cervical Cancer. **Nutr. Cancer.**, v. 72, n. 4, p. 595-601. 2019.

PEREZ, C. A. *et al.* CARCINOMA OF THE Uterine Cervix I, Impact Of Prolongation Of Overall Treatment Time And Timing Of Brachytherapy On Outcome Of Radiation Therapy. **Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.**, v. 32, n. 5, p. 1275-1288. 1995.

PEREZ, C. A. *et al.* Impact of Elapsed Treatment Time on Outcome of External-Beam Radiation Therapy for Localized Carcinoma of the Prostate. **The Cancer Journal**, v. 10, n. 6, p. 349-356, nov.-dez. 2004.

PETERS, W. *et al.* Concurrent Chemotherapy and Pelvic Radiation Therapy Compared With Pelvic Radiation Therapy Alone as Adjuvant Therapy After Radical Surgery in High-Risk Early-Stage Cancer of the Cervix. **Journal of Clinical Oncology**, v. 18, n. 8, abr., p. 1606-1613. 2000.

PETRY, K. U. HPV and cervical cancer. **Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation**, v. 74, n. suppl. 244, p. 59-62. 2014.

PHIPPEN, N. T. *et al.* Evaluation of the Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a predictor of febrile neutropenia in gynecologic cancer patients receiving combination chemotherapy: A pilot study. **Gynecologic Oncology**, v. 123, p. 360-364. 2011.

PINHO, J. P. *et al.* Agreement between Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) and Mini Nutritional Assessment (MNA) in long-stay nursing home residents. **Clin. Nutr.**, v. 35, n. s1, p. s108. 2016.

PLANAS, M. *et al.* Prevalence of hospital malnutrition in cancer patients: a sub-analysis of the PREDyCES® study. **Support Care Cancer**, v. 24, p. 429–435. 2016.

PRADO, C. M. M. *et al.* Assessment of nutritional status in cancer--the relationship between body composition and pharmacokinetics. **Anti-cancer agents in medicinal chemistry**, v. 13, n. 8, p. 1197–203. 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23919745>. Acesso em: 08 mar. 2021.

PRADO, C. M. M. *et al.* Sarcopenia as a Determinant of Chemotherapy Toxicity and Time to Tumor Progression in Metastatic Breast Cancer Patients Receiving Capecitabine Treatment. **Clin. Cancer. Res.**, v. 15, n. 8, abr. 2009.

PRADO, Carla M. M. Body composition in chemotherapy: the promising role of CT scans. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 16, n. 5, p. 525-533, set. 2013.

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

RAEDER, H. *et al.* Agreement between PG-SGA category and fat-free mass in colorectal cancer patients. **Clinical Nutrition ESPEN**, v. 27, p. 24-31. 2018.

RASLAN, M. *et al.* Aplicabilidade dos métodos de triagem nutricional no paciente hospitalizado. **Rev. Nutr.**, Campinas, v. 21, n. 5, p. 553-561, set./out. 2008.

RASLAN, M. *et al.* Comparison of nutritional risk screening tools for predicting clinical outcomes in hospitalized patients. **Nutrition**, v. 26, p. 721–726. 2010.

RIZZI, M. Undernutrition, risk of malnutrition and obesity in gastroenterological patients: A multicenter study. **World J Gastrointest Oncol**, v. 8, n. 7, jul, p. 563-572. 2016.

RODRIGUES, C. S.; LACERDA, M. S.; CHAVES, G. V. Patient Generated Subjective Global Assessment as a prognosis tool in women with gynecologic cancer. **Nutrition**, v. 31, n. 11–12, p. 1372-1378. 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26429658>. Acesso em: 08 mar. 2021.

ROSE, P. G. *et al.* Concurrent Cisplatin-Based Radiotherapy And Chemotherapy For Locally Advanced Cervical Cancer. **The New England Journal of Medicine**, v. 340, n. 15, p. 1144-1153. 1999.

RYAN, A. M. Cancer-associated malnutrition, cachexia and sarcopenia: the skeleton in the hospital closet 40 years later. **Proc. Nutr. Soc.**, v. 75, n. 2, p. 199-211, mai. 2016.

