

VINICIUS BASSO PRETI

**EFEITO DO ANABOLIZANTE NANDROLONA NO  
TRATAMENTO DA CAQUEXIA NEOPLÁSICA**

Dissertação apresentada ao Programa  
de Pós-Graduação da Faculdade de  
Ciências Médicas da Santa Casa de  
São Paulo para obtenção do Título de  
**Mestre em Pesquisa em Cirurgia**

SÃO PAULO

2018

VINICIUS BASSO PRETI

**EFEITO DO ANABOLIZANTE NANDROLONA NO  
TRATAMENTO DA CAQUEXIA NEOPLÁSICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo para obtenção do Título de **Mestre em Pesquisa em Cirurgia.**

Área de Concentração: **Reparação Tecidual**

Orientador: **Prof. Dr. Adhemar Monteiro Pacheco Junior**

Co-orientador: **Prof. Dr. Flavio Daniel Saavedra Tomasich**

SÃO PAULO

2018

## **FICHA CATALOGRÁFICA**

**Preparada pela Biblioteca Central da  
Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**

Preti, Vinicius Basso

Efeito do anabolizante nandrolona no tratamento da caquexia neoplásica. / Vinicius Basso Preti. São Paulo, 2018.

Dissertação de Mestrado. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Curso de Pós-Graduação em Pesquisa em Cirurgia.

Área de Concentração: Reparação Tecidual

Orientador: Adhemar Monteiro Pacheco Junior

Co-orientador: Flavio Daniel Saavedra Tomasich

1. Anabolizantes 2. Nandrolona 3. Caquexia 4. Neoplasias

BC-FCMSCSP/36-18

VINICIUS BASSO PRETI

**EFEITO DO ANABOLIZANTE NANDROLONA NO  
TRATAMENTO DA CAQUEXIA NEOPLÁSICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo para obtenção do Título de **Mestre em Pesquisa em Cirurgia.**

Área de Concentração: **Reparação Tecidual**

Orientador: **Prof. Dr. Adhemar Monteiro Pacheco Junior**

Co-orientador: **Prof. Dr. Flavio Daniel Saavedra Tomasich**

SÃO PAULO

2018

## **Agradecimentos**

Agradeço a Deus por me permitir minha caminhada e realizar meus sonhos.

Aos meus pais que muitas vezes abdicaram dos seus sonhos para que eu pudesse realizar os meus.

À toda minha família e a todos os amigos pelo apoio incondicional e por entenderem os momentos de ausência.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Adhemar Monteiro Pacheco Júnior, pelo acolhimento, disponibilidade e por compreender a distância física para a realização do mestrado.

Ao meu co-orientador e estimado amigo, Prof. Dr. Flavio Daniel Saavedra Tomasich, pelo incentivo e apoio para a realização do meu mestrado nesta instituição renomada e pela amizade incondicional.

À nutricionista Camila Brandão Polakowski, parceira fundamental para a realização deste trabalho, meu agradecimento eterno.

Ao Dr. Massakazu Kato e ao Dr. Gerardo Gavarrete Valladares pela acolhida no Hospital Erasto Gaertner, pelos ensinamentos, pela compreensão e pelo apoio nos meus momentos de ausência.

A todos os meus amigos do Hospital Erasto Gaertner, Dr. Luiz Antônio Negrão Dias, Dr. Giovanni Zenedin Targa, Dr. Murilo A. Luz, Dr. Fernando Mauro, Dr. Ronald Kool e Dr. Jonatas Pereira pelo apoio, incentivo e assistência.

À professora Dra. Maria de Lourdes Biondo Simões por todas as sugestões, amizade e paciência na correção deste manuscrito e por ter me dado a honra de ter participado da minha banca de qualificação.

Aos estimados professores e colegas, Dr. André de Moricz, Dr. Samuel Aguiar Júnior e Dr. Celso de Castro Pochini pelas valiosas considerações e conselhos durante minha qualificação. Engrandeceram-me muito.

À colega Dra. Lilian Trindade, pela ideia inicial do manuscrito e pelo apoio à realização.

Ao Dinarte Orlandi, estatístico que realizou toda a análise deste manuscrito, meu sincero agradecimento pelo trabalho e paciência em me ensinar um pouco de estatística.

A todos os funcionários do Hospital Erasto Gaertner pelo incentivo, companheirismo e cuidados dedicados aos nossos pacientes.

Agradecimento especial aos meus pacientes, que aceitaram participar deste estudo, mostrando sua generosidade a todos os outros que um dia possam usufruir dos resultados. É por vocês nossa dedicação e estudo.

O riso é atemporal,  
a imaginação não tem idade,  
os sonhos são eternos...

*Walt Disney*

## SUMÁRIO

<b>Lista de abreviaturas</b>	<b>IX</b>
<b>Lista de símbolos</b>	<b>X</b>
<b>Lista de quadros</b>	<b>XI</b>
<b>Lista de figuras e diagrama</b>	<b>XII</b>
<b>Resumo</b>	<b>XIII</b>
<b>Abstract</b>	<b>XIV</b>
<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>3</b>
2.1 CÂNCER E DESNUTRIÇÃO	3
2.2 CAQUEXIA NEOPLÁSICA	4
2.3 TRATAMENTO DA CAQUEXIA	9
2.4 QUALIDADE DE VIDA NO PACIENTE COM CÂNCER	12
<b>3 OBJETIVOS</b>	<b>14</b>
3.1 OBJETIVO PRINCIPAL	14
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
<b>4 MÉTODO</b>	<b>15</b>
4.1 APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA	15
4.2 DELIMITAÇÃO DO ESTUDO	15
4.3 AMOSTRA	15
4.4 RANDOMIZAÇÃO	15
4.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	16
4.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	17
4.7 INTERVENÇÃO	18
4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA	26
4.9 FINANCIAMENTO	27
<b>5 RESULTADOS</b>	<b>28</b>
<b>6 DISCUSSÃO</b>	<b>37</b>



<b>7 CONCLUSÃO</b>	<b>62</b>
<b>8 REFERÊNCIAS</b>	<b>63</b>
<b>9 APÊNDICES</b>	<b>76</b>
9.1 APÊNDICE I- APROVAÇÃO COMITÊ ÉTICA E PESQUISA	76
9.2 APÊNDICE II - CADASTRO NO <i>CLINICAL TRIALS</i>	81
9.3 APÊNDICE III- TERMO LIVRE DE CONSENTIMENTO ESCLARECIDO	82
9.4 APÊNDICE IV- AUTORIZAÇÃO DA UTILIZAÇÃO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA EORTC	85
9.5 APÊNDICE V – FICHA DE COLETA DOS DADOS	86
<b>10 ANEXOS</b>	<b>89</b>
10.1 ANEXO 1 – CLASSIFICAÇÃO ASG-PPP	89
10.2 ANEXO 2 - QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA EORTC	94

## Lista de abreviaturas

**AF:** ângulo de fase

**ASCO:** *American Society of Clinical Oncology*

**ASG PPP :** avaliação subjetiva global produzida pelo próprio paciente

**BIA:** bioimpedância elétrica

**DP:** desvio-padrão

**DPOC:** doença pulmonar obstrutiva crônica

**ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group

**EORTC:** European Organization for Research and Treatment of Cancer

**ESPEN:** European Society for Clinical Nutrition and Metabolism

**HIV:** vírus da imunodeficiência humana

**HPB:** hiperplasia prostática benigna

**IMC:** índice de massa corpórea

**IL:** interleucina

**INF-gama:** interferon-gama

**MG:** massa gorda

**MLG:** massa livre de gordura

**MNA:** mini avaliação nutricional

**NPY:** neuropeptídeo Y

**OMS:** Organização Mundial de Saúde

**PCR:** proteína C reativa

**QoL C-30:** questionário de qualidade de vida C-30 da EORTC

**SPSS:** *Statistical Package for the Social Sciences®*

**TLCE:** termo livre de consentimento esclarecido

**TNF-alfa:** fator de necrose tumoral alfa

**TVP:** trombose venosa profunda

**UICC:** União Internacional de Combate ao Câncer

**VG:** volume globular

## **Lista de Símbolos**

**cm:** centímetros

**dL:** decilitro

**Hz:** Hertz

**Kg:** quilograma

**m<sup>2</sup>:** metro-quadrado

**mg:** miligrama

**Ω:** Ohms

**R:** resistência

**Xc:** reactância

**Z:** impedância

## Lista de quadros

<b>Quadro 1:</b> Escala de desempenho de Karnofsky	19
<b>Quadro 2:</b> Escala de desempenho – ECOG	20
<b>Quadro 3:</b> Fórmula de cálculo dos escores do QoL C-30	25
<b>Quadro 4:</b> Comparação das variáveis não modificáveis entre os grupos 1 e 2	30
<b>Quadro 5:</b> Comparação das variáveis modificáveis entre os grupos 1 e 2	31
<b>Quadro 6:</b> Comparação do peso e do IMC	31
<b>Quadro 7:</b> Comparação dos escores do QoL C-30	32
<b>Quadro 8:</b> Comparação dos valores da BIA	32
<b>Quadro 9:</b> Comparação dos valores dos exames laboratoriais	33
<b>Quadro 10:</b> Comparação entre os dados iniciais e finais do grupo 1	34
<b>Quadro 11:</b> Comparação entre os dados iniciais e finais do grupo 2	35

## Lista de figuras

<b>Figura 1</b> : método de realização da BIA _____	21
<b>Figura 2</b> : aparelho para a realização de BIA _____	22
<b>Figura 3</b> : fluxograma de inclusão e randomização-CONSORT 2010 _____	29

## Resumo

**Introdução:** a caquexia neoplásica tem impacto negativo na qualidade de vida e na sobrevida, e se caracteriza por proteólise. A nandrolona poderia melhorar a perda proteica, mas necessita de estudos no paciente oncológico.

**Objetivo:** avaliar o desempenho da nandrolona no controle de sintomas e sinais da caquexia neoplásica. **Métodos:** Estudo clínico, prospectivo, randomizado e aberto. Trinta pacientes receberam nandrolona quinzenal (2 doses) associada à dexametasona (4mg) diária e 28 pacientes receberam apenas a dexametasona (4 mg) via oral por 30 dias. Foram comparados dados de qualidade de vida (QoI C-30 - EORTC) , composição corporal (BIA) e exames laboratoriais (VG, albumina, PCR e transferrina). **Resultados:** não houve diferença na qualidade de vida nas escalas global ( $p=0,769$ ); na funcional ( $p=0,839$ ) e na sintomática ( $p=0,796$ ); na composição corporal: na resistência ( $p=0,744$ ), na reactância ( $p=0,749$ ) e no AF ( $p=0,882$ ) e nos exames laboratoriais: VG ( $p=0,944$ ), albumina ( $p=0,696$ ), PCR ( $p=0,154$ ) e transferrina ( $p=0,133$ ).

**Conclusão:** não há benefício com a nandrolona associada ao corticóide comparado ao uso isolado deste no tratamento da caquexia neoplásica.

**DESCRITORES:** 1 Anabolizantes. 2 Nandrolona. 3 Caquexia.  
4 Neoplasias.

## Abstract

**Background:** Neoplastic cachexia has a negative impact on quality of life and survival, and it is characterized by proteolysis. Nandrolone may improve protein loss, but its requires more studies in cancer patients. **Objective:** to evaluate the performance of nandrolone in symptoms and signs control of neoplastic cachexia. **Methods:** A randomized, prospective and open-label clinical trial. Thirty patients received nandrolone twice a month (2 doses) associated with dexamethasone (4mg) once daily and 28 patients received dexamethasone alone (4mg) for 30 days. Quality of life data (QoL C-30 - EORTC), body composition (BIA) and laboratory tests (RBC, albumin, PCR and transferrin) were compared. **Results:** there was no difference in quality of life in the global scales ( $p = 0.769$ ); functional ( $p = 0.839$ ) and symptomatic ( $p = 0.796$ ); in the body composition: resistance ( $p=0,744$ ), reactance ( $p = 0.749$ ), and PA ( $p = 0.882$ ) and in the laboratory tests: VG ( $p = 0.944$ ), albumin ( $p = 0.666$ ), transferrin ( $p = 0.133$ ).

**Conclusion:** there is no benefit with nandrolone associated with corticoid compared to its use alone in the treatment of neoplastic cachexia.

**KEY WORDS:** 1 Anabolic steroids. 2 Nandrolone. 3 Cachexia.

4 Neoplasms.

## 1 INTRODUÇÃO

A desnutrição é um agravante do câncer, que acomete entre 22 e 71% dos pacientes oncológicos. Pode ser decorrente tanto dos efeitos do próprio tumor quanto agravada pelos tratamentos<sup>(1,2)</sup>.

A desnutrição pode evoluir para a caquexia neoplásica, encontrada em até 80% dos portadores de câncer nas fases avançadas da doença<sup>(3)</sup>. É uma síndrome multifatorial, caracterizada por um estado hipercatabólico e anorexia, em que há perda de massa muscular, que não pode ser revertida pela terapia nutricional convencional, conduzindo ao comprometimento funcional do organismo<sup>(4)</sup>. A caquexia apresenta impacto negativo na qualidade de vida e está relacionada a maiores taxas de complicações durante o tratamento oncológico e à menor sobrevida<sup>(5)</sup>.

A terapia medicamentosa para a caquexia visa aumentar o apetite, diminuir a inflamação crônica, aumentar a massa magra e promover anabolismo. Somente duas classes de medicamentos apresentam evidência comprovada no aumento do apetite e do peso na caquexia neoplásica: os progestágenos e os corticoesteroides<sup>(6)</sup>. Entretanto, não estimulam a síntese proteica, um dos definidores da caquexia.

Os esteroides anabolizantes têm como uma das principais ações o estímulo à síntese proteica, principalmente na musculatura estriada esquelética<sup>(7)</sup>. São drogas utilizadas na medicina para o tratamento de diversas condições como: hipogonadismo, caquexia associada ao vírus da



imunodeficiência adquirida (HIV), na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e em algumas síndromes caquéticas<sup>(8)</sup>.

Apesar da sua indicação em outras síndromes de caquexia, os dados da literatura ainda são insuficientes para indicar o uso dos anabolizantes como rotina no tratamento da caquexia neoplásica<sup>(9)</sup>.

A terapia multimodal com associação medicamentosa, com intuito de melhorar os sintomas da caquexia, parece ser um caminho promissor<sup>(10)</sup>. Com o aumento do apetite e do peso induzido pelo corticoide, a associação do anabolizante teria o benefício de aumentar a massa muscular nos pacientes oncológicos desnutridos.

O objetivo deste estudo é comparar se há melhora dos parâmetros nutricionais e da qualidade de vida com o uso do anabolizante associados ao corticosteroide em relação ao uso isolado deste.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Câncer e desnutrição

O câncer representa a segunda causa de mortalidade mundial, sendo superado apenas pelas doenças cardiovasculares. Em 2015, foram estimados 15,2 milhões de casos novos de câncer no mundo e o aumento da sua incidência é esperado nos próximos anos. A previsão para 2030 é de que serão necessários 45 milhões de procedimentos cirúrgicos para o tratamento das neoplasias<sup>(11)</sup>. Para o ano de 2017, foram estimados 1.373.500 óbitos por câncer na União Europeia. Há previsão de redução das taxas de mortalidade em ambos os sexos: 8,2% entre os homens e 3,6% entre as mulheres. Entretanto, para alguns tipos de tumores, como o do pâncreas, a taxa de mortalidade não tem previsão de declínio. Apesar da redução da mortalidade, a incidência global não tem previsão de redução proporcional, o que indica, em parte, que a redução da mortalidade é decorrente da melhora do tratamento<sup>(12)</sup>. No Brasil, sem considerar os casos de câncer de pele não-melanoma, em 2016 foram estimados 419 mil casos novos de câncer: 214 mil para o sexo masculino e 205 mil para sexo feminino<sup>(13)</sup>.

A desnutrição, além de ser decorrente do próprio tumor, pode ser devida aos efeitos colaterais do tratamento oncológico. Dentre eles, destacam-se a anorexia, a mucosite, as náuseas e os vômitos, a disgeusia e a diarreia. Estes sintomas, isolados ou em conjunto, deterioram ainda mais o estado nutricional do paciente<sup>(1,2)</sup>. A presença de um tumor gastrointestinal é um fator preditivo isolado de desnutrição, assim como a doença metastática.

Em uma série recente com 2.197 pacientes oncológicos, a incidência global de desnutrição foi de 39%, enquanto nos portadores de tumor de pâncreas foi de 54%, e nos portadores de tumor gastrointestinal alto foi de 53%<sup>(14)</sup>. No Brasil, a incidência de desnutrição nos pacientes oncológicos é de 66,4%<sup>(15)</sup>. Nos portadores de tumores gastrointestinais e pancreáticos, esse valor pode alcançar até 80% e é um fator de risco de maior morbidade e mortalidade operatória<sup>(16,17)</sup>. A perda de peso é um fator de risco independente para mortalidade nos pacientes oncológicos. Quando superior a 5%, não intencional nos seis meses antecedentes ao diagnóstico, é um marcador de pior prognóstico. Em uma análise com 11.000 pacientes portadores de câncer avançado, a perda de peso e o índice de massa corpórea (IMC) foram fatores que impactaram na sobrevida global. Pacientes com IMC abaixo de 20Kg/m<sup>2</sup> e mais de 6% de perda do peso corporal apresentaram menor sobrevida<sup>(18)</sup>. Em uma das maiores séries históricas com mais de três mil pacientes submetidos a tratamento com quimioterapia, aqueles que perderam mais de 5% do peso corporal tiveram maior incidência de mortalidade precoce<sup>(19)</sup>.

## **2.2 Caquexia neoplásica**

A definição de caquexia difere entre os autores e sofreu modificações com a evolução do entendimento da fisiopatologia. Etimologicamente, a palavra caquexia deriva do grego “*kakos*” e “*hexis*”, e significa “má condição”. Nas últimas três décadas, várias definições foram propostas, mas há consenso em dois fatores fisiopatológicos: a perda de peso, decorrente da perda de massa magra, associada ou não à perda de gordura e à inflamação<sup>(20-23)</sup>. A conferência mundial de consenso em caquexia a definiu

como:

(...) uma síndrome metabólica associada a uma doença de base, caracterizada pela perda de peso decorrente da perda de massa magra, associada ou não à perda de gordura. A característica clínica mais proeminente é a perda de peso nos adultos e o déficit de crescimento na criança. Anorexia, inflamação, resistência à insulina e proteólise são frequentemente associados à caquexia. Deve ser diferenciada da perda de massa decorrente da idade, depressão, hipertireoidismo, síndromes disabsortivas e inanição<sup>(22)</sup>.

Os sintomas mais comuns desta síndrome são: anorexia ou redução da ingestão alimentar, diminuição da força muscular e fadiga. A definição específica para a caquexia no câncer é a perda de peso não intencional nos últimos seis meses, maior ou igual a 5%, ou perda de 2% em indivíduos com depleção prévia (IMC abaixo de 20 kg/m<sup>2</sup> ou sarcopenia). Esta classificação ainda diferencia a pré-caquexia, quando a perda de peso é inferior a 5%, mas já são encontradas alterações metabólicas e a anorexia já está presente. Quando o catabolismo não é mais responsivo à terapia anti-neoplásica, há baixo escore de desempenho, a caquexia passa a ser definida como refratária e a expectativa de vida pode ser inferior a três meses<sup>(4)</sup>. Sua incidência varia conforme o tipo tumoral, atingindo 50% dos portadores de câncer do pulmão, próstata e cólon, 40% das portadoras de câncer de mama e até 80% dos portadores de tumores do trato digestivo alto e pâncreas<sup>(24)</sup>. Alguns tumores, como o de pâncreas, apresentam evolução mais rápida para

a caquexia<sup>(17)</sup>.

Esta síndrome apresenta impacto negativo na qualidade de vida e está relacionada a maiores taxas de complicações durante o tratamento oncológico e à menor sobrevida<sup>(5)</sup>. A caquexia neoplásica é complexa e várias estratégias diferentes são utilizadas para a recuperação do peso, melhora da capacidade física, bem estar e qualidade de vida individual<sup>(5,25)</sup>. Muitos pacientes são sub-diagnosticados e não são tratados de maneira adequada<sup>(26)</sup>. A caquexia neoplásica é complexa, multifatorial, e não há consenso no seu tratamento<sup>(20)</sup>.