SAAD, E. D. *et al.* Critérios Comuns de Toxicidade do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 48, n. 1, p. 63-96. 2002.

SANTABARBARA, G. *et al.* Pharmacotherapeutic options for treating adverse effects of Cisplatin chemotherapy. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 17, n. 4. 2016.

SANTARPIA, L.; CONTALDO, F.; PASANISI, F. Nutritional screening and early treatment of malnutrition in cancer patients. **J. Cachexia Sarcopenia Muscle**, v. 2. p. 27-35. 2011.

SANZ, E. A. Nutritional risk and malnutrition rates at diagnosis of cancer in patients treated in outpatient settings: Early intervention protocol. **Nutrition**, v. 57, p. 148-153, jan. 2019.

SCRIPTURE, Charity D.; FIGG, William D. Drug interactions in cancer therapy. **Nature Reviews Cancer**, v. 6, n. 7, p. 546-558, jul. 2006.

SEO, S. H. *et al.* Association of nutritional status-related indices and chemotherapy-induced adverse events in gastric cancer patients. **BMC Cancer**, v. 16, n. 900, p. 1-9. 2016.

SHINKAWA, H. *et al.* Nutritional risk index as an independent predictive factor for the development of surgical site infection after pancreaticoduodenectomy. **Surg. Today**, v. 43, p. 276-283. 2013.

SRINIVASALU, V. K. *et al.* Effect of obesity on the toxicity profile of patients with breast cancer treated with adjuvant chemotherapy. **Journal of Clinical Oncology**, v. 35, n.15, Suppl., mai. 2017.

STALEY, S. A. *et al.* Sarcopenia as a predictor of survival and chemotoxicity in patients with epithelial ovarian cancer receiving platinum and taxanebased chemotherapy. **Gynecologic Oncology**, v. 156, n. 3, p. 695-700, mar. 2020.

STRATTON, R. J. *et al.* Malnutrition in hospital outpatients and inpatients: prevalence, concurrent validity and ease of use of the 'malnutrition universal screening tool' ('MUST') for adults. **British Journal of Nutrition**, v. 92, p. 799-808. 2004.

TSAI, S. Importance of Lean Body Mass in the Oncologic Patient. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 27, n. 5, out, p. 593-598. 2012.

VALE, C. *et al.* Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. **J. Clin. Oncol.**, v. 26, n. 35, p. 5802-5812, dez. 2008.

VELLAS, B, GUIGOZ, Y. Nutritional assessment as part of the geriatric evaluation. *In*: RUBENSTEIN, L. Z.; BERNABEI, R.; WIELAND, D. (Eds.). **Geriatric assessment technology: state of the art**. Milano, Italy: Kurtiz Publishing Company, 1995. p. 179.

VELLAS, B. *et al.* The Mini Nutritional Assessment (MNA) and Its Use in Grading the Nutritional State of Elderly Patients. **Nutrition**, v. 15, n. 2. 1999.

VIDETIC, G. *et al.* Using treatment interruptions to palliate the toxicity from concurrent chemoradiation for limited small cell lung cancer decreases survival and disease control. **Lung Cancer**, v. 33, p. 249-258. 2001.

WANG, Na *et al.* Radiochemotherapy versus radiotherapy in locally advanced cervical cancer: a meta-analysis. **Archives of gynecology and obstetrics**, v. 283, n. 1, p. 103-108. 2011. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20157716>. Acesso em: 08 mar. 2021.

WHITNEY, C. *et al.* Randomized Comparison of Fluorouracil Plus Cisplatin Versus Hydroxyurea as an Adjunct to Radiation Therapy in Stage IIB-IVA Carcinoma of the Cervix With Negative Para-Aortic Lymph Nodes: A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 17, n. 5, mai, p. 1339-1348. 1999.

WHO – World Health Organization. **IARC handbooks of cancer prevention, volume 10: cervix cancer screening**. Lyon: IARC, 2005.