Nas últimas duas décadas surgiram estudos voltados ao entendimento da fisiopatologia das alterações metabólicas e corporais associadas à caquexia. A ativação de citocinas e de fatores produzidos pelo próprio tumor são as características mais estudadas. Um dos alvos destas substâncias são os genes da musculatura esquelética<sup>(27)</sup>. Algumas citocinas pró-inflamatórias têm a capacidade de elevar o gasto energético basal e induzir à caquexia. As principais são: a interleucina-6 (IL-6), o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e o interferon- gama (INF-gama)<sup>(6,28)</sup>.

O TNF-alfa está envolvido com a proteólise e a inibição da síntese proteica<sup>(21)</sup>. Níveis de IL-6 são significativamente maiores em pacientes oncológicos caquéticos quando comparados aos não caquéticos<sup>(29)</sup>. A IL-6 promove o crescimento de células tumorais pancreáticas e está envolvida no mecanismo de metástase destes tumores. A inibição da IL-6 mostrou redução do crescimento tumoral e do mecanismo de metástase<sup>(30)</sup>. Em uma série de modelos experimentais, a administração parenteral de citocina induziu à caquexia, ao aumento da lipólise e à quebra de proteína muscular<sup>(31)</sup>.

Inibidores da IL-6 retardaram o crescimento celular e a expressão do marcador de atividade celular tumoral Ki-67 em modelo animal de câncer esofágico induzido<sup>(32)</sup>.

A proteína C reativa (PCR) também é um marcador inflamatório e está associada à maior perda de peso. Em estudo com 87 pacientes portadores de tumor do pulmão, os pacientes que apresentavam a maior perda de peso tinham níveis mais elevados deste marcador, sendo frequentemente utilizado como um parâmetro adjuvante do estado nutricional do paciente<sup>(33)</sup>. Em pacientes oncológicos em fase terminal, níveis elevados de PCR (acima de 10 ng/dL) estão associados diretamente à perda de massa muscular. O valor é progressivamente maior no final da vida, quando 70% dos pacientes sob tratamento paliativo apresentam elevação da PCR<sup>(34)</sup>. Em uma recente série com 78 portadores de câncer colorretal, houve aumento clinicamente significativo de PCR, IL-6 e TNF-alfa quando comparados aos não portadores de neoplasia. A incidência de desnutrição nesta série foi maior do que 50%<sup>(35)</sup>.

O sistema musculoesquelético é responsável por mais de 40% do peso corporal e é afetado pela caquexia. Entretanto, vários estudos evidenciaram que não apenas este sistema, mas vários outros têm sua fisiopatologia alterada, seja por ação direta dos produtos tumorais, seja pela ação de neurotransmissores, enzimas e citocinas inflamatórias. Como vários órgãos são afetados pela caquexia, esta pode ser considerada como uma síndrome multi-órgão<sup>(21)</sup>. No sistema nervoso central, há alterações nos neurotransmissores que podem levar à alterações da percepção dos

alimentos, principalmente por mudanças no paladar e no olfato, contribuindo para a baixa ingestão alimentar<sup>(36)</sup>. A resposta inflamatória ativa as vias anorexígenas e inibe as vias orexígenas, devido à redução dos níveis do neuropeptídeo-Y (NPY) e subsequente perda do apetite<sup>(37)</sup>.

O intestino é outro órgão afetado pela caquexia. Em um modelo experimental de leucemia, houve diminuição da microbiota intestinal decorrente da presença das células tumorais<sup>(38)</sup>. O metabolismo hepático também sofre modificações pela neoplasia: há um aumento do fluxo de aminoácidos decorrentes da proteólise muscular, aumentando a gliconeogênese e principalmente a síntese de proteínas de fase aguda. Estas proteínas, especialmente a PCR, são marcadores de prognóstico importantes em oncologia<sup>(39,40)</sup>. Como há maior produção de proteínas de fase aguda, há diminuição da síntese de albumina<sup>(21)</sup>. No coração, há alterações secundárias à caquexia, como modificação da composição das proteínas contráteis do miocárdio, podendo levar à fibrose miocárdica<sup>(41)</sup>. Em um estudo animal, foi constatado que há aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio, resultando em maior gasto energético basal, contribuindo para a piora da caquexia<sup>(42)</sup>.

Pacientes portadores de câncer apresentam níveis baixos de testosterona com hipogonadismo clínico em mais de 60% dos pacientes. Nestes casos a qualidade de vida é pior quando comparada à dos pacientes com câncer com níveis normais de testosterona<sup>(43)</sup>. Portadores de câncer com caquexia apresentaram níveis de testosterona abaixo do normal, significativamente diferente de portadores de neoplasia não caquéticos<sup>(21)</sup>.

### 2.3 Tratamento da caquexia neoplásica

Os esteroides anabolizantes são indicados no tratamento de algumas síndromes de caquexia<sup>(8)</sup>. A testosterona é responsável pelo desenvolvimento e manutenção das características sexuais secundárias e da libido, sensação de bem-estar, manutenção da massa magra e da densidade óssea<sup>(44)</sup>. A utilização dos anabolizantes esteroides (testosterona, dihidrotestosterona e androstenediona) tem como objetivo o estímulo da síntese proteica, especialmente na musculatura estriada esquelética, ao estimular positivamente os receptores de androgênio nas células precursoras mesenquimais<sup>(7)</sup>. Um dos análogos da testosterona mais utilizado é o decanoato de nandrolona, que apresenta efeitos anabólicos e androgênicos. Age estimulando a biossíntese da testosterona por regulação proteica nas células de Leydig. O efeito de nandrolona é dose dependente<sup>(45)</sup>. O pico sérico após a administração de nandrolona, pela via intramuscular, ocorre em 72 horas e o tempo de meia-vida varia entre 7 e 12 dias<sup>(46)</sup>. A nandrolona é eficaz em aumentar o peso corporal, a massa magra e a força muscular dos portadores em doenças crônicas como DPOC, HIV e com insuficiência renal em hemodiálise<sup>(47-50)</sup>. Em um grupo de mulheres portadoras do vírus HIV, o uso de nandrolona proporcionou ganho de massa magra e de peso global superior ao placebo, sem evidências de hepatotoxicidade<sup>(51)</sup>. Entre os efeitos colaterais comprovados com o uso de esteroides anabolizantes, há diminuição dos níveis do colesterol HDL e aumento dos níveis do colesterol LDL<sup>(50)</sup>. Em um estudo de revisão, a terapia de reposição de testosterona não afetou a função cardíaca mensurada por ecocardiograma e também não afetou os níveis da pressão arterial sistólica e diastólica<sup>(52)</sup>. Entre os efeitos



colaterais mais comuns, destacam-se o hipogonadismo e a diminuição da espermatogênese<sup>(53)</sup>. O risco para hiperplasia prostática benigna (HPB) e câncer de próstata, outros efeitos temidos, não aumentaram em indivíduos com hipogonadismo. Entretanto, não há estudos suficientes em indivíduos saudáveis com dados conflitantes na literatura. A maioria dos autores concorda que há aumento da chance de câncer de próstata com o uso dos esteroides anabolizantes<sup>(54)</sup>. A reposição de testosterona no paciente oncológico tem por objetivo reduzir os níveis e os efeitos das citocinas inflamatórias. Em um grupo de pacientes com hipogonadismo, a reposição de testosterona mostrou redução dos níveis das interleucinas inflamatórias, incluindo a IL-6<sup>(55)</sup>.

O tratamento da caquexia neoplásica visa manter, melhorar ou atenuar os transtornos metabólicos, a massa magra, a performance física, reduzir as interrupções do tratamento oncológico e melhorar a qualidade de vida. O objetivo da terapia medicamentosa é o aumento do apetite, a diminuição do hipermetabolismo e o ganho de massa magra. A medicação ideal seria a que promovesse o aumento do apetite, do peso corporal, sem retenção de líquido e que não interferisse no tratamento e no tumor. Nenhuma classe de medicamento atende a todas estas características. Apenas os progestágenos e os corticosteroides apresentam evidência de ganho de peso no paciente portador de câncer<sup>(6)</sup>.

O acetato de megestrol é um agente progestacional, utilizado com o objetivo de melhorar o apetite e, conseqüentemente, oferecer ganho de peso ao paciente. É um dos medicamentos mais utilizados no tratamento da caquexia<sup>(10)</sup>. Há evidência do aumento do apetite e do peso corporal quando

comprado ao placebo. Entretanto, o ganho de peso pode ser decorrente do acúmulo de água e gordura, e não de massa muscular. O acetato de megestrol é superior a outros agentes progestacionais no aumento do apetite e também com menor incidência de efeitos colaterais. Um risco durante o tratamento é a ocorrência de trombose venosa profunda. A dose mais comumente utilizada é de 400mg ao dia, na forma de comprimido<sup>(56)</sup>.

Os corticoesteroides são a outra classe medicamentosa bastante utilizada no tratamento das fases avançadas do câncer. Apresentam potente ação anti-inflamatória e seu uso se justificaria para a regulação das citocinas ativadas no processo de caquexia neoplásica, embora sejam necessários mais estudos que comprovem efetivamente este mecanismo<sup>(57)</sup>. Quando utilizados em períodos curto de tempo auxiliam no tratamento dos sintomas da anorexia. A utilização de dexametasona pelo período de 14 dias mostrou melhora do apetite e da fadiga quando comparado ao placebo<sup>(58)</sup>. Alguns corticoesteroides, como a metilprednisolona, foram estudados em pacientes oncológicos, mas a dexametasona é a que apresenta menor efeito mineralocorticoide e, com isso, menor incidência de efeitos colaterais, como miopatia, candidíase, edema, depressão e ansiedade<sup>(59)</sup>. Em uma série randomizada, duplo-cega, o uso de quatro miligramas de dexametasona diária pelo período de 15 dias foi superior ao placebo no controle dos sintomas da fadiga associada ao câncer, aferido por questionário de qualidade de vida. Também foi superior no controle dos sintomas de anorexia. É aventado que os corticoesteroides tenham ação por reduzir os efeitos secundários das citocinas, melhorando o humor do paciente e com isso a qualidade de vida<sup>(58)</sup>. Quando comparados aos análogos da

progesterona (megestrol), os corticoesteroides tem eficácia semelhante no estímulo do apetite e no ganho de peso<sup>(56)</sup>.

Os análogos da testosterona são drogas com resultados conflitantes com o objetivo de ganho de massa muscular no paciente oncológico. Como os progestágenos e os corticoesteroides aumentam o apetite e o peso, mas não interferem na massa muscular, o uso dos esteroides seria com esta finalidade. Os moduladores seletivos dos receptores de androgênios, como o Enobosarm, mostraram-se efetivos no ganho de massa magra e na força muscular em pacientes portadores de câncer e caquexia em estudos de fase III. O efeito adverso relatado foi a diminuição dos níveis de colesterol HDL, mas que provavelmente não causariam repercussões futuras nestes pacientes pelo tempo limitado de sobrevivência<sup>(60)</sup>.

#### **2.4 Qualidade de vida do paciente com câncer**

Atualmente em oncologia os resultados objetivos, como a redução do tamanho tumoral, não são mais avaliados de maneira isolada, pois mesmo quando há sucesso no tratamento pode haver morbidade física e psicológica a longo prazo. Os resultados da qualidade de vida têm sido cada vez mais avaliados em conjunto com a resposta objetiva induzida pelo tratamento<sup>(61)</sup>. A qualidade de vida é diretamente influenciada pelo controle dos sintomas, da ansiedade e da depressão<sup>(62)</sup>. Quando há controle dos sintomas da neoplasia, mesmo que de forma paliativa, há melhora nos escores dos questionários de qualidade de vida<sup>(63)</sup>. Estes questionários, específicos para cada neoplasia ou gerais, trazem informações sobre os aspectos físicos, psicossociais, emocionais e espirituais do ponto de vista do paciente. São

uma ferramenta para aferir cada um destes aspectos e podem ser reaplicados no decorrer do tratamento para avaliar melhora sintomática<sup>(64)</sup>.

A introdução de cuidados suportivos de forma precoce nos pacientes com câncer avançado resulta em maior controle dos sintomas e na melhora da qualidade de vida. É recomendação atual da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) que os cuidados paliativos sejam introduzidos de forma precoce nos pacientes, em conjunto com o tratamento sistêmico oncológico nos pacientes com câncer avançado<sup>(62)</sup>. A prática de encaminhar pacientes para cuidados suportivos nas fases terminais do câncer é mais comum, situação clínica na qual há maior incidência de sintomas, alteração do *performance status* e baixa sobrevida<sup>(65)</sup>.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo principal**

Comparar o desempenho do anabolizante nandrolona associado à dexametasona no controle dos sintomas e dos sinais da caquexia ao uso isolado deste corticoide, em portadores de tumor do trato gastrointestinal alto, hepato-biliar e pancreático, em tratamento paliativo no período de 30 dias.

#### **3.2 Objetivos específicos**

Comparar os valores no início e no final do período do estudo dos seguintes dados:

- massa livre de gordura (MLG), massa gorda (MG), porcentagem de água, resistência (R), reactância (Xc) e ângulo de fase (AF), aferidos por bioimpedância elétrica (BIA);
- pontuação do questionário de qualidade de vida C-30 (QoL C-30) da *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), versão 3.0;
- exames laboratoriais: volume globular (VG), albumina, PCR e transferrina.

## **4. MÉTODO**

### **4.1 Aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa**

O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Erasto Gaertner / Liga Paranaense de Combate ao Câncer sob o registro CAAE número 50953415.5.0000.0098, segundo resolução do Conselho Nacional de Saúde número 466 de 2012 (APÊNDICE I). Foi registrado no *site Clinical Trials* sob o número NCT03263 520<sup>(66)</sup>(APÊNDICE II).

### **4.2 Delimitação do estudo**

Estudo clínico longitudinal, prospectivo, randomizado e aberto. O delineamento do estudo seguiu os critérios do CONSORT – *Transparent Reporting of Trials*, com versão em português autorizada para utilização<sup>(67)</sup>.

### **4.3 Amostra**

Todos os pacientes foram oriundos do ambulatório de cirurgia abdominal e do ambulatório de cuidados paliativos do Hospital Erasto Gaertner, centro de tratamento oncológico no município de Curitiba.

O cálculo amostral utilizado foi por amostragem de proporções, com intervalo de confiança de 95% e 2,5% de risco de erro, com população estimada de 58 pacientes. A amostra foi selecionada por amostragem não probabilística e de forma consecutiva no período de realização da pesquisa.

O período de realização da pesquisa foi de junho de 2016 a setembro de 2017, totalizando 15 meses.

### **4.4 Randomização**

Após identificados os candidatos ao estudo utilizando os critérios de inclusão e exclusão, os pacientes foram encaminhados para uma consulta

específica para admissão no estudo. Foi aplicado o termo livre de consentimento esclarecido (TLCE) (APÊNDICE III) e o paciente e/ou seu acompanhante o assinaram após a concordância com a participação no experimento. A randomização foi feita por sorteio eletrônico com a utilização do programa de computador (iGerar<sup>®</sup>), no qual os pacientes sorteados como número ímpar foram incluídos no grupo 1 e os de número par, no grupo 2.

Os grupos receberam as intervenções respectivas abaixo:

a) Grupo 1 (G1): os pacientes foram submetidos à aplicação do anabolizante decanoato de nandrolona, na dose de 50mg para o sexo masculino e 25mg para o sexo feminino, pela via intramuscular aplicada no quadrante súperolateral do glúteo direito pela mesma enfermeira, no primeiro e no décimo quinto dia após a randomização. Além do anabolizante, os pacientes fizeram o uso em domicílio de corticoesteroide (dexametasona), na dose de 4mg diariamente pela manhã, para ambos os sexos, por 30 dias;

b) Grupo 2 (G2): os pacientes fizeram o uso do corticoesteroide (dexametasona), na dose de 4mg, diariamente, pela manhã, por 30 dias.

#### **4.5 Critérios de inclusão**

Foram incluídos pacientes:

- maiores de 18 anos;
- portadores de tumor do trato gastrointestinal alto, hepato-biliar e pancreático em tratamento paliativo; e que não tivessem outros tumores de forma metacrônica ou sincrônica, exceto tumor de pele não melanoma;

- desnutridos moderados ou graves, conforme avaliação nutricional pela Avaliação Subjetiva Global, produzida pelo próprio paciente (ASG-PPP);
- classificados como caquéticos de acordo com os critérios de Fearon *et al*<sup>(4)</sup>;
- com índice de Karnofsky igual ou superior a 60%;
- com pontuação na escala de ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) maior ou igual a dois;
- com aceitação da dieta acima de 70% das necessidades calóricas ou a utilização da dieta enteral;
- que não estivessem em uso de estimulantes de apetite, agentes anabólicos e corticoesteroides no momento do estudo;
- que não fizessem uso de diurético;
- que não apresentassem insuficiência renal aguda ou crônica;
- que não usassem marcapasso, contra-indicação à realização da BIA<sup>(68)</sup>;
- em tratamento paliativo, sem receber quimio ou radioterapia no momento do estudo; e
- que aceitassem participar do estudo.

#### **4.6 Critérios de exclusão**

Foram excluídos os pacientes que:

- deixassem de receber a dexametasona via oral durante o estudo, por qualquer período;
- abandonassem o tratamento;



- não retornassem nas consultas de reavaliação nas datas agendadas;
- não compreendessem o QoL- C30;
- não viessem em jejum para a realização da BIA e exames laboratoriais; e
- apresentassem complicações com a utilização da nandrolona ou da dexametasona.

#### **4.7 Intervenção**

Os pacientes foram caracterizados de acordo com os seguintes dados: idade, sexo, diagnóstico topográfico da neoplasia, classificação do *performance status* de acordo com a escala de Karnofsky<sup>(69)</sup> e ECOG<sup>(70)</sup>, estágio clínico (7<sup>a</sup> edição da União Internacional de Combate ao Câncer – UICC)<sup>(71)</sup>, utilização de dieta enteral, classificação nutricional por meio da ASG-PPP, peso e IMC.

A classificação ASG-PPP foi feita pelo formulário próprio, dividido em duas partes: auto aplicativo na primeira, na qual o paciente responde a dados sobre o peso, ingestão alimentar, sintomas e qualidade de vida. Na segunda parte, preenchida neste estudo pela nutricionista, cega para a intervenção, foram avaliados o diagnóstico, os fatores de estresse metabólico e o exame físico. Cada item recebe uma pontuação e o somatório final indica qual o grau de intervenção nutricional. Pontuação superior a nove indica importante necessidade de controlar os sintomas e/ou verificar outra opção de intervenção nutricional, indicação da intervenção proposta neste estudo. A

avaliação pela ASG-PPP é traduzida e validada para a língua portuguesa<sup>(72,73)</sup> (ANEXO I).

A escala de *performance* de Karnofsky (QUADRO 1), utilizada para classificar os pacientes segundo seu desempenho, é amplamente utilizada em oncologia, de acordo com perda de aptidões ou deficiências funcionais do paciente. É pontuada de zero a 100 (cem) e, quanto menor a pontuação, pior a capacidade do indivíduo. A pontuação obtida pode ser um dos critérios para decidir introdução ou suspensão do tratamento oncológico<sup>(69)</sup>.

QUADRO 1. Escala de desempenho de Karnofsky.

Pontuação (%)	Definição
100%	Sem sinais e sem queixas, sem evidência de doença
90%	Mínimos sinais e sintomas, capaz de realizar suas atividades sem esforço
80%	Sinais e sintomas maiores, realiza suas atividades com esforço
70%	Cuida de si mesmo, não é capaz de trabalhar
60%	Requer assistência ocasional, consegue realizar a maioria das atividades
50%	Requer cuidados médicos frequentes e assistência considerável
40%	Necessita de cuidados médicos especiais
30%	Extremamente incapacitado, requer hospitalização
20%	Muito doente, necessita suporte
10%	Moribundo, morte iminente
0	Morte

Fonte: Karnofsky *et al*, 1949<sup>(69)</sup>.

Os pacientes também foram classificados de acordo com a escala de *performance* ECOG (QUADRO 2), que varia de zero até cinco e, ao contrário

da classificação de Karnofsky, quanto maior a pontuação, pior é o desempenho do paciente<sup>(70)</sup>.

QUADRO 2. Escala de Desempenho – ECOG.

Grau	Definição
0	Totalmente ativo, trabalhando, assintomático, sem restrições.
1	Ativo, com pequenas limitações clínicas. Não trabalha, porém realiza atividades domiciliares.
2	Deambula mais do que 50% do tempo. Capaz de desempenhar cuidados próprios.
3	Restrito ao leito por mais do que 50% do tempo. Capaz de cuidados mínimos consigo mesmo. Necessita ajuda a maior parte do tempo.
4	Completamente incapaz. Restrito ao leito por todo o tempo. Necessita ajuda para todas as atividades.
5	Morte

Fonte: Oken MM *et al*, 1982<sup>(70)</sup>.

O peso foi aferido com uma balança antropométrica da marca Filizola<sup>®</sup>. Durante a mensuração, os pacientes permaneceram descalços, com roupas leves e eretos, com o pescoço e cabeça no mesmo alinhamento do tronco e sem adornos na cabeça. Após a aferição do peso e da estatura foi calculado o IMC, a partir da fórmula: peso atual do paciente (em quilogramas) dividido pela altura (em metros) elevada ao quadrado<sup>(74)</sup>.

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso ( Kg)}}{\text{Altura x altura (m)}}$$

A avaliação da composição corpórea dos pacientes foi feita com a estimativa dos compartimentos de massa livre de gordura (MLG), massa corpórea gorda (MG) e água corpórea, resistência, reactância e ângulo de fase a partir da análise da BIA.

A BIA visa avaliar a composição corporal através da condutividade de uma corrente elétrica nos tecidos do corpo. A condutividade é mensurada por meio de quatro eletrodos posicionados dois nos pés, sendo um localizado em região distal e o segundo em região proximal e os outros dois nas mãos, um proximal e o outro distal, no lado direito do corpo. O exame é realizado com o paciente em decúbito dorsal, com os braços e pernas estendidos e afastados do tronco (FIGURA 1).



FIGURA 1. Método de realização da BIA.

Fonte: Consultório do Serviço de Nutrição e Dietética do Hospital Erasto Gaertner.

A BIA fundamenta-se no princípio de que os tecidos corporais oferecem diferentes oposições à passagem da corrente elétrica. Essa oposição, denominada impedância ( $Z$ ) apresenta dois vetores: resistência ( $R$ ) e reactância ( $X_c$ ). A massa livre de gordura, também denominada massa magra, possui menor resistência devido à grande quantidade de água e eletrólitos, apresentando maior condutância. Por outro lado, o tecido gorduroso, o osso e a pele constituem um meio de baixa condutividade,

apresentando elevada resistência. O vetor R mede a oposição ao fluxo da corrente elétrica através dos meios intra e extra-celulares do corpo, estando diretamente associado ao nível de hidratação desses meios. Já o vetor Xc afere a oposição ao fluxo da corrente causada pela capacitância gerada pela membrana celular<sup>(75)</sup>.

Os pacientes foram orientados a fazer jejum de quatro horas, abster-se de álcool por oito horas, não praticar atividade física por 12 horas e esvaziar da bexiga para realizar o teste<sup>(76)</sup>. O aparelho utilizado foi o Maltron BF-906®, que utiliza a frequência de 50Hz para a aferição (FIGURA 2).



FIGURA 2. Aparelho utilizado para aferição da BIA

Fonte: Serviço de Nutrição e Dietética do Hospital Erasto Gaertner

A equação utilizada para o cálculo de massa livre de gordura no corpo após o resultado da resistência e reactância produzida pelo aparelho de bioimpedância é a seguinte: Massa muscular esquelética (kg) =  $[(\text{altura}^2/\text{BIA-R} \times 0.401) + (\text{sexo} \times 3.825) + (\text{idade} \times - 0.071)] + 5.102$ , onde altura=cm;

BIA-resistência=ohms; sexo=1 para homens e 0 para mulheres e idade em anos.

A BIA também fornece o valor do ângulo de fase, calculado com a fórmula:

$$AF = [ Xc / R ] \times [ 180 / \pi ], \text{ onde } Xc \text{ é a reactância e } R, \text{ a resistência.}$$

O resultado é expresso em graus<sup>(77)</sup>. Os valores variam de zero a 90 graus e, em indivíduos saudáveis, podem variar de quatro a 15 graus<sup>(78)</sup>. A BIA foi realizada por um único investigador, treinado, em todos os pacientes.

Foram solicitados exames laboratoriais no momento da primeira consulta para avaliação nutricional e ao final do estudo. Foram eles: hemograma para avaliação do VG, albumina, PCR e transferrina. Os exames foram coletados no laboratório de análises clínicas do Hospital Erasto Gaertner no mesmo dia após a realização da BIA, com o paciente em jejum.

Os pacientes responderam ao questionário de qualidade de vida QoL C-30 da EORTC<sup>(79)</sup>. É um questionário multidimensional e auto aplicável, cujo objetivo é avaliar a qualidade de vida em pacientes oncológicos. Foi obtida permissão para a utilização do questionário e do manual de aplicabilidade por autorização eletrônica gratuita fornecida pela EORTC, que detêm os direitos autorais (APÊNDICE IV). Foi utilizada a versão na língua portuguesa, indicada pela EORTC (ANEXO II). O questionário é validado para a utilização no Brasil. É um questionário dividido em 3 escalas: saúde global, funcional e de sintomas, e cada escala pode ainda ser analisada em sub-escalas separadamente. A escala de saúde global é composta de duas questões (questões 29 e 30). Estas são graduadas de um a sete, na qual um

corresponde à classificação péssima e sete, à classificação ótima. Nessa escala, quanto maior a pontuação, melhor a qualidade de vida do paciente. A escala funcional engloba cinco fatores ou sub-escalas: físicos, emocional, cognitivo, funcional e social (questões de um a sete e 20 a 27). A escala de sintomas (questões de oito a 19 e 28) aborda oito questões ou sub-escalas: náuseas e vômitos, fadiga, dispneia, dor, distúrbios do sono, alteração do apetite, constipação e diarreia. As escalas funcional e de sintomas são graduadas de um a quatro (um - não, dois - um pouco, três - bastante e quatro - muito). Na escala funcional, antes de se multiplicar por 100, a escala é revertida (1- escala) para obter direção positiva. Assim, quanto maior a pontuação, melhor a qualidade de vida. Já a escala de sintomas, quanto maior a pontuação, pior a qualidade de vida do paciente. Os escores variam de zero a 100, expressos em porcentagem, e são calculados separadamente para cada escala. As fórmulas para o cálculo dos escores são mostradas no QUADRO 3. O valor de cada escala é obtido com a somatória de cada questão e dividindo-a pelo número de questões da respectiva escala. Subtrai-se um ponto e divide-se pelo valor da amplitude. A amplitude é a diferença entre a pontuação máxima e a mínima de cada questão. Em cada escala, se forem respondidas mais da metade das questões, é feita a média das questões respondidas na referida escala, utilizando a fórmula prevista. No caso de mais da metade das questões não serem respondidas, utiliza-se para cálculo métodos de imputação.

QUADRO 3. Fórmulas de cálculo dos escores do QoL C-30.

Escala	Questões	Fórmulas	Valores das somas do escores		
			Mín.	Máx.	Amplitude
1.Saúde Global	29 e 30	$\{[(Q29 + Q30)/2] - 1\} / 6 \times 100$	1	7	6
2. Funcional	1 a 7; 20 a 27	$\{1 - \{[(Q1+Q2....+Q27)/15] - 1\} / 3\} \times 100$	1	4	3
3. Sintomas	8 a 19 e 28	$\{[(Q8+Q9...+Q28)/13] - 1\} / 3 \times 100$	1	4	3

Fonte: manual da EORTC<sup>(79)</sup>, onde Q: questão

O primeiro retorno dos pacientes ocorreu em 15 dias. Os pacientes do G1 foram submetidos à nova aplicação do anabolizante, por via intramuscular. Foram investigadas complicações em ambos os grupos. Todos receberam, novamente, orientação quanto aos cuidados a serem seguidos para a realização da BIA no retorno ambulatorial. Foi avaliado se a ingestão da dexametasona foi realizada de maneira correta e diária em ambos os grupos. Caso algum paciente tivesse deixado de fazer o uso da medicação, seria excluído do estudo. Caso o paciente apresentasse complicação local da aplicação intramuscular da nandrolona, a segunda dose não seria aplicada e também seria excluído do estudo.

Após 30 dias do primeiro atendimento, os pacientes do G1 e G2 retornaram à consulta e foram submetidos aos mesmos procedimentos realizados na primeira consulta: aferição do peso, realização da BIA, aplicação do questionário QoL C-30 e realização dos exames laboratoriais.



Nesta data foram orientados a suspender o uso do corticoide. Novamente foi investigado se algum paciente suspendeu a utilização da dexametasona antes do término do estudo.

Todos os dados foram registrados em ficha de coleta específica (APÊNDICE V) e exportados para base de dados do Microsoft Office Excel® para Mac (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, Estados Unidos, 2016).

#### **4.8 Análise estatística**

Foi realizada a descrição das frequências absoluta e relativa dos resultados obtidos. Os dados que foram classificados em quantitativos/categóricos (sexo, estadiamento e a presença de dieta enteral), foram submetidos à análise pelo teste de qui-quadrado. Para as variáveis de classificação do ECOG e nutricional pela ASG-PPP foi utilizado o teste exato de Fisher.

Os dados contínuos de distribuição normal foram expressos em média  $\pm$  desvio padrão (DP). Para as variáveis de idade, *status performance* por Karnofsky, peso, IMC, escores do QLQ-C30, valores absolutos da BIA, valores do VG, albumina, PCR e transferrina foi utilizado o teste de Mann-Whitney.

Cada grupo teve as variáveis modificáveis pela intervenção aferidas à admissão no estudo e ao completar 30 dias da intervenção. Para a comparação dos valores na admissão e ao término da intervenção em cada grupo individualmente, foi utilizado o teste de Wilcoxon.

Para a comparação entre os valores iniciais e finais das variáveis potencialmente modificáveis pela intervenção no intervalo dos 30 dia entre os grupos foi utilizado o teste de Mann-Whitney. As variáveis comparadas foram: peso, IMC, QLQ-C30, valores de BIA e exames laboratoriais.

As análises estatísticas foram realizadas com programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences*® (SPSS), versão 19.0 para Windows (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). A significância estatística considerada foi de 5% ( $p < 0,05$ ), com intervalo de confiança de 95%.

#### **4.9 Financiamento**

O presente estudo foi financiado pelos próprios autores.

## 5. RESULTADOS

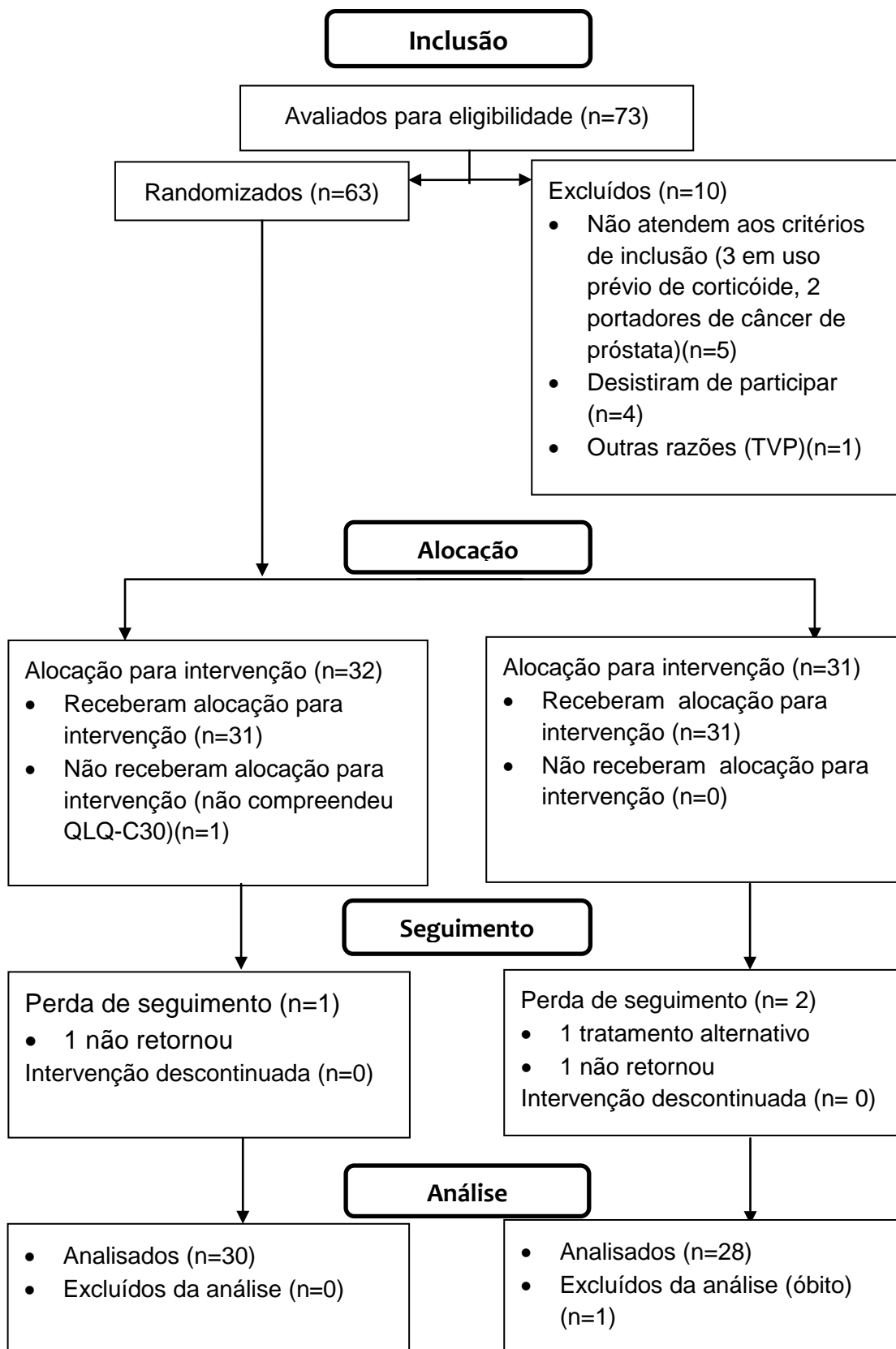
Setenta e três pacientes foram elegíveis ao estudo e encaminhados para a consulta de admissão. Quatro recusaram a participação no estudo e seis pacientes não atendiam aos critérios de inclusão, sendo randomizados 63 pacientes. Dos 32 pacientes alocados no grupo 1, um paciente não recebeu alocação para a intervenção por não compreender o QoL C-30. No seguimento, houve uma perda de acompanhamento no grupo 1, pelo não retorno do paciente à consulta no 15<sup>o</sup> dia. No grupo 2 houve dois casos de abandono do tratamento.

No grupo 1 foram analisados 30 casos. Dos 29 casos em seguimento no grupo 2, foram analisados 28 casos por ter ocorrido um óbito neste grupo durante o estudo. No total, foram analisados 58 pacientes, conforme o fluxograma da alocação e randomização que seguiu o modelo CONSORT 2010 (FIGURA 3).

A amostra foi constituída de 22 pacientes de sexo masculino e oito do sexo feminino no grupo 1 e 21 do sexo masculino e sete do sexo feminino no grupo 2. A média de idade foi de 64 anos no grupo 1 (desvio padrão de  $\pm 7,4$ ) e 62,9 anos no grupo 2 (desvio padrão de  $\pm 8,9$ ). O diagnóstico mais frequente foi o carcinoma espino-celular esofágico, correspondendo a 22 casos no grupo 1 (73%) e a 20 casos no grupo 2 (71,5%), seguido pelo adenocarcinoma do pâncreas, com quatro casos no grupo 1 (13%) e cinco casos (17,8%) no grupo 2. O estágio clínico mais encontrado foi o IV, totalizando 37 casos (63,7% da amostra) e o restantes dos pacientes apresentavam estágio clínico III (36,3%). A maioria dos pacientes estavam

em uso de dieta enteral por jejunostomia em ambos os grupos, sendo que 20 pacientes no grupo 1 utilizavam a via enteral à randomização, enquanto que no grupo 2, 19 dos pacientes utilizavam esta via alimentar.

FIGURA 3. Fluxograma CONSORT 2010<sup>(67)</sup>



As características das variáveis não modificáveis durante o estudo dos pacientes estão no QUADRO 4. Já as características variáveis estão no QUADRO 5. Não houve diferenças significantes entre os grupos, com os dados evidenciando a equivalência entre eles.

QUADRO 4. Comparação das variáveis não modificáveis entre os grupos 1 e 2

Variável	Subdivisão	Grupo 1	Grupo 2	Valor do $p$
<b>Idade (anos)</b>		64,06	62,96	0,88
<b>Sexo</b>	Masculino (n)	22 (73%)	21 (75%)	0,88
	Feminino (n)	8 (27%)	7 (25%)	
<b>Tumor primário</b>	Esôfago (n)	22 (73%)	20(71,5%)	0,99
	Estômago (n)	4 (13,5%)	3 (11%)	
	Pâncreas (n)	4 (13,5%)	5 (17,5%)	
<b>Estadio clinico</b>	III (n)	10 (33,5%)	11(39,3%)	0,63
	IV (n)	20(66,5%)	17 (60,7%)	
<b>ECOG</b>	1(n)	3 (10%)	2 (8%)	0,99
	2(n)	27 (90%)	26 (92%)	
<b>Karnofsky</b>	80 (n)	3 (10%)	2 (7%)	0,95
	70(n)	18 (60%)	17 (61%)	
	60 (n)	9 (30%)	9 (32%)	
<b>ASG-PPP</b>	B (n)	4 (13,5%)	5 (18%)	0,72
	C (n)	26 (86,5%)	23 (82%)	
<b>Dieta enteral</b>	Sim (n)	20 (66,5%)	19 (68%)	0,92
	Não (n)	10 (33,5%)	9 (32%)	

Fonte: Dados do autor, onde (n): frequência em número absoluto; ECOG: classificação do status performance ; ASG-PPP: avaliação subjetiva global produzida pelo próprio paciente; B: moderadamente desnutrido; C: gravemente desnutrido.

QUADRO 5 Comparação das características modificáveis entre os grupos 1 e 2

Variável	Subdivisão	Grupo 1	Grupo 2	Valor do p
Peso (Kg)	-	57,24	59,32	0,51
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	-	21,3	22	0,79
BIA	MLG (Kg)	35,9	33,8	0,26
	AF ( graus)	5,7	5,92	0,96
QLQ-C30	Global (%)	39,08	42,8	0,36
	Funcional (%)	50,28	53,07	0,61
	Sintomas (%)	42,7	42,39	0,79
VG (%)	-	34,54	35,02	0,83
Albumina (g/dl)	-	3,37	3,38	0,69
PCR (mg/ dl)	-	3,63	4,79	0,11

Fonte: dados do autor, onde: Kg: quilograma; IMC: índice de massa corpórea, expresso em Kg/m<sup>2</sup>; BIA: bioimpedância elétrica; MLG: massa livre de gordura ,expressa em quilogramas; AF: ângulo de fase expresso em graus; QLQ-C30: questionário de qualidade de vida EOTC C-30, versão 3.0; VG: volume globular ,expresso em porcentagem; g/dl: grama por decilitro; PCR: proteína C reativa, expressa em miligrama por decilitro.

Os grupos foram comparados em relação às variáveis potencialmente modificáveis. No QUADRO 6 estão os valores de peso e IMC aferidos comparados em ambos os grupos, sem evidência de ganho de peso do grupo do estudo sobre o grupo controle.

QUADRO 6. Comparação do peso e do IMC

Variável	Momento da aferição	Grupo 1	Grupo 2	Mann Whitney U	Valor do p
Peso (kg)	Inicial	57,24	59,32	378	0,51
	Final	57,27	58,78	390	0,64
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Inicial	21,39	22	402	0,77
	Final	21,46	21,55	395	0,69

Fonte: Dados do autor, onde IMC e valores de peso expressos em média.

Não houve diferença significativa do grupo de estudo sobre o grupo controle em relação aos valores de qualidade de vida, conforme demonstrado no QUADRO 7.