WHO – World Health Organization. **Manual on the prevention and control of common cancers. National cancer control programmes**. Geneve: WHO, 2012.

WHO – World Health Organization. **Obesity: Preventing end managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity**. Geneve: WHO, 1998.

WHO – World Health Organization. **Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses**. Lyon: WHO; IARC, 2007. Disponível em: <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/06/mono90.pdf>. Acesso em: 08 mar. 2021.

WOOPEN, Hannah *et al.* The influence of polypharmacy on grade III/IV toxicity, prior discontinuation of chemotherapy and overall survival in ovarian cancer. **Gynecologic Oncology**, v. 140, n. 3, p. 554-558, mar. 2016.

XIE, F.H. *et al.* Assessment of quality of life for the patients with cervical cancer at different clinical stages. **Chin. J. Cancer**, v. 32, p. 275-282. 2013.

YIM, G. *et al.* Malnutrition Identified by the Nutritional Risk Index and Poor Prognosis in Advanced Epithelial Ovarian Carcinoma. **Nutrition and Cancer**, v. 0, n. 0, p. 1-8. 2016.

ZAMBRANO, D. *et al.* Patient-Generated Subjective Global Assessment and Computed Tomography in the assessment of malnutrition and sarcopenia in patients with cirrhosis: Is there any association?. **Clinical Nutrition**, v. 39, n. 5, mai., p. 1535-1540. 2020.

ZHANG, G. *et al.* Incidence and risk factor analysis for sarcopenia in patients with cancer. **Oncology Letters**, v. 11, p. 1230-1234. 2016.

ANEXO A – FICHA DE COLETA

FICHA DE COLETA

"IMPACTO DOS FENÓTIPOS DE COMPOSIÇÃO CORPORAL NA TOXICIDADE AO TRATAMENTO E MORTALIDADE PRECOCE EM PACIENTES COM CÂNCER DE COLO UTERINO SUBMETIDAS À QUIMIOTERAPIA"

1 – Identificação							
				Matrícula:		Registro:	
Data de nascimento: ____/____/____		Idade:		Telefone:			
Ocupação: (1) Atividade não remunerada (2) Atividade remunerada (3) Aposentada/pensionista							
Estado civil: (1) Solteira (2) Casada/união estável (3) Divorciada (4) Viúva							
Raça: (1) Branca (2) Parda (3) Negra (4) Indígena							
Escolaridade: _____							
Renda: _____		Classe: (1) Classe A (2) Classe B (3) Classe C (4) Classe D (5) Classe E					
2 – Dados Clínicos							
Tipo histológico: (1) Adenocarcinoma (2) CEC (3) Sarcoma (4) Carcinossarcoma							
Grau diferenciação: (1) I (2) II (3) III		Estadiamento: (1) I (2) II (3) III (4) IV					
Comorbidades: (0) Não (1) Sim (1)HAS (2)DM (3)Dislipidemia (4)IR (5)IC (6)DPOC (7)outras _____							
Medicações de uso contínuo: _____							
3 – Triagem Data da avaliação: ____/____/____							
ASG-PPP: (A) Bem nutrido (B) Desnutrição moderada/suspeita (C) Desnutrição Grave Pontuação: _____							
4 – Dados antropométricos (Pré-quimioterapia – T0) Data: ____/____/____							
3.1 – Antropometria							
Peso atual: _____ kg		Peso usual: _____ kg		Altura: _____ m			
IMC: _____ kg/m ² %		PP: _____ %					
3.2 ASG-PPP							
ASG-PPP: (A) Bem nutrido (B) Desnutrição moderada/suspeita (C) Desnutrição Grave Pontuação: _____							
3.3 Bioimpedância Elétrica (0) Não (1) Sim							
AF: _____		Resistência: _____		Reactância: _____			
3.4 Tomografia							
Tem TC pré-tratamento: (0) Não (1) Sim		Data: ____/____/____		TC baixada: (0) Não (1) Sim			
4 – Avaliação de Toxicidade							
Data da QT							
Sintomas	T0	1º ciclo	2º ciclo	3º ciclo	4º ciclo	5º ciclo	6º ciclo
Artralgia/Mialgia	G:	G:	G:	G:	G:	G:	G:
Astenia	G:	G:	G:	G:	G:	G:	G:
Dor	G:	G:	G:	G:	G:	G:	G:
Dispneia	G:	G:	G:	G:	G:	G:	G:
Anorexia	G:	G:	G:	G:	G:	G:	G:
Diarreia	G:	G:	G:	G:	G:	G:	G:
Constipação	G:	G:	G:	G:	G:	G:	G:
Náusea	G:	G:	G:	G:	G:	G:	G:
Vômito	G:	G:	G:	G:	G:	G:	G:
Xerostomia	G:	G:	G:	G:	G:	G:	G:
Mucosite	G:	G:	G:	G:	G:	G:	G:
Disgeusia	G:	G:	G:	G:	G:	G:	G:
Neuropatia	G:	G:	G:	G:	G:	G:	G:
Fadiga	G:	G:	G:	G:	G:	G:	G:
Ototoxicidade	G:	G:	G:	G:	G:	G:	G:
Outros	G:	G:	G:	G:	G:	G:	G:

Constipante	Prescrito ()sim ()não ()SOS Dias:___ Tomou ()sim ()não Qts dias:___ Dispensado ()sim ()não	Prescrito ()sim ()não ()SOS Dias:___ Tomou ()sim ()não Qts dias:___ Dispensado ()sim ()não	Prescrito ()sim ()não ()SOS Dias:___ Tomou ()sim ()não Qts dias:___ Dispensado ()sim ()não	Prescrito ()sim ()não ()SOS Dias:___ Tomou ()sim ()não Qts dias:___ Dispensado ()sim ()não	Prescrito ()sim ()não ()SOS Dias:___ Tomou ()sim ()não Qts dias:___ Dispensado ()sim ()não	Prescrito ()sim ()não ()SOS Dias:___ Tomou ()sim ()não Qts dias:___ Dispensado ()sim ()não	Prescrito ()sim ()não ()SOS Dias:___ Tomou ()sim ()não Qts dias:___ Dispensado ()sim ()não
Outros	Prescrito ()sim ()não ()SOS Dias:___ Tomou ()sim ()não Qts dias:___ Dispensado ()sim ()não	Prescrito ()sim ()não ()SOS Dias:___ Tomou ()sim ()não Qts dias:___ Dispensado ()sim ()não	Prescrito ()sim ()não ()SOS Dias:___ Tomou ()sim ()não Qts dias:___ Dispensado ()sim ()não	Prescrito ()sim ()não ()SOS Dias:___ Tomou ()sim ()não Qts dias:___ Dispensado ()sim ()não	Prescrito ()sim ()não ()SOS Dias:___ Tomou ()sim ()não Qts dias:___ Dispensado ()sim ()não	Prescrito ()sim ()não ()SOS Dias:___ Tomou ()sim ()não Qts dias:___ Dispensado ()sim ()não	Prescrito ()sim ()não ()SOS Dias:___ Tomou ()sim ()não Qts dias:___ Dispensado ()sim ()não
Exames laboratoriais							
Hemoglobina							
Leucócitos							
Neutrófilos							
Creatinina							
Albumina							