QUADRO 7. Comparação dos escores do QoL C-30

Variável	Momento da aferição	Grupo 1	Grupo 2	Mann Whitney U	Valor do p
<b>QoL C-30 Global</b>	Inicial	39,08	42,82	364	0,36
	Final	59,70	58,92	401,5	0,76
<b>QoL C-30 Funcional</b>	Inicial	50,28	53,07	387,5	0,61
	Final	63,68	63,64	407	0,83
<b>QoL C-30 Sintomas</b>	Inicial	42,73	42,39	403,5	0,79
	Final	29,25	30,20	403,5	0,79

Fonte: Dados do autor, onde QoL C-30: questionário de qualidade de vida, expresso em %.

Em relação à composição corporal também não houve diferença significativa nos valores aferidos entres os grupos conforme demonstrado no QUADRO 8.

QUADRO 8. Comparação dos valores da BIA

Variável	Momento da aferição	Grupo 1	Grupo 2	Mann Whitney U	Valor do p
<b>MLG</b>	Inicial	35,98	33,85	348	0,26
	Final	35,96	33,97	347	0,25
<b>MG</b>	Inicial	25,27	26,52	404	0,80
	Final	24,73	25,71	405	0,81
<b>Água Corporal</b>	Inicial	37,61	30,64	298,5	0,05
	Final	37,54	32,38	316	0,10
<b>Resistência</b>	Inicial	558,7	537,9	392	0,66
	Final	507,7	501,4	399	0,74
<b>Reactância</b>	Inicial	50,90	46,97	365	0,39
	Final	46,49	48,37	399,5	0,74
<b>AF</b>	Inicial	5,70	5,92	417,5	0,96
	Final	5,02	5,26	410,5	0,88

Fonte: Dados do autor, onde MLG: massa livre de gordura; MG: massa gorda; Resistência e Reactância expressas em ohms; AF: ângulo de fase.

Também não foram encontradas diferenças entre os valores iniciais e finais dos exames laboratoriais em ambos os grupos (QUADRO 9):

QUADRO 9. Comparação dos valores dos exames laboratoriais

Variável	Momento da aferição	Grupo 1	Grupo 2	Mann Whitney U	Valor do p
VG	Inicial	34,54	35,03	406,5	0,26
	Final	35,21	35,35	415,5	0,25
Albumina	Inicial	3,37	3,38	395	0,80
	Final	3,40	3,32	395	0,81
PCR	Inicial	3,63	4,79	319,5	0,05
	Final	4,97	6,16	328,5	0,10
Transferrina	Inicial	216,63	196,25	323,5	0,66
	Final	219,80	204,93	330,5	0,74

Fonte: Dados do autor, onde VG: volume globular; PCR: proteína C reativa.

Em cada grupo as mesmas variáveis foram analisadas de forma independente entre o primeiro e o último dia (30<sup>o</sup>) da intervenção, sem comparar-se o grupo do estudo com o grupo controle. Os dados de comparação entre os valores iniciais e finais de cada grupo individual estão nos QUADROS: 10 (grupo 1) e 11 (grupo 2).

Em nenhum dos dois grupos houve diferença no peso do início da intervenção ao final do estudo, e consequentemente no IMC. Em ambos os grupos houve diferença nos escores de qualidade de vida do QoL C-30. O escore de qualidade global e funcional foram maiores ao final do estudo, evidenciando melhora dos escores em ambos os grupos. Houve decréscimo dos escores da escala de sintomas do QoL C-30 em ambos os grupos, também evidenciando melhora na qualidade de vida.



QUADRO 10. Comparação entre os dados iniciais e finais isolados do grupo 1

Grupo 1	Análise Descritiva		Teste de Wilcoxon	
	Variáveis	Média	Desvio Padrão	Estatística do Teste
Peso inicial	57,24	10,02	-,134 <sup>a</sup>	0,894
Peso final	57,27	9,15		
IMC inicial	21,39	3,86	-,464 <sup>a</sup>	0,643
IMC final	21,46	3,23		
C-30 Global inicial	39,08	15,27	-4,332 <sup>a</sup>	0,000
C-30 Global final	59,70	18,08		
C-30 Funcional inicial	50,28	14,98	-3,672 <sup>a</sup>	0,000
C-30 Funcional final	63,68	17,71		
C-30 Sintomas inicial	42,73	11,75	-3,865 <sup>b</sup>	0,000
C-30 Sintomas final	29,25	14,01		
BIA MM inicial	35,98	8,24	-,011 <sup>a</sup>	0,991
BIA MM final	35,96	7,72		
BIA MG inicial	25,27	8,91	-1,136 <sup>b</sup>	0,256
BIA MG final	24,73	7,60		
BIA água inicial	37,61	13,97	-1,307 <sup>a</sup>	0,191
BIA água final	37,54	11,54		
BIA resistência inicial	558,70	179,78	-2,953 <sup>b</sup>	0,003
BIA resistência final	507,70	162,85		
BIA reactância inicial	50,90	18,32	-,876 <sup>b</sup>	0,381
BIA reactância final	46,49	19,64		
BIA AF inicial	5,70	2,09	-1,700 <sup>b</sup>	0,089
BIA AF final	5,02	2,25		
VG inicial	34,54	5,65	-1,276 <sup>a</sup>	0,202
VG final	35,21	6,70		
Albumina inicial	3,37	0,49	-,230 <sup>a</sup>	0,818
Albumina final	3,40	0,55		
PCR inicial	3,63	2,47	-2,151 <sup>a</sup>	0,031
PCR final	4,97	4,03		
Transferrina inicial	216,63	57,47	-,926 <sup>a</sup>	0,355
Transferrina final	219,80	44,12		

Fonte: dados do autor; onde IMC: índice de massa corpórea; C30: questionário de qualidade de vida (global, funcional e sintomática); BIA: bioimpedância elétrica; MM: massa magra; MG: massa gorda; AF: ângulo de fase; VG: volume globular; PCR: proteína C reativa.

QUADRO 11. Comparação entre os dados iniciais e finais isolados do grupo 2.

Grupo 2	Análise Descritiva		Teste de Wilcoxon	
	Variáveis	Média	Desvio Padrão	Estatística do Teste
Peso inicial	59,32	10,29	-1,137 <sup>a</sup>	0,172
Peso final	58,78	10,45		
IMC inicial	22	3,65	-1,616 <sup>a</sup>	0,106
IMC final	21,55	3,41		
C-30 Global inicial	42,82	11,82	-3,755 <sup>a</sup>	0,000
C-30 Global final	58,92	17,56		
C-30 Funcional inicial	53,07	16,20	-2,572 <sup>a</sup>	0,010
C-30 Funcional final	63,64	21,37		
C-30 Sintomas inicial	42,39	15,02	-3,352 <sup>b</sup>	0,001
C-30 Sintomas final	30,20	20,74		
BIA MM inicial	33,85	9,79	-0,478 <sup>a</sup>	0,632
BIA MM final	33,97	9,94		
BIA MG inicial	26,52	9,88	-0,648 <sup>b</sup>	0,517
BIA MG final	25,71	7,57		
BIA água inicial	30,64	9,39	-2,450 <sup>a</sup>	0,014
BIA água final	32,38	8,51		
BIA resistência inicial	537,93	178,47	-2,274 <sup>b</sup>	0,023
BIA resistência final	501,46	182,61		
BIA reactância inicial	46,97	18,20	-0,397 <sup>b</sup>	0,692
BIA reactância final	48,37	21,59		
BIA AF inicial	5,92	2,59	-2,800 <sup>b</sup>	0,005
BIA AF final	5,26	2,55		
VG inicial	35,03	6,77	-1,070 <sup>a</sup>	0,285
VG final	35,35	7,19		
Albumina inicial	3,38	0,58	-1,193 <sup>a</sup>	0,233
Albumina final	3,32	0,51		
PCR inicial	4,79	2,66	-2,392 <sup>a</sup>	0,017
PCR final	6,16	3,66		
Transferrina inicial	196,25	53,44	-1,093 <sup>a</sup>	0,274
Transferrina final	204,93	51,89		

Fonte: dados do autor; onde IMC: índice de massa corpórea; C30: questionário de qualidade de vida (global, funcional e sintomática); BIA: bioimpedância elétrica; MM: massa magra; MG: massa gorda; AF: ângulo de fase; VG: volume globular; PCR: proteína C reativa

Em relação aos dados da BIA, em ambos os grupos houve diferença na resistência: grupo 1 ( $p=0,003$ ) e grupo 2 ( $p=0,023$ ). No grupo 2, onde foi utilizado apenas o corticoide, a porcentagem de água e o AF foram estatisticamente significantes no período estudado. A porcentagem de massa

livre de gordura e a massa gorda não tiveram diferença estatística evidenciada.

Em relação aos exames laboratoriais, não houve diferença nos valores de VG, albumina e transferrina. Os valores de PCR foram maiores em ambos os grupos ao final do estudo.

## 6. DISCUSSÃO

A desnutrição é altamente prevalente nos pacientes oncológicos portadores de tumores gastrointestinal alto e pancreático<sup>(16,17)</sup>. A perda de peso e o baixo IMC são fatores independentes de mortalidade precoce em pacientes com câncer avançado. Martin *et al* descreveram uma série com mais de 8.000 pacientes e evidenciaram que quanto maior o percentual de perda de peso, menor a sobrevida, independente do sítio primário<sup>(80)</sup>. A desnutrição não ocorre somente na fase aguda do câncer ou enquanto o tumor estiver ativo. Kim *et al* identificaram desnutrição em até 5 anos após tratamento cirúrgico curativo, em portadores de câncer gástrico, enfatizando que o tratamento oncológico contribui para a perda de peso e o decréscimo dos marcadores laboratoriais nutricionais, como albumina, proteínas totais e hemoglobina<sup>(81)</sup>. Mesmo em pacientes candidatos à cirurgia por câncer, a incidência de desnutrição nos portadores de câncer gastrointestinal pode ser identificada em até 85% dos casos<sup>(16)</sup>. Em nosso meio, Poziomyck *et al* relataram que esta incidência em pacientes portadores de câncer gástrico foi de 67%, utilizando a classificação pela ASG-PPP, a mesma utilizada neste estudo. Nesta série, incluíram somente pacientes com intuito curativo submetidos à gastrectomia, nos quais a incidência de desnutrição esperada é menor do que em pacientes paliativos<sup>(82)</sup>.

Em nosso estudo, a desnutrição foi um critério de inclusão e todos os pacientes foram considerados caquéticos de acordo com a definição de Fearon *et al*<sup>(4)</sup>. Os sintomas relacionados à desnutrição tendem a ser subestimados pela equipe médica e, assim, tratada de maneira

inadequada<sup>(14,26)</sup>. É de suma importância que os serviços que tratam de pacientes oncológicos utilizem ferramentas de rastreamento para o diagnóstico da desnutrição e plano terapêutico definido ao diagnosticá-la<sup>(83)</sup>.

Adotamos a ASG-PPP como método para a classificação do estado nutricional do paciente. Esta ferramenta, que foi adaptada e descrita pela primeira vez em 1994<sup>(72,84)</sup>, é a mais utilizada para a avaliação do estado nutricional do paciente oncológico<sup>(83)</sup>. Em um estudo de revisão, a ASG-PPP apresentou um valor preditivo positivo de 95% para o diagnóstico de desnutrição no paciente com câncer, enquanto que seu valor preditivo negativo foi de 93%. Ao comparar com outros métodos como a mini avaliação nutricional (MNA), foi superior para detectar a desnutrição, enfatizando que a ASG-PPP tem papel importante para quem se beneficia de terapia nutricional agressiva<sup>(85)</sup>. Ficou também demonstrado que os pacientes classificados como desnutridos pela ASG-PPP possuem maiores níveis séricos de TNF- $\alpha$  e IL-1<sup>(86)</sup>. Pacientes portadores de tumor gastrointestinal avaliados como desnutridos pela ASG-PPP tiveram maior incidência de internamento prolongado e readmissão hospitalar<sup>(83)</sup>. A ASG-PPP é um método que apresenta maior sensibilidade que especificidade para o diagnóstico de desnutrição, justificando seus maiores índices para este diagnóstico<sup>(87)</sup>. Entretanto, ao se tratar de pacientes oncológicos, são necessárias ferramentas com alta sensibilidade de desnutrição, pelo impacto que esta causa na sobrevida e na qualidade de vida. Por isso, este foi o método de escolha para a classificação nutricional em nosso estudo. Apesar de necessitar de um aplicador treinado, depender do entendimento do paciente para preenchimento da primeira parte e demandar mais tempo para o

atendimento clínico, apresenta maior sensibilidade do que outros escores de desnutrição<sup>(88)</sup>. Classificamos 84,4% dos pacientes como desnutridos graves (ASG-PPP C). Ao comparar com os dados de IMC, apenas 24,1 % dos pacientes estariam classificados abaixo do peso por este método, contrastando com a classificação da ASG-PPP. O IMC médio, ao final do estudo, foi de 21,5 Kg/m<sup>2</sup>. Por utilizar apenas o peso e altura, o IMC não diferencia a participação da massa gorda e da massa livre de gordura na composição do peso corporal<sup>(89)</sup>. Por ser de fácil aplicação, os valores de IMC são de valia na reavaliação seriada do paciente ao se constatar ganho ou perda de peso; entretanto, não se recomenda seu uso como método de classificação do estado nutricional como ferramenta exclusiva.

O grupo escolhido foi de portadores de tumor do esôfago, do estômago e do trato bilio-pancreático devido à taxas semelhantes de incidência de desnutrição e caquexia e níveis semelhantes de marcadores inflamatórios<sup>(17,24)</sup>. Os pacientes já tinham orientação nutricional prévia: nenhum paciente iniciou a orientação após iniciar o estudo, mas receberam reorientação nutricional nas consultas de admissão, no 15º dia da reavaliação e ao final do estudo, conforme rotina do serviço e necessidade individual.

Pela alta incidência de disfagia nos portadores de câncer do esôfago, 87% destes pacientes já faziam uso de jejunostomias. Estas são preferencialmente utilizadas em nosso serviço ao invés da gastrostomia, pois caso seja necessário procedimento cirúrgico para que o paciente volte a se alimentar via oral após o tratamento, a transposição do tubo gástrico é a via de escolha. Dos portadores de câncer pancreático, 66% tinham derivação interna (gastro-entero anastomose) realizadas em tentativas prévias de

ressecação do tumor, com o objetivo de garantir via alimentar. Em um paciente foi optado por jejunostomia por apresentar gastroparesia e 2 pacientes conseguiam ingerir mais de 70% das necessidades calóricas por via oral. Dos portadores de câncer do estômago, 5 casos (71%) tinham gastro-entero anastomose prévia e dois pacientes conseguiam atingir mais de 70% da meta calórica por via oral no momento do estudo. Todos os que ingeriam acima de 70% das necessidades faziam utilização de suplementação nutricional industrializada pois nenhum conseguia atingir a meta nutricional com dieta exclusiva.

A caquexia neoplásica pode ser decorrente da desnutrição não tratada adequadamente e, mais frequentemente, da própria evolução dos tumores sem possibilidade curativa, não podendo ser revertida com terapia nutricional convencional<sup>(3,4)</sup>, justificando a intervenção medicamentosa como objetivo principal do estudo. A terapia medicamentosa visa aumentar o apetite e a motilidade gastrointestinal, reduzir a inflamação sistêmica, aumentar a massa muscular e promover anabolismo. De acordo com a última recomendação da Sociedade Europeia de Nutrição e Metabolismo (ESPEN), a utilização do corticosteroide para o aumento do apetite tem alto nível de recomendação, desde que com duração limitada<sup>(6)</sup>. Por este motivo o grupo controle do estudo foi o de uso exclusivo de corticosteroide em dose baixa. Não foi utilizado um grupo controle sem nenhuma intervenção ou utilização de placebo porque todos os pacientes tiveram pontuação igual ou superior a nove pela classificação da ASG-PPP, que recomenda a indicação de algum tipo de intervenção para melhora sintomática dos pacientes. A rotina do serviço de cuidados paliativos é a utilização de estimuladores de apetite nos

pacientes que apresentam hiporexia ou anorexia. O acetato de megestrol é bastante utilizado em nosso serviço, mas por se tratar de análogo hormonal da progesterona, seu uso foi um critério de exclusão, já que o objetivo do estudo foi a utilização de outro análogo hormonal. De acordo com as mesmas diretrizes da ESPEN, os dados para a utilização de esteroides para o aumento da massa muscular nos pacientes oncológicos são insuficientes, com baixo grau de recomendação até a presente data. Devido à indefinição do sucesso terapêutico dos esteroides, realizamos a pesquisa com intuito de colaborar no tratamento da desnutrição nos pacientes oncológicos<sup>(6,9)</sup>.

O esteroide anabolizante nandrolona tem ação na musculatura estriada esquelética, promovendo a proliferação de mioblastos por ativação dos reguladores de crescimento, que agem no gene alvo *Wnt*, recém descoberto<sup>(90)</sup>. O objetivo da utilização dos esteroides anabolizantes é diminuir a proteólise e aumentar a síntese proteica, especialmente na musculatura estriada esquelética. Esta ação decorre da sua similaridade à testosterona e também é efetiva em reduzir o processo inflamatório crônico<sup>(7)</sup>. A depleção proteica muscular é um marcador da caquexia neoplásica, e causa impacto negativo na qualidade de vida, no desempenho funcional e na tolerância ao tratamento<sup>(6)</sup>. A escolha da nandrolona se deu por apresentar maior efeito miotrófico do que efeitos androgênicos, como hirsutismo, ginecomastia e aumento prostático. Enquanto a relação do efeito miotrófico sobre o efeito androgênico da testosterona é de 1:1, com a nandrolona essa razão é de 11:1<sup>(91,92)</sup>. A nandrolona apresenta baixo custo, tornando-a mais acessível aos pacientes. O custo estimado de duas doses mensais de nandrolona equivale entre 10 e 20% do custo do acetato de megestrol. Este



anabolizante se mostrou eficaz, em várias séries, para o aumento do peso corporal, da massa magra e da força muscular em portadores de doenças crônicas, como HIV, DPOC e insuficiência renal, doenças que apresentam como base fisiopatológica a inflamação crônica<sup>(47-51)</sup>. Em um grupo de portadores de DPOC, a utilização de 25mg de nandrolona semanal pelo período de seis semanas foi superior ao placebo em termos de melhora da capacidade de exercício pulmonar<sup>(93)</sup>. Para portadores de DPOC, a nandrolona é o esteroide de escolha, com doses entre 50 e 200mg semanais<sup>(94)</sup>. Em uma série de homens portadores do vírus HIV e perda de mais de 10% do peso corporal, a utilização de nandrolona, administrada quinzenalmente e associada ao megestrol, evidenciou ganho de força muscular e de massa livre de gordura<sup>(95)</sup>. Em uma metanálise, a reposição de testosterona em homens acima dos 60 anos evidenciou ganho de massa magra entre 1,6 e 6,2 Kg. Entretanto, neste grupo não havia portadores de câncer<sup>(96)</sup>.

Chlebowski *et al* publicaram uma das primeiras séries com a utilização de nandrolona em pacientes oncológicos. Portadores de câncer avançado pulmonar eram randomizados a receber junto à quimioterapia a nandrolona ou placebo. O grupo que recebeu o esteroide apresentou menor perda de peso em relação ao que recebeu o placebo (12 x 25%) e maior da sobrevida (5,5 x 8,2 meses)<sup>(97)</sup>. Del Fabbro *et al* estudaram a reposição de testosterona pelo período de quatro semanas em portadores de câncer com hipogonadismo, e evidenciaram melhora da fadiga e do desejo sexual, mas sem melhora da qualidade de vida, sugerindo que mais estudos devam ser feitos sobre a utilização de esteroides neste grupo de pacientes<sup>(98)</sup>. Lesser *et*

a/ randomizaram pacientes, em quimioterapia, para receber o esteroide anabolizante oxandrolona ou acetato de megestrol por 12 semanas. O uso do anabolizante mostrou tendência ao maior ganho de peso do que o megestrol, mas não significativa. Entretanto, após quatro semanas do término do estudo, o benefício do ganho de peso não foi mais evidenciado a favor do grupo que recebeu o anabolizante<sup>(99)</sup>. Em nosso estudo, a utilização da nandrolona quinzenal não evidenciou aumento do peso, que atribuímos ao catabolismo devido à neoplasia ativa e sem tratamento no momento da intervenção.