5 – Dados do Tratamento Oncológico	
5.1 Quimioterapia: (0) Não (1) Sim Data início: ___/___/___ Data término: ___/___/___ Nº sessões: _____ ASC: _____m ² Dose padrão: _____mg/m ² 1º ciclo – Pré QT: _____ Hidratação: _____ Dose: _____ Ajuste de dose (≥ 10%): (0) Não (1) Sim Mudança: _____% Atraso: (0) Não (1) Sim Tempo: _____ Motivo: _____ 2º ciclo – Pré QT: _____ Hidratação: _____ Dose: _____ Ajuste de dose (≥ 10%): (0) Não (1) Sim Mudança: _____% Atraso 2: (0) Não (1) Sim Tempo: _____ Motivo: _____ 3º ciclo – Pré QT: _____ Hidratação: _____ Dose: _____ Ajuste de dose (≥ 10%): (0) Não (1) Sim Mudança: _____% Atraso 3: (0) Não (1) Sim Tempo: _____ Motivo: _____ 4º ciclo – Pré QT: _____ Hidratação: _____ Dose: _____ Ajuste de dose (≥ 10%): (0) Não (1) Sim Mudança: _____% Atraso 3: (0) Não (1) Sim Tempo: _____ Motivo: _____ 5º ciclo – Pré QT: _____ Hidratação: _____ Dose: _____ Ajuste de dose (≥ 10%): (0) Não (1) Sim Mudança: _____% Atraso 3: (0) Não (1) Sim Tempo: _____ Motivo: _____ 6º ciclo – Pré QT: _____ Hidratação: _____ Dose: _____ Ajuste de dose (≥ 10%): (0) Não (1) Sim Mudança: _____% Atraso 3: (0) Não (1) Sim Tempo: _____ Motivo: _____ Suspensão: (0) Não (1) Sim Ciclo: _____ Motivo: (0) Nenhum (1) Náuseas/Vômitos (2) Diarreia (3) Fç renal (4) Fç cardíaca (5) Outros: _____	
5.2 Radioterapia: (0) Não (1) Sim Nº sessões: _____ Dose/sessão: _____ Dose total: _____ Data início: ___/___/___ Data término: ___/___/___ Necessidade ajuste de dose (≥ 10%): (1) Sim (0) Não Mudança: _____% Atraso: (0) Não (1) Sim Ciclo: _____ Tempo: _____ Motivo: _____ Suspensão: (0) Não (1) Sim Ciclo: _____ 1) cistite actínica (2) diarreia (3) fistula entérica (4) obstrução intestinal (5) proctopatia actínica (6) outros _____	
5.3 Braquiterapia: (0) Não (1) Sim Nº sessões: _____ Dose/sessão: _____ Dose total: _____ Data início: ___/___/___ Data término: ___/___/___	
6 – Evolução clínica (até 1 ano após o tratamento)	
Recidiva da doença: (0) Não (1) Sim Data: ___/___/___ Local: _____	
Cuidados Paliativos: (0) Não (1) Sim Data de deliberação: ___/___/___	

Internação: (0) Não (1) Sim			
Data:	__/__/__	Tempo:	_____ Motivo _____
Data:	__/__/__	Tempo:	_____ Motivo _____
Data:	__/__/__	Tempo:	_____ Motivo _____
Óbito:	(0) Não (1) Sim	Data:	__/__/__ Motivo _____

ANEXO B – AVALIAÇÃO SUBJETIVA GLOBAL PRODUZIDA PELO PRÓPRIO PACIENTE (ASG-PPP)

Scored Patient-Generated Subjective Global Assessment [Avaliação Subjetiva Global – Preenchida Pelo Paciente]
PG-SGA
 História: As caixas 1-4 foram feitas para serem completadas pelo paciente e são chamadas de versão PG-SGA Short Form.

1. Peso:
 Resumindo meu peso atual e recente:
 Eu atualmente peso aproximadamente _____ kg
 Eu tenho aproximadamente 1 metro e _____ cm
 Há 1 mês eu costumava pesar _____ kg
 Há 6 meses atrás eu costumava pesar _____ kg
 Durante as duas últimas semanas o meu peso:
 diminuiu (1) ficou igual (0) aumentou (0)

Caixa 1 Caixa 2
 Indicar soma total (Ver formulário 1) Indicar valor mais alto

2. Ingestão alimentar: Comparada com minha alimentação habitual, no último mês, eu tenho comido:
 a mesma coisa (0)
 mais que o habitual (0)
 menos que o habitual (1)
 Atualmente, eu estou comendo:
 a mesma comida (sólida) em menor quantidade que o habitual (1)
 a mesma comida (sólida) em pouca quantidade (2)
 apenas alimentos líquidos (3)
 apenas suplementos nutricionais (3)
 muito pouca quantidade de qualquer alimento (4)
 apenas alimentação por sonda ou pela veia (0)