Uma outra razão para administrar esteroides anabolizantes nos pacientes com câncer é a prevalência de hipogonadismo, que ocorre entre 60 e 70% dos casos de caquexia neoplásica. Pacientes com hipogonadismo apresentam maiores níveis de interleucinas inflamatórias como a IL-6, maior incidência de depressão, hiporexia, fadiga e insônia. Além disso, apresentam menor tempo de sobrevivência<sup>(43,55,100)</sup>. Entretanto, a utilização de anabolizantes no hipogonadismo induzido pelo câncer necessita de mais estudos<sup>(98)</sup>.

A utilização da dosagem de 50mg de nandrolona nos homens e 25mg nas mulheres minimiza os efeitos colaterais da droga. O intervalo da reaplicação quinzenal neste estudo foi baseado na sua meia-vida, que é entre 7 e 12 dias<sup>(46)</sup>. Os efeitos colaterais associados ao uso dos esteroides anabolizantes são fatores limitantes ao seu uso, especialmente em doses mais elevadas. Entre os efeitos colaterais comprovados e com maior nível de evidência está a diminuição dos níveis de colesterol HDL e o aumento dos níveis de colesterol LDL<sup>(50)</sup>. A dose única de 150mg de decanoato de nandrolona aumentou significativamente o valor do colesterol total e da apoproteína B em adultos saudáveis, mas sem causar modificação do

colesterol HDL<sup>(101)</sup>. Dosagem abaixo de 100mg administradas semanalmente pelo período de 6 meses não cursam com alteração dos valores de colesterol total, colesterol HDL e colesterol LDL<sup>(102)</sup>. Devido ao período do presente estudo ser de 30 dias, o perfil lipídico dos pacientes não foi objeto de investigação por não sofrer alteração significativa no referido tempo. Wang *et al*, em um estudo de revisão, mostraram que a terapia de reposição de testosterona não afetou a função cardíaca mensurada por ecocardiograma e tampouco influenciou os níveis da pressão arterial sistólica e da diastólica<sup>(103)</sup>. A maior incidência de efeitos adversos relacionados aos esteroides é o seu abuso, principalmente no meio esportivo, para a melhora do desempenho físico e hipertrofia muscular. Em um estudo de revisão, entre 1975 e 2014, Frati *et al* encontraram 19 óbitos relacionados ao uso dos esteroides anabolizantes. Entre os 19 óbitos, o uso de nandrolona foi evidenciado em amostra sanguínea em apenas um paciente, e na urina em outros cinco. A amostra era de adultos jovens, com idade máxima de 34 anos e havia, quando identificável, uso de nandrolona acima de 200mg semanais por vários meses. Foi evidenciado que a maioria dos indivíduos utilizava a nandrolona associada a outros derivados de testosterona<sup>(104)</sup>.

Os anabolizantes também podem causar hipogonadismo induzido pelos esteroides, efeito adverso relacionado ao uso crônico da medicação. O uso exógeno da testosterona causa supressão no eixo hipotálamo-hipofisário, diminuindo os níveis do hormônio folículo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH). Clinicamente pode haver ginecomastia, atrofia testicular, fadiga, depressão, diminuição da libido e supressão da espermatogênese. Ocorre geralmente em pacientes que fazem uso abusivo de esteroides ou

com combinação deles. O uso de nandrolona relacionada a esta síndrome é próximo a 500mg por semana, dose dez vezes maior que a utilizada no presente estudo<sup>(105)</sup>.

Pelo fato de ser um análogo da testosterona e promover hiperplasia muscular, uma preocupação com o uso dos esteroides é seu potencial de induzir crescimento de células tumorais. Não há risco para hiperplasia prostática benigna (HPB) e câncer de próstata em indivíduos com hipogonadismo com a utilização de análogos da testosterona, mas não há estudos suficientes em indivíduos saudáveis<sup>(106)</sup>. Portadores de câncer de próstata expressam receptores de androgênios. Ao expor células prostáticas sadias à nandrolona *in vitro*, houve crescimento superior a cinco micra. Células tumorais do câncer de próstata também apresentaram crescimento *in vitro*, embora tenha sido inferior ao das células sadias. Células do câncer de mama também apresentaram crescimento semelhante às células do tumor de próstata. Já outras células tumorais, como células embrionárias renais não apresentam receptores de esteroides<sup>(107)</sup>. A nandrolona ativa o crescimento de células do câncer de mama por múltiplos mecanismos, como a ativação de quinases e do fator de crescimento *insulina-like*. Acredita-se que o aumento do risco de câncer ocorra com altas doses de esteroides, como no abuso por uso ilícito por atletas<sup>(108)</sup>. Como não há estudos epidemiológicos conclusivos sobre risco para os portadores de tumor da próstata e da mama, mas há evidência *in vitro* que há receptores de androgênios nas células destes tumores, portadores destas neoplasias, mesmo que de forma metacrônica, foram excluídos do estudo e desencorajados a fazer sua utilização.

Contraindicações ao uso de testosterona no paciente oncológico incluem câncer de próstata e mama, volume globular maior de 50%, apneia obstrutiva do sono, insuficiência cardíaca, evento coronariano há menos de seis meses e sintomas urinários obstrutivos. Níveis de antígeno prostático específico (PSA) acima de 4ng/dl não são contraindicação, mas a decisão deve ser individualizada<sup>(99)</sup>.

Apesar da evidência da melhora da massa muscular nos portadores de DPOC mostrada por Velema *et al*<sup>(94)</sup>, do aumento da sobrevida e da menor perda de peso nos pacientes oncológicos<sup>(97)</sup>, ambos com a utilização de 200 mg de nandrolona, acreditamos que o benefício teórico não pode ser superior quanto à possibilidade de causar algum tipo de efeito colateral em pacientes no final da vida. Devido a este fator, a escolha da dosagem de 50 mg para homens e 25 mg para mulheres foi a nossa opção.

Diante dos efeitos colaterais, apenas pacientes fora de possibilidades terapêuticas oncológicas e com sobrevida limitada foram incluídos, nos quais os efeitos colaterais clinicamente comprovados, especialmente a hipercolesterolemia, causam danos apenas a longo prazo. Nenhum paciente do estudo apresentou sintomas virilizantes, dor ou complicações no local da aplicação de nandrolona, e a dosagem utilizada se mostrou segura em termos de efeitos adversos na presente série.

O uso do corticosteroide como estimulante do apetite e do ganho de peso é bem estabelecido na literatura nos pacientes oncológicos. A utilização do corticosteroide em ambos os grupos visava o aumento do apetite e a hipótese seria que a nandrolona aumentaria a massa magra do grupo do

estudo, o que não ocorreu. A nandrolona, ou qualquer análogo da testosterona, pode causar perda de peso por estimular a lipólise<sup>(96)</sup>. Por este motivo optamos pela associação com a dexametasona. Apesar dos corticosteroides apresentarem estímulo ao apetite, ao ganho de peso e à melhora da qualidade de vida, o seu uso por períodos mais prolongados pode cursar com efeitos colaterais e por este motivo, deve ser limitado a intervalos curtos, como na fase pré-terminal da caquexia<sup>(109)</sup>.

Entre as preocupações ao prescrever corticoides estão os seus efeitos colaterais: osteoporose, osteonecrose, miopatia, intolerância à glicose e diabetes, dislipidemia, edema, hipocalcemia, hipernatremia, insuficiência renal, glaucoma, úlcera péptica, predisposição a infecções virais, bacterianas e fúngicas<sup>(110)</sup>. A miopatia induzida pelo corticoide é caracterizada por atrofia muscular das fibras tipo IIb, e cursa com fraqueza muscular sem dor, principalmente da musculatura proximal, e frequentemente se associa a outros sintomas da síndrome de Cushing. Sua incidência é quase que exclusivamente vista com uso superior a 30 dias<sup>(111)</sup>. No presente estudo, a miopatia poderia piorar os sintomas de fraqueza da caquexia. Entretanto, sua real incidência é pouco provada em estudos. Os efeitos colaterais do uso de baixas doses de corticoides são superestimados por analogia aos efeitos das doses elevadas<sup>(112)</sup>. Nenhum paciente apresentou diminuição de força muscular proximal, mais característico da síndrome. Os episódios infecciosos, outra complicação deste medicamento, são relevantes nos pacientes oncológicos. A candidíase, complicação frequente nestes pacientes, é mais incidente entre os portadores de tumores hematológicos do que nos portadores de tumores sólidos. É mais comum com a utilização de

mais de 10mg de metilprednisolona ou equivalente diário por mais de cinco dias<sup>(113)</sup>. Takahashi *et al* publicaram uma série com mais de 80.000 pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta e a incidência de candidíase esofágica foi maior entre usuários de prednisona e metilprednisolona, e não foi evidenciada com a dexametasona<sup>(114)</sup>. Não houve nenhum caso de candidíase oral no presente estudo e todos os pacientes eram examinados antes de iniciar a intervenção. Caso a apresentassem seriam excluídos. A dexametasona foi escolhida na dosagem de 4mg pelo período máximo de 30 dias para minimizar os efeitos colaterais, e os pacientes foram orientados a não se automedicarem após o término do estudo, mesmo que tenham se sentido melhor. Não há estudos na literatura que suportem a orientação da reaplicação dos corticoides em pacientes oncológicos que tenham demonstrado benefício com seu uso prévio.

Em nosso estudo, para mensurar o aumento da massa livre de gordura ou massa magra, o método usado foi a BIA. Foi escolhido por ser um método simples, seguro, não invasivo, rápido, apropriado para pacientes ambulatoriais e de baixo custo e, dependendo do tipo de aparelho, por poder fornecer dados de composição segmentar<sup>(75,115)</sup>. A BIA tem aplicabilidade comprovada em indivíduos saudáveis e atletas, mas também pode ser utilizada em pacientes oncológicos para análise corporal.

Uma das limitações da bioimpedância é a de que a composição corporal nos pacientes com caquexia é subestimada quando comparada à absorção de raio-X de dupla energia, um dos métodos de escolha para avaliar composição corporal. Entretanto, este método utiliza radiação

ionizante, é mais demorado do que a BIA e tem custo elevado<sup>(76)</sup>. O benefício é que a BIA apresenta menor custo, é menos invasiva e de mais fácil realização, podendo ser feita à beira do leito, sem necessidade de locomoção de pacientes internados ou acamados. Os valores de referência variam de acordo com a idade, o sexo e a raça e há diferença entre os indivíduos saudáveis e os doentes. Por exemplo, um dos valores fornecidos pela BIA, o ângulo de fase (AF), diminui com a progressão da idade e é maior nos hispânicos e nos negros do que nos brancos. A maioria dos valores de referência de ângulo de fase são obtidas de indivíduos saudáveis e sua comparação com indivíduos doentes é limitada<sup>(116)</sup>.

No Brasil, ainda são necessários valores específicos, incluindo diferenças por faixa etária<sup>(117)</sup>. Como não há valores de referência em pacientes oncológicos em nosso meio, os valores de BIA analisados foram resultado de uma avaliação sequencial, comparando os dados do início aos do final da intervenção. A comparação entre os grupos não evidenciou melhora alguma dos valores. A nandrolona não teve o benefício esperado de melhorar a composição corporal, especialmente a massa livre de gordura. Ao comparar cada grupo isolado, a resistência aferida pela BIA foi estatisticamente menor após os 30 dias ( $p=0,03$  no grupo 1 e  $p=0,02$  no grupo 2). A resistência é menor nos tecidos magros e é inversamente proporcional à quantidade de líquidos no corpo<sup>(75,76)</sup>. Ao final do estudo houve diminuição desta e, como não houve melhora do AF e da massa livre de gordura, provavelmente essa diminuição da resistência foi decorrente da maior quantidade de água e das alterações metabólicas induzidas pela neoplasia e não à melhora da massa livre de gordura. Isto pode ser resultado



tanto da reorientação nutricional como da retenção de água que pode advir com o uso da dexametasona. Além disso, alterações fisiológicas secundárias a um processo patológico podem causar redução da resistência. Tomasich *et al*, ao comparar a resistência em modelo animal de icterícia, verificaram que este grupo apresentou valores significativamente menores do que o grupo controle. O evento metabólico causado pela icterícia com consequente alteração fisiológica cursou com redução da resistência<sup>(118)</sup>. Este mesmo fator ocorreu em ambos os grupos ao final do nosso estudo. O mesmo autor relatou ainda uma outra série com 104 pacientes portadores de tumores do sistema digestório, submetidos a tratamento cirúrgico na mesma instituição que o presente estudo foi desenvolvido. Foram comparados os dados de BIA dos pacientes oncológicos com uma série de pacientes saudáveis do Departamento de Ciência Fisiológicas da Faculdade de Medicina da Santa Casa de São Paulo. A resistência e a reactância foram maiores nos pacientes idosos oncológicos e ambos os valores também estavam mais elevados nos pacientes com estadio clínico III e IV. Todos os pacientes do estudo foram classificados com estes mesmos dois estadios clínicos. Os doentes que evoluíram a óbito no pós-operatório apresentavam níveis de resistência e reactância significativamente menores que os pacientes que não apresentaram este desfecho. Após dois anos de acompanhamento, os pacientes que morreram apresentavam resistência menor do que os pacientes que estavam vivos<sup>(119)</sup>. Cunha *et al*, em seu estudo com pacientes também do Hospital Erasto Gaertner, encontrou redução dos valores de resistência avaliados de maneira sequencial em portadores de câncer gástrico submetidos à cirurgia com intuito curativo. A resistência aferida no

pós-operatório, ainda com o paciente internado, foi menor que no pré-operatório<sup>(120)</sup>. Em ambos os estudos, a redução da resistência esteve associada a fatores de pior prognóstico. No estudo, ora apresentado, não houve diferença entre os grupos nos valores de BIA. Em ambos os grupos a resistência diminuiu significativamente em 30 dias. Isto pode ter sido decorrente das alterações fisiológicas do câncer e da progressão tumoral. Além deste fator, a resistência é inversamente proporcional à hidratação, que pode ser decorrente de retenção pelo corticoesteróide, mas também porque indivíduos doentes com AF abaixo de cinco graus, tendem a ter expansão da água extra-celular<sup>(117)</sup>.

No grupo 2 a porcentagem de água foi maior ao final do estudo, o que acreditamos ser decorrente da utilização do corticoide e da prescrição nutricional seriada, na qual os pacientes são orientados a fazer hidratação de acordo com o peso.

O AF tem sido cada vez mais utilizado como ferramenta de diagnóstico nutricional e de prognóstico nos pacientes oncológicos. É dependente da capacitância dos tecidos e está associado à qualidade e integridade da membrana celular. Homens saudáveis apresentam valores maiores do que mulheres, assim como maior peso de massa magra e maior altura<sup>(121)</sup>. Para obtenção de resultados mais fidedignos e que possam ser comparados, o ideal é que se ajuste os valores do AF de acordo com a idade, o sexo e a raça<sup>(116)</sup>. Pacientes sarcopênicos, cuja característica é o predomínio de perda de massa livre de gordura, podem apresentar valores abaixo de 4,5 graus<sup>(115)</sup>. O valor de AF mais baixo encontrado ao final do estudo foi de 2,1

graus em ambos os grupos. Valores abaixo de 4,8 graus foram preditivos de mortalidade em pacientes internados por insuficiência cardíaca<sup>(122)</sup>. Em portadores de câncer de cabeça e pescoço, o AF mais elevado foi associado ao melhor estado nutricional. O risco nutricional e a caquexia foram identificados nos pacientes com menor AF<sup>(123)</sup>. Em outra série, valores abaixo do quinto percentil desta população foram preditores de menor força muscular, pior qualidade de vida, aumento da mortalidade em pacientes idosos neoplásicos<sup>(124)</sup>.

O AF também se correlaciona diretamente com a qualidade de vida. Pacientes com valores abaixo do quinto percentil têm pior escore de qualidade global e de sintomas<sup>(68)</sup>. Em um grupo de 222 pacientes oncológicos com tumor avançado, avaliados prospectivamente, níveis mais baixos do AF foram associados à menor sobrevida. Paciente com AF entre dois e 2,9 graus apresentaram média de sobrevida de 35 dias, enquanto pacientes com ângulo acima de seis graus, mostraram média de 220 dias. Entretanto, quando avaliado de maneira isolada, foi um fraco preditor de sobrevida quando comparado à avaliação multivariada, na qual a albumina, a força muscular e a escala de Karnofsky foram avaliados<sup>(124)</sup>. Nenhuma das duas intervenções do estudo foi capaz de aumentar o AF. Isto provavelmente se deve ao fato do grupo do estudo ser formado exclusivamente por pacientes em tratamento paliativo, com tumor em atividade e sem tratamento efetivo (químico ou radioterapia) no momento da intervenção. No grupo do uso do corticoide isolado, o AF diminuiu ao final dos 30 dias, provavelmente pelo aumento da hidratação demonstrada pelos valores encontrados e da evolução natural da fase terminal do câncer. Nos processos patológicos o AF

tende a ser menor pelo prejuízo ao equilíbrio, tamanho e integridade celular<sup>(117)</sup>. Na tese de Tomasich *et al*, com pacientes oncológicos do mesmo hospital que nosso estudo, aqueles que evoluíram a óbito apresentavam o AF mais baixo, corroborando com a importância deste dado fornecido pela BIA como marcador de prognóstico nos doentes oncológicos<sup>(119)</sup>.

Além da composição corporal, um dos objetivos do estudo foi o impacto sobre a qualidade de vida. O questionário de qualidade de vida da EORTC, publicado pela primeira vez em 1993, já foi utilizado em mais de 9.000 estudos clínicos ou estudos acadêmicos e é um dos questionários mais utilizados em oncologia<sup>(125)</sup>. Existem questionários específicos para alguns tipos de câncer, como o EORTC-LC 13 para câncer do pulmão, o EORTC-BR23 para câncer de mama, entre outros, mas sempre que utilizados devem ser aplicados juntamente com o EORTC C-30. Como poderiam ser incluídos cinco topografias diferentes de neoplasia, em nossa série optamos por aplicar apenas o QoL C-30.

Ao ser comparado com escalas de avaliação funcional dos portadores de câncer, o QoL C-30 é superior em avaliar a qualidade de vida do paciente<sup>(126)</sup>. Também mostrou superioridade em relação à classificação de *performance status* da Organização Mundial da Saúde (OMS) em um estudo de fase III em prever a sobrevida global. Doentes classificados com *status performance* de 0 (zero) pela OMS (pacientes assintomáticos), mas que eram classificados como escore ruim (pontuação de corte estabelecida no estudo abaixo de 67% do QoL C-30) apresentaram sobrevida pior do que os pacientes classificados como *status performance* de 1 pela OMS (pacientes

com sintomas mínimos), mas que eram classificados como bom escore pelo questionário QoL C-30<sup>(127)</sup>.

Ele também pode ser utilizado para avaliar qualidade de vida no pós-operatório com intuito curativo. Em portadores de câncer de esôfago, a qualidade de vida foi maior em pacientes submetidos à esofagectomia por vídeo-toracoscopia do que pela técnica aberta, evidenciando a importância de se utilizar este tipo de ferramenta para todos os tipos de tratamento oncológico, o que pode influenciar as decisões terapêuticas<sup>(128)</sup>. O referido questionário, além de fornecer informações do ponto de vista da saúde global, funcional, emocional, psíquica e sintomática, também guarda relação com a sobrevida. Em portadores de carcinoma hepato-celular a sobrevida foi menor em pacientes com pior qualidade de vida<sup>(126)</sup>. Em um grupo de portadores de câncer do pulmão, a cada aumento de 10 pontos na escala da dor e na escala de disfagia, aumentava o risco de óbito em 11 e 12%, respectivamente. Ainda, identificaram que a melhora na escala funcional foi associada a um menor risco de óbito<sup>(129)</sup>.

A qualidade de vida tem relação com sintomas e progressão da doença. Escores do QoL C-30 que evidenciaram pior qualidade de vida foram associados diretamente com PCR acima de 10 mg/dL, albumina baixa e perda de peso superior a 10% em uma amostra composta de mais de 50% por portadores de câncer do trato gastrointestinal alto e pancreático<sup>(130)</sup>. Não houve benefício em termos de qualidade de vida com a utilização de nandrolona sobre o grupo controle, em nenhuma das escalas do QoL C-30. Entretanto, quando cada grupo foi avaliado individualmente, houve melhora

significativa nos scores ao final do período de 30 dias. O uso dos corticosteroides em ambos os grupos pode ser um dos fatores que influenciaram estes dados. Yennurajalingam *et al* demonstraram que a dexametasona utilizada por 15 dias foi efetiva em melhorar os sintomas de fadiga, depressão e caquexia em portadores de câncer<sup>(57)</sup>. Entretanto, acreditamos que esta melhora da qualidade de vida não possa ser atribuída somente ao corticoide. Rasmussen *et al* estudaram o efeito da reavaliação do questionário de vida no intervalo de 30 dias em portadores de câncer, o mesmo intervalo usado neste estudo. A reavaliação do questionário permite reavaliações da eficácia do tratamento e das alterações causadas pelo câncer. Na série, 1.014 pacientes responderam ao QoL C-30 e não foram submetidos a nenhum tipo de intervenção. Houve diferença significativa na escala de náuseas e vômitos; entretanto, a maioria das sub-escalas avaliadas permaneceram inalteradas. Os autores defenderam que nem sempre as intervenções são a chave da mudança dos valores da qualidade de vida, já que observaram que houve mudança no escore sem intervenções. Estas mudanças podem ser um efeito chamado de tendência para a média. Os indivíduos que apresentaram alterações dos valores de escore de qualidade de vida foram acompanhados com consultas em intervalos menores, com maior apoio ao paciente. Além disso, as alterações dos escores podem ser devidas à automedicação ou à terapêutica não farmacológica<sup>(131)</sup>. O intervalo de consultas do nosso estudo foi quinzenal, o que pode ter contribuído para a melhora da qualidade de vida aferida.

Em um estudo de revisão de séries randomizadas, pacientes submetidos a cuidados paliativos apresentaram melhor qualidade de vida<sup>(132)</sup>.

Em outra série, com 151 portadores de câncer do pulmão, aqueles que foram randomizados para tratamento paliativo precoce também apresentaram melhores escores de qualidade de vida. O cuidado paliativo precoce foi iniciado em até três semanas do início do tratamento quimioterápico para a doença metastática. Além de melhor qualidade de vida, os doentes submetidos a tratamento paliativo precoce apresentaram menor incidência de depressão e foi evidenciado um ganho de sobrevida médio de 4 meses<sup>(133)</sup>. Os cuidados paliativos e o exercício físico, em portadores de câncer classificados com a escala de *performance* da ECOG entre zero e dois, influenciaram positivamente a qualidade de vida dos pacientes, aferida pelo questionário QoL C-30. Ainda, mostraram melhora da fadiga e da capacidade respiratórias dos pacientes<sup>(134)</sup>.

As escalas de capacidade funcional, como a de Karnofsky e a escala ECOG, amplamente utilizadas em oncologia, levam em consideração apenas a avaliação subjetiva dos profissionais da área de saúde, sem a visão e a participação dos pacientes<sup>(135)</sup>. Ao se utilizar um questionário onde o enfoque é dado não apenas aos sintomas, mas também aos aspectos emocionais, espirituais e até financeiros, compreendemos melhor os efeitos da doença e do tratamento dos pacientes. É mais trabalhoso aplicar os questionários do que realizar a avaliação de desempenho a cada consulta, mas se aplicados em intervalos de tempo de acordo com as necessidades ou as mudanças de tratamento, os questionários podem influenciar as decisões terapêuticas<sup>(64)</sup>. Em um grupo de pacientes em tratamento paliativo investigados quanto à qualidade de vida, apenas 22% escolheriam a quimioterapia como tratamento para se beneficiar de três meses de sobrevida. Entretanto, se o objetivo fosse

o controle dos sintomas, mesmo sem prolongar a sobrevida, a maioria optaria por fazer a quimioterapia, evidenciando que o controle dos sintomas é fundamental no câncer avançado<sup>(136)</sup>.

Provavelmente a melhora dos escores de qualidade de vida avaliados individualmente em cada grupo, nesta série, foi devida aos cuidados paliativos dirigidos aos pacientes do estudo, com enfoque nos sintomas e reavaliação nutricional. Além disso, acreditamos que a utilização da dexametasona contribuiu nesta melhora sintomática e, conseqüentemente, na qualidade de vida, conforme já demonstrado por Yennurajalingam *et al*<sup>(58)</sup>.

Além da avaliação da composição corporal, do peso e da qualidade de vida, os pacientes também foram avaliados quanto aos marcadores nutricionais laboratoriais. A incidência de anemia nos pacientes do estudo foi de 70%, sendo de 73% no grupo 1 e 67% no grupo 2. Macciò *et al* relataram uma incidência de anemia de 63% em 888 pacientes portadores de tumores sólidos. Os pacientes anêmicos desta série apresentavam pior *status* nutricional, maiores níveis de marcadores inflamatórios, como a IL-6 e a PCR, e menores valores de ferritina, transferrina e albumina. Nesta mesma série foi evidenciado que a deficiência de ferro é uma das causas de anemia nos portadores de câncer gastro-intestinal<sup>(137)</sup>. Devido à relação de anemia e desnutrição, o VG foi um dos marcadores escolhidos para avaliar o estado nutricional na presente série.

Em ambos os grupos não houve aumento dos níveis do VG ao final do estudo. Apesar de ser um efeito colateral dos esteroides, a policitemia pode ser um efeito benéfico nos pacientes oncológicos, devido à alta incidência de



anemia. O aumento esperado do valor das hemácias, com a nandrolona, provém de estudos de portadores de anemia por doença renal crônica. O maior benefício, nesta população, do uso da nandrolona no aumento do VG foi a sua associação à eritropoietina; no entanto, houve benefício no uso isolado do anabolizante<sup>(138)</sup>.

A elevação da PCR, por ser uma proteína de fase aguda, tem relação diretamente proporcional ao catabolismo energético-proteico<sup>(139)</sup>. Níveis elevados têm relação diretamente proporcional à perda de peso corporal, maior nível de interleucinas inflamatórias e desnutrição<sup>(33-35)</sup>. A PCR elevada (acima de 10 mg/dL) é uma alteração laboratorial mais frequente do que a alteração da contagem de leucócitos, da albumina e da hemoglobina em pacientes com câncer. Esta elevação é encontrada em 57% deles<sup>(140)</sup>. Em um grupo de 1.702 pacientes portadores de câncer avançado, aqueles com níveis de PCR maiores que 10 mg/dL apresentaram incidência de anorexia, de fadiga e de perda de peso de 89%, 81% e 79% respectivamente. Naqueles pacientes com PCR entre 5 e 10 mg/dL, os mesmos valores foram 79, 75 e 70% respectivamente. A PCR elevada foi um fator independente no estadiamento da doença e do *performance status* em relação ao acúmulo de sintomas da caquexia e no impacto nas atividades diárias<sup>(141)</sup>. No presente estudo, em ambos os grupos, a PCR estava elevada na maioria dos pacientes, sendo que somente 6,8% da amostra apresentaram níveis normais ao início da intervenção. Dos exames laboratoriais, a PCR foi o único que mostrou diferença ao final do estudo quando avaliada individualmente em cada grupo. Essa diferença provavelmente refletiu a progressão da neoplasia. Era esperado a diminuição dos valores com a intervenção pelo

efeito tanto do corticoide, quanto da nandrolona. Entretanto, o que ocorreu foi o aumento da PCR em ambos os grupos, o que provavelmente significa que as medicações utilizadas não foram efetivas em reduzir o processo inflamatório crônico nos doentes da presente série. O grupo da intervenção não apresentou benefício sobre o grupo controle em reduzir os níveis da PCR.

A elevação dos níveis de PCR estava associada à pior escala funcional no QoL C-30 em um grupo de pacientes oncológicos. Este mesmo estudo mostrou que não houve correlação entre o uso de corticosteroide e a diminuição dos níveis de marcadores inflamatórios, notadamente a PCR<sup>(23)</sup>. Este achado também foi identificado em nosso estudo, no qual o uso de corticosteróide não se mostrou eficaz em diminuir os níveis de PCR. Um outro estudo evidenciou que a reposição de testosterona em indivíduos com hipogonadismo por mais de 10 anos reduziu os níveis de PCR, devido à provável redução da inflamação crônica associada ao hipogonadismo<sup>(142)</sup>. Entretanto, essa reposição foi crônica e em indivíduos sem neoplasia, diferentemente do nosso estudo.

Os outros dois exames laboratoriais para avaliação nutricional também não se alteraram com a intervenção e nem com o grupo controle. Não houve diferença entre os valores médios inicial e final nem da albumina e tampouco da transferrina. Em um grupo de portadores de doença renal crônica, o uso de nandrolona aumentou significativamente a massa magra, mas cursou com diminuição dos níveis de albumina com três meses de utilização, por provável efeito de doença inflamatória crônica, base fisiopatológica de doentes com câncer em atividade<sup>(143)</sup>.

Em relação às complicações, houveram três casos de edema no grupo 1 e dois casos no grupo 2. Ambos foram identificados ao exame físico pelo aparecimento de edema pré-tibial. Todos os pacientes com edema periférico apresentavam albumina abaixo do valor de referência (3,5 mg/dl), tanto no início quanto ao final do estudo. O caso de confusão mental relatado no grupo 1 e o caso de uveíte não pareceram ter relação com o corticoesteroide. O paciente com confusão mental teve metástases e hiperglicemia descartados como causas. O óbito ocorrido no grupo 2 foi de um paciente que foi submetido à repassagem da sonda de jejunostomia de maneira errada com perfuração intestinal. O óbito não teve associação com o uso do corticóide.

A associação de nandrolona à dexametasona não foi superior ao uso do corticoide isolado para a melhora da composição corporal, da qualidade de vida e dos parâmetros nutricionais laboratoriais. Era esperado que o grupo que fez uso de nandrolona apresentasse maior ganho de massa livre de gordura do que o grupo controle e, conseqüentemente, melhora dos sintomas e da qualidade de vida. O tempo curto do estudo pode ter limitado este ganho, entretanto, não há recomendação do uso superior a 30 dias do corticoide. O uso isolado de nandrolona poderia causar perda de peso pela indução à lipólise, por isso não foi aventada esta hipótese no estudo, já que é sabido que a perda de peso tem relação com mortalidade. A dose utilizada também pode ter sido baixa para esse ganho, já que vários estudos evidenciaram o ganho de massa magra com doses maiores de anabolizante. Entretanto, optamos por não utilizar doses maiores de nandrolona, pois estas estão associadas aos efeitos colaterais, o que poderia prejudicar ainda mais

pacientes oncológicos em tratamento paliativo ao final da vida. Além do que, doses mais elevadas poderiam causar desconforto na aplicação, já que a apresentação comercial do decanoato de nandrolona é de 25 mg por ampola de um mililitro. O ganho de massa livre de gordura também pode não ter ocorrido pelo fato de todos os pacientes do estudo apresentarem neoplasia ativa, sem tratamento específico no momento da intervenção. O processo inflamatório crônico evidenciado pelo aumento dos níveis de PCR em ambos os grupos corrobora para esta justificativa.

Embora não tenha sido objetivo do estudo, dos 30 pacientes do grupo 1, até o presente momento, 25 evoluíram para o óbito, três encontram-se vivos e em acompanhamento no serviço de cuidados paliativos. Dentre estes, dois voltaram à quimioterapia paliativa. Em dois casos houve perda do contato e não há registro de sua evolução. Do grupo 2, o óbito ocorreu em 22 pacientes, e também houve perda de acompanhamento de dois casos. Quatro estão vivos em tratamento paliativo exclusivo. Em ambos os grupos, estão vivos apenas pacientes randomizados após abril de 2017. Todos os pacientes randomizados antes deste período evoluíram ao óbito.

## 7. CONCLUSÃO

O anabolizante nandrolona associado à dexametasona não se mostrou superior ao uso isolado de corticoide no tratamento da caquexia neoplásica em portadores de tumores do trato digestivo alto e bilio-pancreáticos em tratamento paliativo no período de 30 dias.

Também não foi superior em termos de qualidade de vida, de composição corporal e dos marcadores nutricionais laboratoriais.

Em ambos os grupos, quando avaliados de maneira independente, foi constatada melhora do escores de qualidade de vida no período de 30 dias.

## 8. REFERÊNCIAS

1. Arribas L, Hurtös L, Sendrós MJ, Peiró I, Salleras N, Fort E, Sánchez- Migallón JM. NUTRISCORE: A new nutritional screening tool for oncological outpatients. *Nutrition*. 2017; 33: 297-303.
2. Silva FR de M, de Oliveira MGOA, Souza ASR, Figueroa JN, Santos CS. Factors associated with malnutrition in hospitalized cancer patients: a cross-sectional study. *Nutr J*. 2015; 14(1):123.
3. Gullett NP, Mazurakb V, Hebbar G, Ziegler TR. Nutritional interventions for cancer-induced cachexia. *Curr Probl Cancer*. 2011;35(2):58-90.
4. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, *et al*. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011; 12(5):489–95.
5. Vazeille C, Jouinot A, Durand JP, Neveux N, Boudou-Rouquette P, Juillard O, *et al*. Relation between hypermetabolism, cachexia and survival in cancer patients: a prospective study in 390 cancer patients before initiation of anticancer therapy. *Am J Clin Nutr*. 2017; 10(5): 1139-1147.
6. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, *et al*. ESPEN guideline on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr*. 2017;36(1):11–4.
7. Sinha-hikim I, Taylor WE, Gonzalez-cadavid NF, Zheng WEI, Bhasin S. Androgen receptor in human skeletal muscle and cultured muscle satellite cellsup -regulation by androgen treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(10):5245–55.
8. Basaria S, Wahlstrom JT, Dobs AS. Clinical review 138: anabolic–androgenic steroid therapy in the treatment of chronic diseases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(11):5108–17.
9. Tuca A, Jimenez-Fonseca P, Gascón P. Clinical evaluation and optimal management of cancer cachexia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;88(3):625–36.
10. Consenso Brasileiro de Caquexia e Anorexia em Cuidados Paliativos. *Revista Brasileira de Cuidados Paliativos*. 2011; 3 (3).
11. Sullivan R, Alatise OI, Anderson BO, Audisio R, Autier P, Aggarwal A, *et al*. Global cancer surgery: delivering safe, affordable, and timely cancer surgery. *Lancet Oncol*. 2015;16(11):1193–224.

12. Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, Boffetta P, Levi F, La Vecchia C, *et al.* European cancer mortality predictions for the year 2017, with focus on lung cancer. *Ann Oncol.* 2017; 28(5):1117–23.
13. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2016: incidência de cancer no Brasil. Rio de Janeiro, 2015. ISBN 978-85-7318-283-5 (versão eletrônica).
14. Gyan E, Raynard B, Durand J, Lacau J, Guily S, Gouy S, *et al.* Malnutrition in patients with cancer: a comparison of perceptions by patients, relatives, and physicians — results of the NutriCancer2012 Investigator Group. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2017.1:148607116688881.
15. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Inquérito brasileiro de nutrição oncológica; organização: Cristiane Aline D Almeida, Nivaldo Barroso de Pinho. Rio de Janeiro: INCA, 2013. ISBN 978-85-7318-232-3 (versão eletrônica).
16. Shpata V, Prendushi X, Kreka M, Kola I, Kurti F, Ohri I. Malnutrition at the time of surgery affects negatively the clinical outcome of critically ill patients with gastrointestinal cancer. *Med Arch.* 2014; 68(4):263–7.
17. Gärtner S, Krüger J, Aghdassi AA, Simon P, Lerch MM, Mayerle J. Nutrition in pancreatic cancer: a review. *Gastroinest Tumors.* 2016; 2(4):195–202.
18. Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, Antoun S, Bozzetti F, Deans C, *et al.* Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. *J Clin Oncol.* 2015; 33(1):90–9.
19. Dewys WD, Begg C, Lavin PT *et al.* Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med.* 1980; 69: 491-7.
20. Yavuzsen T, Davis MP, Walsh D, *et al.* Systematic review of the treatment of cancer-associated anorexia and weight loss. *J Clin Oncol* 2005. 20; 23 (33): 8500–8511.
21. Argiles JM, Busquets S, Aemmler B, Lopez-Soriano FJ. Cancer cachexia: understanding the molecular basis. *Nat Rev Cancer.* 2014; 14 (11) 754-62.
22. Evans, WJ, *et al.* Cachexia: a new definition. *Clin Nutr.* 2008; 27 (6): 793-799.
23. Paulsen Ø, Laird B, Aass N, Lea T, Fayers P, Kaasa S, *et al.* The relationship between pro-inflammatory cytokines and pain, appetite and fatigue in patients with advanced cancer. *PLoS One.* 2017. 25; 12 (5):1–16.

24. Teunissen SCCM, Wesker W, Kruitwagen C, de Haes HCJM, Voest EE, de Graeff A. Symptom prevalence in patients with incurable cancer: a systematic review. *J Pain Symptom Manage.* 2007;34(1):94–104.
25. Uster A, Ruehlin M, Mey S, Gisi D, Knols R, Imoberdorf R, Pelss M, Ballmer PE. Effects of nutrition and physical exercise intervention in palliative cancer patients: a randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2017; S0261-5614(17): 30201-7.
26. Aoyagi T, Terracina KP, Raza A, Matsubara H, Takabe K. Cancer cachexia, mechanism and treatment. *World J Gastrointest Oncol.* 2015;7(4):17–29.
27. Tisdale MJ. Cachexia in cancer patients. *Nat Rev Cancer.* 2002; 2 (11): 862-71.
28. Davis MP, Dreicer R, Walsh D, Lagman R, LeGrand SB. Appetite and cancer-associated anorexia: a review. *J Clin Oncol.* 2004; 22(8):1510–7.
29. Burney BO, Hayes TG, Smiechowska J, Cardwell G, Papusha V, Bhargava P, *et al.* Low testosterone levels and increased inflammatory markers in patients with cancer and relationship with cachexia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(5):E700-9.
30. Chen J, Wang S. Interleukin-32  $\alpha$  inactivates JAK2 / STAT3 signaling and reverses interleukin-6-induced epithelial – mesenchymal transition , invasion , and metastasis in pancreatic cancer cells. *Oncotargets Ther.* 2016; 11 (9): 4225–37.
31. Goshen I, Yirmiya R. Interleukin-1 (IL-1): A central regulator of stress responses. *Front Neuroendocrinol.* 2009;30(1):30–45.
32. Zhao Z-F, Li J-X, Ye R, Wu X, Gao L-L, Niu B-L. Interleukin-6 as a potential molecular target in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Lett.* 2016;11(2):925–32.
33. Staal-van den Brekel AJ, Dentener MA, Schols AM *et al.* Increased resting energy expenditure and weight loss are related to a systemic inflammatory response in lung cancer patients. *J Clin Oncol.* 1995; 13 (10): 2600-5.
34. Wallengren O, Iresjö B, Lundholm K. Loss of muscle mass in the end of life in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer.* 2015; 23(1): 79–86.
35. Daniele A, Divella R, Abbate I *et al.* Assessment of nutritional and inflammatory status do determine the prevalence of malnutrition in patients undergoing surgery for colorectal carcinoma. *Anticancer Res.* 2017; 37(3): 1281-1287.



36. McGreevy J, *et al.* Characteristics of taste and smell alterations reported by patients after starting treatment for lung cancer. *Support Care Cancer*. 2014; 22 (10): 2635- 44.
37. Suzuki H, Asakawa A, Amitani H, *et al.* Cancer cachexia: pathophysiology and management. *J. Gastroenterol.* 2013; 48 (5), 574–594.
38. Bindels LB, *et al.* Restoring specific lactobacilli levels decreases inflammation and muscle atrophy markers in an acute leukemia mouse model. *PLoS ONE*. 2012; 7 (6) : e37971
39. Roxburgh CS, McMillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. *Futur Oncol.* 2010; 6 (1): 149–163.
40. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, *et al.* An inflammation-based prognostic score (mGPS) predicts cancer survival independent of tumour site: a Glasgow Inflammation Outcome Study. *Br. J. Cancer.* 2011; 104(4): 726-734.
41. Tian, M, Nishijima Y, Asp ML *et al.* Cardiac alterations in cancer-induced cachexia in mice. *Int J Oncol.* 2010; 37(2): 347–353.
42. Drott C, Lundholm K. Glucose uptake and amino acid metabolism in perfused hearts from tumor-bearing rats. *J Surg Res.* 1990; 49(1): 62-68.
43. Fleishman SB, Khan H, Homel P, Suhail MF, Strebels-Amrhein R, Mohammad F, *et al.* Testosterone levels and quality of life in diverse male patients with cancers unrelated to androgens. *J Clin Oncol.* 2010; 28(34):5054–60.
44. Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, Kapoor D, Channer KS, Jones TH, *et al.* The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 89(7):3313–8.
45. Pomara C, Barone R, Gammazza AM, Sangiorgi C, Barone F, Pitruzzella A, *et al.* Effects of nandrolone stimulation on testosterone biosynthesis in Leydig cells. *J Cell Physiol.* 2016; 231(6):1385-91.
46. Bagchus WM, Smeets JMW, Verheul HAM, De Jager-Van Der Veen SM, Port A, Geurts TBP. Pharmacokinetic evaluation of three different intramuscular doses of nandrolone decanoate: Analysis of serum and urine samples in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(5):2624–30.
47. Sharma S, Arneja A, Mclean L, Duerksen D, Leslie W, Sciberras D, *et al.* Anabolic steroids in COPDa review and preliminary results of a randomized trial. *Chron Respi Dis.* 2008; 5(3):169–76.