Caixa 2 Caixa 4
 Indicar soma total Indicar valor mais alto

3. Sintomas: Durante as duas últimas semanas, eu tenho tido os seguintes problemas que me impedem de comer o suficiente (marque todos os que estiver sentindo):
 sem problemas para me alimentar (0)
 sem apetite, apenas sem vontade de comer (3)
 náuseas (enjoo) (1) vômitos (3)
 obstipação (intestino preso) (1) diarreia (3)
 feridas na boca (2) boca seca (1)
 coisas têm gosto estranho ou não têm gosto (1) os cheiros me incomodam (1)
 problemas para engolir (2) me sinto rapidamente satisfeito (1)
 dor; onde? (3) cansaço (fadiga) (1)
 outros*: (1)

Caixa 3 Caixa 4
 Indicar soma total Indicar valor mais alto

4. Atividades e função:
 No último mês, de um modo geral eu consideraria a minha atividade (função) como:
 normal, sem nenhuma limitação (0)
 não totalmente normal, mas capaz de manter quase todas as atividades normais (1)
 sem disposição para a maioria das coisas, mas ficando na cama ou na cadeira menos da metade do dia (2)
 capaz de fazer pouca atividade e passando a maior parte do dia na cadeira ou na cama (3)
 praticamente acamado, raramente fora da cama (3)

Caixa 4 Caixa 4
 Indicar soma total Indicar valor mais alto

O restante questionário será preenchido pelo seu nutricionista, médico ou enfermeiro. Muito obrigada!

Soma da pontuação das caixas 1 a 4

©FD Ottery 2005, 2006, 2015 v03.22.15
 Brazil: 18-008 v.05.21.18
 Email: faithotterydphd@aol.com ou info@pt-global.org

Soma da pontuação das caixas 1 a 4 (veja lado 1) A

Formulário 1 - Pontuando a perda de peso
 Para pontuar, use o peso de 1 mês atrás, se disponível. Use o peso de 6 meses atrás apenas se não tiver dados do peso do mês passado. Use os pontos abaixo para pontuar a mudança do peso e acrescente 1 ponto extra se o paciente perdeu peso nas duas últimas semanas. Coloque a pontuação total na caixa 1 da PG-SGA.

Perda de peso em 1 mês	Pontos	Perda de peso em 6 meses	$\frac{P_{anterior} - P_{atual}}{P_{anterior}} \times 100$
≥ 10%	4	≥ 20%	
5 - 9,9%	3	10 - 19,9%	
3 - 4,9%	2	6 - 9,9%	
2 - 2,9%	1	2 - 5,9%	
0 - 1,9%	0	0 - 1,9%	

Pontuação para o Formulário 1

Formulário 2 - Doenças e suas relações com as necessidades nutricionais
 Outros diagnósticos relevantes (especifique) _____
 Estadiamento da doença primária (circule se conhecido ou apropriado) I II III IV Outro _____
 A pontuação é obtida somando um ponto por cada uma das seguintes condições:
 Câncer AIDs Caquexia Cardíaca ou Pulmonar Úlcera de decúbito, ferida aberta ou fístula
 Presença de trauma Idade maior que 65 anos Insuficiência Renal Crônica

Pontuação para o Formulário 2 B

Formulário 3 - Demanda metabólica
 A pontuação para o stress metabólico é determinada pelo número de variáveis que aumentam as necessidades proteicas e calóricas. Nota: Pontuar a intensidade da febre ou sua duração (o que for maior). A pontuação é aditiva, então o paciente que tem febre >38,9°C (3 pontos) por menos de 72 horas (1 ponto) e toma 10mg de prednisona cronicamente (2 pontos) terá uma pontuação de 5 pontos para esta seção.