48. Wu C, Kovac JR. Novel uses for the anabolic androgenic steroid nandrolone and oxandrolone in the management of male health. *Curr Urol Rep*. 2016; 17(10):72
49. Chen C, Lin S, Chen J, Hsu Y. Muscle wasting in hemodialysis patients: new therapeutic strategies for resolving an old problem. *Sci World J England*. 2013; 5: 643954.
50. Storer TW, Woodhouse LJ, Sattler F, Singh AB, Schroeder ET, Beck K, *et al*. A randomized, placebo-controlled trial of nandrolone decanoate in human immunodeficiency virus-infected men with mild to moderate weight loss with recombinant human growth hormone as active reference treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(8):4474–82.
51. Mulligan K, Zackin R, Clark R a, Alston-Smith B, Liu T, Sattler FR, *et al*. Effect of nandrolone decanoate therapy on weight and lean body mass in HIV-infected women with weight loss: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arch Intern Med*. 2005;165(5):578–85.
52. Wang W, Jiang T, Li C, Chen J, Cao K, Qi LW, *et al*. Will testosterone replacement therapy become a new treatment of chronic heart failure? A review based on 8 clinical trials. *J Thorac Dis*. 2016;8(5):E269–77.
53. Rahnema CD, Lipshultz LI, Crosnoe LE, Kovac JR, Kim ED. Anabolic steroid-induced hypogonadism: diagnosis and treatment. *Fertil Steril*. 2014;101(5):1271–9.
54. Fernández-Balsells MM, Murad MH, Lane M, Lampropulos JF, Albuquerque F, Mullan RJ, *et al*. Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(6):2560–75.
55. Freeman BM, Mountain DJH, Brock TC, Chapman JR, Kirkpatrick SS, Freeman MB, *et al*. Low testosterone elevates interleukin family cytokines in a rodent model: a possible mechanism for the potentiation of vascular disease in androgen-deficient males. *J Surg Res*. 2014;190(1):319–27.
56. Ruiz Garcia V, López Biz E, Carbonell Sanchis R, *et al*. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;28(3): 3CD004310.
57. Yennurajalingam S, Williams JL, Chisholm G, Bruera E. Effects of dexamethasone and placebo on symptom clusters in advanced cancer patients: a preliminary report. *Oncologist*. 2016; 21(3):384-90.
58. Yennurajalingam S, Frisbee-Hume S, Palmer JL, *et al*. Reduction of cancer-related fatigue with dexamethasone: a double-blind, randomized,

placebo-controlled trial in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(25):3076-3082.

59. Sturdza A, Millar B-A, Bana N, *et al*. The use and toxicity of steroids in the management of patients with brain metastases. *Support Care Cancer*. 2008;16 (9):1041-1048.

60. Dalton JT, Taylor RP, Mohler ML, Steiner MS. Selective androgen receptor modulators for the prevention and treatment of muscle wasting associated with cancer. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2013; 7(4): 345–351.

61. Haun MW, Estel S, Rucker G, Friederich HC, Vilalobos M, Thomas M, Hartmann M. Early palliative care for adults with advanced cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017. Jun 12;6 CD011129.

62. Smith CB, Phillips T, Smith TJ. Using the new ASCO clinical practice guideline for palliative care concurrent with oncology care using the TEAM approach. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2017; 37:714-723.

63. Mendez LC, Raman S, Wan BA, Luiz J, Moraes FY, Lima KMLB, *et al*. Quality of life in responders after palliative radiation therapy for painful bone metastases using EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ- BM22: results of a brazilian cohort. *Ann Palliat Med*. 2017;17. pii:2017.04.06.

64. Cotogni P, Carli L De, Passera R, Amerio ML, Agnello E, Fadda M, *et al*. Longitudinal study of quality of life in advanced cancer in patients on home parenteral nutrition. *Cancer Med*. 2017; 6(7): 1799–806.

65. Vinant P, Joffin I, Serresse L, Grabar S, Jaulmes H, Daoud M, *et al*. Integration and activity of hospital-based palliative care consultation teams: the INSIGHT multicentric cohort study. *BMC Palliat Care*. 2017;16(1): 36.

66. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Último acesso setembro/2017

67. [www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org). Último acesso: setembro/2017

68. Norman K, Stobäus N, Zocher D, Bosy-Westphal A, Szramek A, Scheufele R, *et al*. Cutoff percentiles of bioelectrical phase angle predict functionality, quality of life, and mortality in patients with cancer. *Am J Clin Nutr*. 2010; 92(3):612–9.

69. Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: Macleod CM, ed. *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. 1<sup>st</sup> ed. New York: Columbia University Press.1949; 191-205.

70. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, *et al*. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol [Internet]*. 1982 ; 5(6):649–55.

71. AJCC, 7th edition. Cancer Staging Manual. Springer.
72. Ottery FD. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. *Nutrition*. 1996;12(1 Suppl):S15–9.
73. Gonzalez MC. Validação da versão em português da avaliação subjetiva global produzida pelo paciente. *Rev Bras Nutr Clínica*. 2010; 25(2):102–8.
74. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization Consultation. Geneva: World Health Organization, 2000. p. 256. WHO Obesity Technical Report Series, n. 284.
75. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, *et al*. Bioelectrical impedance analysis - part I: review of principles and methods. *Clin Nutr*. 2004; 23(5):1226–43
76. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, *et al*. Bioelectrical impedance analysis - part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr*. 2004; 23(6):1430–53.
77. Lukaski HC. Evolution of bioimpedance: a circuitous journey from estimation of physiological function to assessment of body composition and a return to clinical research. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67(suppl 1):S2–S9.
78. Barbosa-Silva MCG, Barros AJD, Wang J, Heymsfield SB, Pierson RN. Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. *Am J Clin Nutr*. 2005; 82(1):49–52.
79. European Organization for Research and Treatment of Cancer. QLQ-C30-PAL. [http://groups.eortc.be/qol/questionnaires\\_downloads.htm](http://groups.eortc.be/qol/questionnaires_downloads.htm).
80. Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, Antoun S, Bozzetti F, Deans C, *et al*. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. *J Clin Oncol*. 2015; 33 (1): 90-9.
81. Kim KH, Park DJ, Park YS, Ahn SH, Park DJ, Kim HH. Actual 5-Year Nutritional Outcomes of Patients with Gastric Cancer. *J Gastric Cancer*. 2017;17(2):99–109.
82. Poziomyck AK, Cavazzola LT, Coelho JL, *et al*. Métodos de avaliação nutricional preditores de mortalidade pós-operatória em pacientes submetidos à gastrectomia por câncer gástrico. *Rev Col Bras Cir*. 2017; 44(5):482–90.
83. Leuenberger M, Kurmann S, Stanga Z. Nutritional screening tools in daily clinical practice: the focus on cancer. *Support Care Cancer*. 2010;18(SUPPL. 2).
84. Ottery FD. Cancer cachexia: prevention, early diagnosis, and management. *Cancer Pract*. 1994; 2(2):123-131.

85. Read JA, Crockett N, Volker DH, MacLennan P, Choy STB, Beale P, *et al.* Nutritional assessment in cancer: comparing the Mini-Nutritional Assessment (MNA) with the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PGSGA). *Nutr Cancer*. 2005; 53(1):51–6.
86. Correia M, Cravo M, Marques-Vidal P, Grimble R, Dias-Pereira A, Faias S, *et al.* Serum concentrations of TNF-alpha as a surrogate marker for malnutrition and worse quality of life in patients with gastric cancer. *Clin Nutr*. 2007; 26(6):728–35.
87. Abbott J, Teleni L, McKavanagh D, Watson J, McCarthy AL, Isenring E. Patient-Generated Subjective Global Assessment Short Form (PG-SGA SF) is a valid screening tool in chemotherapy outpatients. *Support Care Cancer*. 2016; 24(9):3883–7.
88. Shaw C, Fleuret C, Pickard JM, Mohammed K, Black G, We dlake L. Comparison of a novel, simple nutrition screening tool for adult oncology inpatients and the Malnutrition Screening Tool (MST) against the Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA). *Support Care Cancer*. 2014; 23(1):47–54.
89. Kyle UG, Schutz Y, Dupertuis YM, Pichard C. Body Composition Interpretation: contributions of the fat -free mass index and the body fat mass index. *Nutrition*. 2003; 19(7-8): 597-604.
90. Liu X, Wu Y, Yao S, Levine AC, Kirschenbaum A, Collier L, *et al.* Androgens up-regulate transcription of the notch inhibitor numb in C2C12 myoblasts via Wnt /catenin signaling to T cell factor elements in the numb promoter . *J Biol Chem*. 2013; 288(25):17990–8.
91. Souza GL, Hallak J. Anabolic steroids and male infertility:a comprehensive review. *BJU Int*. 2011; 108: 1860–5.
92. Kicman AT. Pharmacology of anabolic steroids. *Br J Pharmacol*. 2008; 154 :502–21.
93. Daga MK, Khan NA, Malhotra V, Kumar S, Mawari G, Hira HS. Study of body composition, lung function and quality of life following use of anabolic steroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nutr Clin Pract*. 2014; 29(2): 238-45.
94. Velema MS, Kwa BHB, Ronde W. Should androgenic anabolic steroids be considered in the treatment regime of selected chronic obstructive pulmonary disease patients? *Curr Opin Pulm Med*. 2012;18(2):118–24.
95. Mulligan K, Zackin R, Clark RA, Alston-Smith B, Liu T, Sattler FR, *et al.* Effect of nandrolone decanoate therapy on weight and lean body mass in HIV-infected women with weight loss: a randomized, double-

blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arch Intern Med.* 2005;165(5):578–85.

96. Neto WK, Gama EF, Rocha LY. Effects of testosterone on lean mass gain in elderly men: systematic review with meta-analysis of controlled and randomized studies. *Age (Dordr).* 2015; 37(1): 9742.

97. Chlebowski RT, Herrold J, Ali I, Chlebowski JS, Heber D, Block JB, Loss E, *et al.* Influence of Nandrolone Decanoate on Weight Loss in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer.* 1986; 58(1):183-6.

98. Fabbro E Del, Garcia JM, Dev R, Hui D, Williams J. Testosterone replacement for fatigue in hypogonadal ambulatory males with advanced cancer: a preliminary double-blind placebo controlled trial. *Support Care Cancer.* 2013; 21(9): 2599–607.

99. Lesser GJ, Case D, Ottery F, *et al.* A phase III randomized study comparing the effects of oxandrolone (Ox) and megestrol acetate (Meg) on lean body mass (LBM), weight (wt) and quality of life (QOL) in patients with tumors and weight loss receiving chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2008;505:s.

100. Dev R, Bruera E, Del Fabbro E. When and when not to use testosterone for palliation in cancer care. *Curr Oncol Rep.* 2014. 16(4):378.

101. Gårevik N, Börjesson A, Choong E, Ekström L, Lehtihet M. Impact of single-dose nandrolone decanoate on gonadotropins, blood lipids and HMG CoA reductase in healthy men. *Andrologia.* 2016; 48(5):595–600.

102. Suchman L, Glazer G. Lack of Demonstrated Effect of Nandrolone on Serum Lipids. *Metabolims.* 1994; 43: 204–10.

103. Wang W, Jiang T, Li C, Chen J, Cao K, Qi LW, *et al.* Will testosterone replacement therapy become a new treatment of chronic heart failure? A review based on 8 clinical trials. *J Thorac Dis.* 2016; 8(5):E269–77.

104. Frati P, Busardò FP, Cipolloni L, Dominicis E De, Fineschi V. Anabolic Androgenic Steroid (AAS) Related Deaths: Histopathological and Toxicological Findings. *Curr Neuropharm.* 2015; 336(185):146–59.

105. Rahnema CD, Lipshultz LI, Crosnoe LE, Kovac JR, Kim ED. Anabolic steroid-induced hypogonadism: diagnosis and treatment. *Fertil Steril.* 2014;101(5):1271–9.

106. Fernández-Balsells MM, Murad MH, Lane M, Lampropulos JF, Albuquerque F, Mullan RJ, *et al.* Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(6):2560–75.

107. Jurášek M, Rimpelová S, Pavlíčková V, Ruml T, Lapčík O, Drašar PB. Synthesis and biological evaluation of nandrolone-bodipy conjugates. *Steroids*. 2015; 97:62–6.
108. Sirianni R, Capparelli C, Chimento A, Panza S, Catalano S, Lanzino M, *et al.* Molecular and cellular endocrinology nandrolone and stanozolol upregulate aromatase expression and further increase IGF-I-dependent effects on MCF-7 breast cancer cell proliferation. *Mol Cell Endocrinol*. 2012; 363(1–2):100–10.
109. Aoyagi T, Terracina KP, Raza A, Matsubara H, Takabe K. Cancer cachexia, mechanism and treatment. *World J Gastrointest Oncol* . 2015; 7(4):17–29.
110. Haun MW, Estel S, Rücker G, Friederich HC, Villalobos M, Thomas M, Hartmann M. Early palliative care for adults with advanced cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:CD011129.
111. Maria R, Pereira R, Carvalho JF. Glucocorticoid-induced myopathy. *Jt Bone Spine* . 2011; 78(1):41–4.
112. Da Silva JA, Jacobs JWG, Kirwan JR, Boers M, Saag KG, Ine LBS, Koning EJP, *et al.* Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65(3): 285–93.
113. Puig –Asensio M, Ruiz-Camps I, Fernández-Ruiz M, Agudo JM, Muñoz P, Valerio M. Epidemiology and outcome of candidaemia in patients with oncological and haematological malignancies: results from a population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2015; 21(5):491.
114. Takahashi Y, Nagata N, Shimbo T, Nishijima T. Long-term trends in esophageal candidiasis prevalence and associated risk factors with or without HIV infection: lessons from an endoscopic study of 80,219 patients. *PLoS One*. 2015; 10(70): 1–13.
115. Mulasi U, Kuchnia AJ, Cole AJ, Earthman CP. Bioimpedance at the bedside: current applications, limitations and opportunities. *Nutr Clin Pract*. 2015; 30(2):180–93.
116. Kuchnia AJ, Teigen LM, Cole AJ, Mulasi U, Gonzalez MC, Heymsfield SB, *et al.* Phase angle and impedance ratio: reference cut-points from the United States National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004 from bioimpedance spectroscopy data. *J Parenter Enter Nutr*. 2017; 41(8):1310-1315.
117. Eickemberg M, Oliveira C, Roriz AK, Sampaio LR. Bioelectric impedance analysis and its use for nutritional assessments. *Rev Nutr*. 2011; 24(6):883–93.

118. Tomasich FDS, Dias AA, Biondo-Simões MLP, Pacheco Jr AM, Costa PB, Piecknick J. Modelo experimental de icterícia obstrutiva. Avaliação por bioimpedância. *Rev Col Bras Cir.* 2006; 33(1); 15-18.
119. Tomasich FDS. Método de impedância nos estudos das neoplasias do trato digestório. Tese (Doutorado). São Paulo: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. 2005
120. Cunha L. Análise da bioimpedância em pacientes submetidos a cirurgias eletivas para neoplasias gástricas. Dissertação (Mestrado). Curitiba: Pontifícia Universidade Católica do Paraná. 2011.
121. Siddqui NI, Khan SA, Shoeb M, Bose S. Anthropometric predictors of Bio-impedance analysis (BIA) phase angle in healthy adults. *J Clin Diagnostic Res.* 2016; 10(6):CC01-CC04.
122. Alves FD, Souza GC, Clausell N, Biolo A. Prognostic role of phase angle in hospitalized patients with acute decompensated heart failure. *Clin Nutr.* 2016; 35:1530–4.
123. Stegel P, Kozjek NR, *et al.* Bioelectrical impedance phase angle as indicator and predictor of cachexia in head and neck cancer patients treated with(chemo)radiotherapy. *Eur J Clin Nutr.* 2016 ;70(5):602-6.
124. Norman K, Wirth R, Neubauer M, Eckardt R, Stobäus N. The bioimpedance phase angle predicts low muscle strength, impaired quality of life, and increased mortality in old patients with cancer. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16(2):173.e17-173.e2.
125. Velikova G, Coens C, Efficace F, Greimel E, Groenvold M, Johnson C. Health-Related Quality of Life in EORTC clinical trials: 30 years of progress from methodological developments to making a real impact on oncology practice of Life Group and EORTC Quality of Life Department. *Eur J Cancer Suppl.* 2012;10(1):141–9.
126. King MT, Bell ML, Costa D, Butow P, Oh B. The Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30) and Functional Assessment of Cancer-General (FACT-G) differ in responsiveness, relative efficiency, and therefore required sample size. *J Clin Epidemiol.* 2014; 67(1):100–7.
127. Mol L, Ottevanger PB, Koopman M, Punt CJA. The prognostic value of WHO performance status in relation to quality of life in advanced colorectal cancer patients. *Eur J Cancer.* 2016; 66:138–43.
128. Kauppila JH, Helminen O, Kytö V, Gunn J *et al.* Short-term outcomes following minimally invasive and open esophagectomy: a population-based study from Finland and Sweden. *Ann Surg Oncol.* 2018; 25(1);326-332.
129. Ediebah DE, Coens C, Zikos E, Quinten C, Ringash J, King MT, *et al.* Does change in health-related quality of life score predict survival



Analysis of EORTC 08975 lung cancer trial. *Br J Cancer*. 2014;110(10):2427–33.

130. Wallengren O, Lundholm K, Bosaeus I. Diagnostic criteria of cancer cachexia: relation to quality of life , exercise capacity , and survival in unselected palliative care patients. *Support Care Cancer*. 2013;21(6):1569–77.

131. Rasmussen LC, Anna R, Johnsen T, Petersen MA and Groenvold M. Change in health-related quality of life over 1 month in cancer patients with high initial levels of symptoms and problems. *Qual Lif Reser*. 2016; 25(10): 2669-2674.

132. El-Jawahri A, Greer JA, Temel JS. Does palliative care improve outcomes for patients with incurable illness? A review of evidence. *J Support Oncol*. 2011; 9(3):87-94.

133. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, *et al*. Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2010. 19; 363 (8): 733–42.

134. Banzer W, Bernhoorster M, Schmidt K, Niederer D *et al*. Changes in exercise capacity , quality of life and fatigue in cancer patients during an intervention. *Eur J Cancer Care*. 2014; 23(5): 624-9.

135. Fransechini J, Jardim JR, Fernandes AL, Jamnik S, Santoro IL. *J Bras Pneumol*. 2010; 36 (5): 595-602.

136. Silvestri G, Pritchard R, Welch HG. Preferences for chemotherapy in patients with advanced non small cell lung cancer: descriptive study based on scripted interviews. *BMJ* 1998. 317(7161):771–775.

137. Macciò A, Madeddu C, Granignano G, *et al*. The role of inflammation, iron and nutritional status in cancer-related anemia: results of a large, prospectiv, observational study. *Haematologica*. 2015; 100(1): 124-32.

138. Yang Q, Abudou M, Xs X, Wu T. Androgens for the anaemia of chronic kidney disease in adults. *Cochrane Databse Syst Rev* 2014;(10):CD006881.

139. Anandavadivelan P, Lagergren P. Cachexia in patients with oesophageal cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(3):185–98.

140. Vigano AA, Morais A, Ciutto L, Rosenthal L, Vigano AAL, Khan S, Olders H, *et al*. Use of routinely available clinical , nutritional , and functional criteria to classify cachexia in advanced cancer patients. *Clin Nutr*. 2016; 20(16):31246-8.