	SINA STRESS (0 pts)	BAIXO STRESS (1 pt)	STRESS MODERADO (2 pts)	STRESS ELEVADO (3 pts)
Febre	Sem febre	>37,2 e <38,3°C	>38,3 e <38,9°C	>38,9°C
Duração da febre	Sem febre	<72 horas	72 horas	>72 horas
Corticosteróides	Sem corticosteróides	Dose baixa (<10mg prednisona/dia)	Dose moderada (≥10 a <30mg equival. prednisona/dia)	Dose elevada (≥30mg equival. prednisona/dia)

Pontuação para o Formulário 3 C

Formulário 5 - Avaliação global das categorias da PG-SGA
 A avaliação global é subjetiva e pretende refletir uma avaliação qualitativa das Caixas 1 a 4 e do Formulário 4 (Exame Físico). Assinale em cada item e, conforme os resultados obtidos selecione a categoria (A, B ou C).

	CATEGORIA A Bem nutrido	CATEGORIA B Desnutrição suspeita OU moderada	CATEGORIA C Gravemente desnutrido
Peso	Sem perda de peso OU ganho recente de peso (não hídrico)	≤5% perda de peso em 1 mês (ou <10% em 6 meses) OU perda de peso progressiva	>5% perda de peso em 1 mês (ou >10% em 6 meses) OU perda de peso progressiva
Ingestão de nutrientes	Sem déficit OU melhor significativamente recente	Diminuição evidente da ingestão	Grave déficit da ingestão
Sintomas de impacto nutricional	Nenhum OU melhora significativa recente permitindo ingestão adequada	Presença de sintomas de impacto nutricional (caixa 3)	Presença de sintomas de impacto nutricional (caixa 3)
Função	Sem déficit OU melhora significativa recente	Deficit funcional moderado OU piora recente	Grave déficit funcional OU piora recente
Exame físico	Sem déficit OU deficit crônico, mas com melhora clínica recente	Evidência de perda leve a moderada de massa muscular e/ou tônus muscular à palpação e/ou perda de gordura subcutânea	Sinais óbvios de desnutrição (ex. Perda intensa de massa muscular, gordura e possível edema)

AVALIÇÃO GLOBAL
 Categoria A, B ou C

PONTUAÇÃO GLOBAL DA PG-SGA
 (Total da pontuação de A + B + C + D)
 Ver Recomendações de triagem nutricional

Recomendações para a triagem nutricional:
 A somatória da pontuação da PG-SGA é usada para definir intervenções nutricionais específicas, incluindo o aconselhamento do paciente e seus familiares; manejo dos sintomas (incluindo intervenções farmacológicas) e a intervenção nutricional apropriada (através de alimentos, suplementos nutricionais, nutrição enteral ou parenteral).
A intervenção nutricional de 1ª linha inclui o manejo adequado dos sintomas.
A INTERVENÇÃO BASEADA NA PONTUAÇÃO TOTAL DA PG-SGA:
 0-1 Nenhuma intervenção necessária no momento. Reavaliar de maneira rotineira e regular durante o tratamento;
 2-3 Aconselhamento do paciente e de seus familiares pela nutricionista, enfermeira ou outro clínico, com intervenção farmacológica conforme indicado pela avaliação dos sintomas (Caixa 3) e exames laboratoriais, conforme o caso;
 4-8 Requer intervenção da nutricionista, juntamente com a enfermeira ou médico conforme indicado pelos sintomas (Caixa 3);
 ≥ 9 Indica uma necessidade urgente de conduta para a melhora dos sintomas e/ou opções de intervenção nutricional.

Assinatura do clínico: _____ Data: ____/____/____

ANEXO C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

“Impacto dos fenótipos de composição corporal na toxicidade ao tratamento e mortalidade precoce em pacientes com câncer de colo uterino submetidas à quimiorradioterapia”

Nome do Voluntário:

Você está sendo convidado a participar de um estudo para a avaliação do impacto da composição corporal na toxicidade ao tratamento e mortalidade precoce em pacientes de câncer de colo uterino em tratamento quimiorradioterápico. Para que você possa decidir se quer participar ou não deste estudo, precisa conhecer seus benefícios, 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

Avaliar o impacto da composição corporal na toxicidade ao tratamento e mortalidade precoce.

PROCEDIMENTOS DA PESQUISA

Caso você concorde em participar, no primeiro dia do ciclo de quimioterapia, você terá uma consulta agendada com o grupo de pesquisa previamente ao início da quimioterapia. Serão registrados dados socioeconômicos, dados relacionados ao seu diagnóstico e condição clínica. Serão registrados também detalhes sobre o tipo e dose do quimioterápico utilizado. Para avaliação da composição corporal será realizada um exame denominado bioimpedância elétrica. Serão colocados quatro adesivos (eletrodos) no seu corpo, nas mãos e pés direitos, esses adesivos são conectados ao aparelho através de fios, quando programado passará uma corrente elétrica de baixíssima intensidade em seu corpo. Serão necessários 4 horas de jejum e o exame dura cerca de 1 minuto e é indolor. Serão aferidos ainda o peso corporal e estatura. Por último, serão coletados dados de exames de tomografias computadorizada, disponível no sistema eletrônico do Hospital, com finalidade de determinação da quantidade total de músculo esquelético (massa magra) e tecido adiposo (massa gorda). Os exames de tomografia e de sangue utilizados para esta pesquisa, já fazem parte do protocolo da instituição para o início do tratamento quimiorradioterápico, não sendo necessário nenhum exame adicional. Semanalmente, durante os ciclos de quimioterapia, serão realizadas entrevistas para avaliação dos sintomas relacionados ao tratamento oncológico.

BENEFÍCIOS

Você não será remunerado por sua participação e esta pesquisa poderá não oferecer benefícios diretos a você. Se você concordar com o uso de suas informações e dos materiais descrito acima, é necessário esclarecer que você não terá quaisquer benefícios ou direitos financeiros sobre eventuais resultados decorrentes desta pesquisa. O benefício principal da sua participação é possibilitar que no futuro,

com os resultados alcançados com esta pesquisa, o tratamento para esse tipo de câncer beneficiem outros pacientes.

RISCOS

A avaliação de BIA não oferece riscos à saúde, é indolor e será realizado por profissionais treinados. O exame de tomografia computadorizada (TC) utiliza raios-X (radiação ionizante) para a geração de imagens, semelhante às radiografias convencionais, mas as doses de radiação são muito baixas, minimizando os riscos frente ao grande benefício que um diagnóstico precoce e preciso pode oferecer. A tomografia computadorizada e o exame de sangue fazem parte da rotina do serviço de nutrição do HC II/INCA.

CUSTOS (Ressarcimento e indenização)

Se você concordar com o uso dos exames e das informações coletadas do seu prontuário como descrito acima, você não terá quaisquer custos ou despesas (gastos) pela sua participação nessa pesquisa. Você não pagará por qualquer procedimento, medicação em estudo ou teste exigido como parte desta pesquisa.

CONFIDENCIALIDADE

Se você optar por participar desta pesquisa, as informações sobre a sua saúde e seus dados pessoais serão mantidas de maneira confidencial e sigilosa. Seus dados somente serão utilizados depois de anonimizados (ou seja, sem sua identificação). Apenas os pesquisadores autorizados terão acesso aos dados individuais, resultados de exames e testes bem como às informações do seu registro médico.

TRATAMENTO MÉDICO EM CASO DE DANOS

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

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.

ACESSO AO RESULTADO DE EXAMES

Você pode ter acesso a qualquer resultado relacionado a esta pesquisa. Estes resultados estarão com os responsáveis e poderão ser discutidos com você. Se você tiver interesse, você poderá receber uma cópia.

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 a nutricionista Mariah Azevedo Aredes no telefone (21) 98338-7777 ou para a nutricionista Gabriela Villaça Chaves no telefone (21) 98234-0834 de 8:00 às 16:00hs. 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 envolve seres humanos, para garantir os direitos, a segurança e o bem-estar de todos as pessoas que se voluntariam à participar destes. Se tiver perguntas sobre seus direitos como participante de pesquisa, você pode entrar em contato com o CEP do INCA na Rua do Resende N°128, Sala 203, de segunda a sexta de 9:00 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 dos meus exames realizados 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 Imparcial

Data

(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 para a participação desta pesquisa.

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