141. Amano K, Maeda I, Morita T, Baba M, Miura T, Hama T, *et al*. C-reactive protein, symptoms and activity of daily living in patients with

advance cancer receiving palliative care. *J Sarcopenia Cachexia Muscle*. 2017; 8(3): 457-465.

142. Yassin AA, Nettleship J, Almeahmadi Y, Salman M, Saad F. Effects of continuous long-term testosterone therapy ( TTh ) on anthropometric, endocrine and metabolic parameters for up to 10 years in 115 hypogonadal elderly menreal -life experience from an observational registry study. *Andrologia*. 2016; 48(7):793-9.

143. Eiam-Ong S, Buranaosot S, Eiam-Ong S, Wathanavaha A, Pansin P. Nutritional effect of nandrolone decanoate in predialysis patients with chronic kidney disease. *J Ren Nutr*. 2007;17(3):173–8

## **9. APÊNDICES**

### **9.1 Apêndice I**

Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa



LIGA PARANAENSE DE  
COMBATE AO CÂNCER



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** IMPACTO DO USO DE ANABOLIZANTE NANDROLONA NO TRATAMENTO DA DESNUTRIÇÃO INDUZIDA PELO CÂNCER

**Pesquisador:** Vinicius Basso Preti

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 50953415.5.0000.0098

**Instituição Proponente:** LIGA PARANAENSE DE COMBATE AO CÂNCER

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.371.725

### Apresentação do Projeto:

Introdução:

O câncer representa a segunda causa de mortalidade no Brasil, sendo superado apenas pelas doenças cardiovasculares. De acordo com dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), cerca de 30% dos novos casos de neoplasia evoluem a óbito anualmente. Em países em desenvolvimento, uma entre dez mortes é causada pelo câncer. A perda de peso associada à redução da massa magra é um fenômeno observado com frequência em pacientes oncológicos. A desnutrição está relacionada a maiores índices de morbidade e mortalidade, a diminuição da resposta ao tratamento específico e a piora da qualidade de vida, com maiores riscos de infecção pós-operatória. Estima-se que 22% a 33% dos pacientes morrem em decorrência da desnutrição. (IKEMORI, 2003; DA SILVA, 2006; WAITZBERG, 2004) Sintomas como fraqueza, baixa resposta do sistema imunológico e redução na habilidade do trabalho são consequências da desnutrição. Nos doentes desnutridos, a intervenção nutricional tem como objetivo principal melhorar ou diminuir o risco nutricional, priorizando a qualidade de vida do enfermo, onde a busca da sensação de bem-estar do paciente se torna fundamental. (WAITZBERG, 2004) Caquexia é a denominação dada à desnutrição grave acompanhada de anorexia e astenia. A síndrome da caquexia neoplásica se caracteriza por um intenso consumo dos tecidos corporais musculares e adiposos, com perda

**Endereço:** Rua Dr. Ovide do Amaral 201

**Bairro:** Jardim das Américas

**UF:** PR

**Município:** CURITIBA

**CEP:** 81.520-060

**Telefone:** (41)3361-5271

**E-mail:** cep@lppcc.org.br

Continuação do Parecer: 1.371.725

progressiva e involuntária de peso, anemia, astenia, balanço nitrogenado negativo, disfunção imune e alterações metabólicas, principalmente a resistência periférica à insulina. (DA SILVA, 2006) A perda ponderal de 10% indica depleção severa, sendo o parâmetro utilizado para estabelecer o início da síndrome da anorexia-caquexia no paciente obeso. (DA SILVA, 2006) A terapia com hormônios esteróides anabolizantes no câncer pode além de diminuir a perda de massa corporal magra, resultar em aumento dos níveis de hemoglobina e do volume das células sanguíneas vermelhas. (DORNAS, 2006) Assim como no câncer, a perda progressiva de peso acompanhada de redução de massa músculo esquelética é observada também em paciente portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), podendo ser identificada em até 50% destes pacientes. Para auxiliar o paciente a ganhar massa muscular ou reduzir a perda, um dos tratamentos utilizados são os esteróides anabolizantes, hormônios que promovem hipertrofia muscular. O uso do hormônio, associado ao consumo de suplementação dietética hipercalórica promoveu maior ganho de peso e massa muscular em pacientes com DPOC. (VILLAÇA, 2005) Diante da desnutrição que frequentemente acomete o paciente oncológico, é de extrema importância a realização da avaliação nutricional periodicamente. A identificação do risco e estado nutricional é feita utilizando parâmetros clínicos, físicos, dietéticos, sociais, subjetivos, antropométricos e laboratoriais, visando o conhecimento adequado do paciente. (IKEMORI, 2003) O objetivo deste estudo é avaliar o benefício do uso de anabolizante, em curto período de tempo, no tratamento da desnutrição induzida pelo câncer, utilizando métodos de avaliação nutricional e exame físico.

**Hipótese:**

Avaliar o benefício do uso de anabolizante, em curto período de tempo, no tratamento da desnutrição induzida pelo câncer.

**Metodologia:**

**Delimitação do estudo:** Estudo clínico longitudinal, prospectivo e randomizado. **População:** Pacientes oncológicos portadores de tumor do trato gastro-intestinal, em uso de jejunostomia encaminhados ao ambulatório do Serviço de Cuidados Paliativos do Hospital Erasto Gaertner (HEG) que apresentem estado nutricional de risco de desnutrição ou severamente desnutridos conforme avaliação nutricional subjetiva global (ANEXO 1). **Amostra:** Amostragem de 30 pacientes, sendo 15 pacientes em cada grupo e que aceitem participar do estudo através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO 2). O número de casos foi definido considerando

**Endereço:** Rua Dr. Ovande do Amaral 201

**Bairro:** Jardim das Américas

**UF:** PR

**Município:** CURITIBA

**CEP:** 81.520-060

**Telefone:** (41)3361-5271

**E-mail:** cep@lpc.org.br



## LIGA PARANAENSE DE COMBATE AO CÂNCER



Continuação do Parecer: 1.371.725

o número de pacientes casos novos encaminhados ao Serviço de Cuidados Paliativos nos últimos 6 meses.

### Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Comparar os valores de massa muscular obtidos antes e após o uso do anabolizante.
- Realizar avaliação nutricional subjetiva produzida pelo paciente (ASG-PP) e avaliação com a bioimpedância.
- Analisar o efeito do anabolizante sobre o apetite utilizando a avaliação nutricional.
- Realizar avaliação sobre a qualidade de vida (QV) do paciente e comparar com os dados da avaliação nutricional.
- Confrontar os resultados da avaliação antropométrica durante os atendimentos com os exames bioquímicos realizados.

### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Não há riscos.

Benefícios:

Espera-se melhora da qualidade de vida e melhores resultados do tratamento.

### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Para este projeto nada consta.

### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos e consideracoes apresentado satisfatoriamente.

### Recomendações:

Sem recomendações, projeto aprovado.

### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto está de acordo conforme itens acima analisados, sem lista de inadequações.

### Considerações Finais a critério do CEP:

Gostaríamos de informar que o projeto de pesquisa intitulado como: "IMPACTO DO USO DE ANABOLIZANTE NANDROLONA NO TRATAMENTO DA DESNUTRIÇÃO INDUZIDA PELO CÂNCER", cujo número de protocolo é P.P. nº 2462 e tem como pesquisador responsável V. Sa. Foi avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa e foi Aprovado.

### Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

**Endereço:** Rua Dr. Ovande do Amaral 201

**Bairro:** Jardim das Américas

**UF:** PR

**Município:** CURITIBA

**CEP:** 81.520-060

**Telefone:** (41)3361-5271

**E-mail:** cep@lpcc.org.br

Continuação do Parecer: 1.371.725

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_624660.pdf	27/11/2015 11:57:25		Aceito
Outros	Justificativa_da_Pendencia.pdf	27/11/2015 11:56:58	Vinicius Basso Preti	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	parecer_cep.pdf	27/11/2015 06:23:56	Vinicius Basso Preti	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_detalhado_pos.pdf	27/11/2015 06:23:07	Vinicius Basso Preti	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle_pos.pdf	27/11/2015 06:15:32	Vinicius Basso Preti	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto_anabolizante.pdf	13/11/2015 12:17:31	Vinicius Basso Preti	Aceito
Outros	Assinaturas_anabolizante.pdf	13/11/2015 11:29:08	Vinicius Basso Preti	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CURITIBA, 16 de Dezembro de 2015

---

**Assinado por:  
 Jordan Zanetti Silva  
 (Coordenador)**

**Endereço:** Rua Dr. Ovande do Amaral 201

**Bairro:** Jardim das Américas

**CEP:** 81.520-060

**UF:** PR

**Município:** CURITIBA

**Telefone:** (41)3361-5271

**E-mail:** cep@lppc.org.br

## 9.2 Apêndice II

### Registro no clinicaltrials.gov

**ClinicalTrials.gov PRS**  
Protocol Registration and Results System

[Contact ClinicalTrials.gov PRS](#)

Org: HospitalEB User: Vinicius [Logout](#)

Quick Links

[New Record](#)  
[Quick Start Guide](#)  
[Problem Resolution Guide](#)

Records ▾ Accounts ▾ Help ▾

Email: [vbpreti@yahoo.com.br](mailto:vbpreti@yahoo.com.br) ([Update](#))

Help us improve: [PRS Survey](#)

Record List

Showing: 1 record

[Show/Hide Columns](#)

Protocol ID	ClinicalTrials.gov ID	Brief Title	Overall Status	Record Status	Last Update	Responsible Party	Problems
<a href="#">Open</a> HEG03	NCT03263520	Impact of the Use of Nandrolone on the Treatment of Malnutrition Induced by Cancer	Recruiting	Public	08/18/2017 15:49	[Sponsor]	

KEY: Results Delayed Results PRS Review

XML Upload No longer public PRS Review Comments

[Download...](#)



### 9.3 Apêndice III

Termo Livre de Consentimento Esclarecido (TCLE)

#### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Você está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa intitulada: *"Impacto do uso de anabolizante Nandrolona no tratamento da desnutrição induzida pelo câncer"*

#### **A JUSTIFICATIVA, OS OBJETIVOS E OS PROCEDIMENTOS**

O motivo que nos leva a estudar o problema da desnutrição no paciente oncológico é o grande impacto na qualidade de vida e resultados terapêuticos da doença. A pesquisa se justifica pelo grande número de pacientes oncológicos que sofrem por caquexia induzida pelo câncer e a falta de medidas para solucionar este problema. O objetivo desse projeto é avaliar o benefício do uso do anabolizante Nandrolona, em curto período de tempo, no tratamento da desnutrição induzida pelo câncer, por meio de avaliação nutricional subjetiva e objetiva, exames laboratoriais e avaliação da qualidade de vida. Os procedimentos serão realizados da seguinte forma: na primeira consulta os pacientes responderão à um questionário de avaliação nutricional, passarão por exame físico e bioimpedância com classificação do estado nutricional e responderão à um questionário de qualidade de vida. Nenhum destes exames é doloroso ou precisa de internação para sua realização. Serão realizados exames laboratoriais (hemograma, albumina e transferrina), avaliação médica dos sintomas clínicos e orientação medicamentosa e nutricional. Os pacientes serão divididos em grupo 1 (G1) e grupo 2 (G2). O G1 receberá o anabolizante no primeiro e décimo quinto dia na forma intramuscular que será administrada no hospital, e fará uso do corticosteroide em domicílio (medicamento na forma de comprimido para ser ingerido via oral) O G2 fará uso do corticosteroide em domicílio. No décimo quinto dia os pacientes retornarão ao ambulatório para serem novamente pesados. Após 30 dias do primeiro atendimento, os pacientes do G1 e G2

retornarão ao ambulatório, serão submetidos aos mesmos procedimentos realizados na primeira consulta com exceção da aplicação do anabolizante.

### **DESCONFORTOS E RISCOS E BENEFÍCIOS**

Existe um risco mínimo para o paciente que se submeter ao estudo, sendo este inerente aos efeitos colaterais das drogas, sendo justificada a aplicação devido às pequenas doses a serem utilizadas e o benefício esperado.

- Nandrolona: aumento de peso, diminuição da glicose no sangue (em pacientes diabéticos), edema (inchaço), ereção prolongada e dolorosa do pênis, dor no local da aplicação da injeção, sinais de virilização – aparecimento de pelos (em mulheres), aumento do colesterol LDL, diminuição do colesterol HDL.
- Dexametasona (corticosteroide): retenção hídrica, ganho de peso, elevação dos níveis de açúcar no sangue, aumento da necessidade de medicamentos para diabetes, irregularidades menstruais, demora na cicatrização de feridas, doenças cutâneas, edema e úlcera gastrintestinal.

As doses de ambos os medicamentos serão administradas em baixas doses.

### **GARANTIA DE ESCLARECIMENTO, LIBERDADE DE RECUSA E GARANTIA DE SIGILO**

Você será esclarecido(a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios.

Os pesquisadores irão tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados dos exames clínicos, laboratoriais que compõem a pesquisa estarão disponíveis para acesso dos pacientes quando desejarem e permanecerão confidenciais. Seu nome ou o material que indique a sua participação não será liberado sem a sua permissão. Você não será

identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Uma cópia deste consentimento informado será fornecida ao paciente.

### **CUSTOS DA PARTICIPAÇÃO**

A participação no estudo não acarretará custos para o paciente e não será disponível nenhuma compensação financeira adicional.

### **DECLARAÇÃO DO(A) PARTICIPANTE OU DO(A) RESPONSÁVEL PELO(A) PARTICIPANTE**

Eu, \_\_\_\_\_ fui informado(a) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e motivar minha decisão se assim o desejar. O responsável pela pesquisa Dr. Vinícius Basso Preti certificou-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais. Também sei que caso existam gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Em caso de dúvidas poderei contatar o Dr. Vinícius Basso Preti ou sua equipe no telefone (41) 3361-5000 ou o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Erasto Gaertner logradouro na rua Dr. Ovande do Amaral, 201 – Bairro Jardim das Américas – Fone: (41) 3361-5271.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

---

Nome	Assinatura do Participante	Data
------	----------------------------	------

---

Nome	Assinatura do Pesquisador	Data
------	---------------------------	------

---

---

Nome	Assinatura da Testemunha	Data
------	--------------------------	------

## 9.4 Apêndice IV

### Autorização para a utilização do questionário de qualidade de vida (QoL C-30) da EORTC

Dear Sir/Madam,

Please find below the links where you can download the documents you requested.

Best regards,

Your data:

Title: Dr  
Firstname: Vinicius  
Lastname: Preti  
Hospital/Institution: Hospital Erasto Gaertner  
Address: Rua Ovande do Amaral, 201  
County/State: Curitiba- PR  
Postal Code: 81520-060  
Country: Brazil  
Phone: +55(41)991915910  
Fax: +55(41)33615000  
Email: [vbpreti@me.com](mailto:vbpreti@me.com)

Protocol: Impact of the use of nandrolone on the treatment of malnutrition induced by cancer. Protocol number 50953415.5.0000.0098

Documents requested:

QLQ-C30 Core Questionnaire in Portuguese  
QLQ-C30 Scoring Manual  
Latest issue of the EORTC Quality of Life Group Newsletter

URLs:

<http://www.eortc.be/qol/files/C30/QLQ-C30%20PortugueseBrazilian.pdf>  
<http://www.eortc.be/qol/files/SCManualQLQ-C30.pdf>  
[http://www.eortc.be/qol/files/QOL\\_newsletter.pdf](http://www.eortc.be/qol/files/QOL_newsletter.pdf)

## 9.5 Apêndice V

### Ficha de coleta dos dados

Paciente número: \_\_\_\_\_ (randomização)

1. Número do Prontuário HEG: \_\_\_\_\_

2. Idade à randomização: \_\_\_\_\_ anos

3. Sexo

(1) masculino

(2) feminino

4. Diagnóstico:

(1) CEC de esôfago

(2) adenocarcinoma do esôfago

(3) adenocarcinoma do estômago

(4) Hepatocarcinoma

(5) colangiocarcinoma

(6) tumor do pâncreas

5. Estadiamento (7<sup>a</sup>. Edição):

(1) IA (2) IB (3) IIA (4) IIB (5) IIIA (6) IIIB (7) IIIC (8) IV

6. Karnofski: \_\_\_\_\_ em número (0 – 100)

7. ECOG: \_\_\_\_\_ em número (0-4)

8. Peso habitual: \_\_\_\_\_ Kg

9. Peso randomização: \_\_\_\_\_ Kg

10. IMC randomização: \_\_\_\_\_ Kg /m<sup>2</sup>

11. Peso ao final do estudo: \_\_\_\_\_ Kg

12. IMC ao final do estudo: \_\_\_\_\_ Kg/m<sup>2</sup>

13. Uso de via enteral à randomização

(1) sim

(2) não

Pontuação da ASG-PPP \_ (1) A \* (2) B (3) C

\*caso seja classificado como ASG-PPP A, deverá ser excluído

EORTC –QL 30:

Global \_\_\_\_\_ %

Funcional \_\_\_\_\_ %

Sintomas \_\_\_\_\_ %

Data aplicação 1<sup>a</sup>. Dose: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Dados BIA (bioimpedância elétrica) à randomização:

13. Massa Livre de gordura (massa magra) \_\_\_\_\_ Kg

14. Porcentagem de gordura: \_\_\_\_\_ %

15. Porcentagem de água: \_\_\_\_\_ %

16. Resistencia: \_\_\_\_\_

17. Reactância: \_\_\_\_\_

18. angulo de fase: \_\_\_\_\_

Data consulta de retorno: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

EORTC–QL 30:

Global \_\_\_\_\_ %

Funcional \_\_\_\_\_ %

Sintomas \_\_\_\_\_ %

Dados BIA após medicação:

19. Massa muscular (massa magra) \_\_\_\_\_ Kg

20. Porcentagem de gordura: \_\_\_\_\_ %

21. Porcentagem de água: \_\_\_\_\_ %

22. Resistencia: \_\_\_\_\_

23. Reactância: \_\_\_\_\_

24. Ângulo de fase: \_\_\_\_\_

25. complicação (1) não (2) sim

26. Tipo Complicações:

- (1) trombose venosa profunda
- (2) tromboembolismo pulmonar
- (3) infarto agudo do miocárdio
- (4) reação alérgica
- (5) dor no local da aplicação da medicação
- (6) sintomas de virilização
- (7) sintomas de prostatismo
- (8) candidíase oral/ esofágica
- (9) edema
- (10) confusão mental

27. Se o óbito ocorreu durante o estudo, tem relação com a medicação:

(1) não (2) sim

## 10. ANEXOS

## 10.1 Anexo 1

## AVALIAÇÃO SUBJETIVA GLOBAL PRODUZIDA PELO PACIENTE

TABELA 1. AVALIAÇÃO SUBJETIVA GLOBAL DO ESTADO NUTRICIONAL PRODUZIDA PELO PACIENTE.

Ao paciente: Marque com X ou preencha só espaços como indicados nas próximas quatro questões.

## 1. Mudança de peso (Ver tabela 2 – Planilha 1)

Resumo do meu peso habitual e atual:

Eu habitualmente peso \_\_\_\_\_ kg. Tenho \_\_\_\_\_ m de altura.

Há 1 ano o meu peso era de \_\_\_\_\_ kg. Há 6 meses eu pesava \_\_\_\_\_ kg.

Durante as duas últimas semanas o meu peso:  diminuiu (1)  não mudou (0)  aumentou (0)

Pontuação

CAIXA 1 \_\_\_\_\_

## 2. Ingestão alimentar

Em comparação ao normal eu poderia considerar a minha ingestão alimentar durante o último mês como:

inalterada (0)  mais que o normal (0)  menos que o normal (1)

Agora estou me alimentando:

um pouco menos que o normal (1)  pouca comida sólida (2)  apenas líquidos (3)

suplementos nutricionais (3)  muito pouco, quase nada (4)  apenas por nutrição enteral ou parenteral (0)

Pontuação

CAIXA 2 \_\_\_\_\_

## 3. Sintomas

Durante as últimas duas semanas eu tenho tido os seguintes problemas que me impediram de comer o suficiente (marque todos os que estiver sentindo):

sem problemas para me alimentar (0)  sem problemas, apenas sem vontade de comer (3)

náusea (1)  constipação (1)  lesões na boca (2)  não sinto gosto nos alimentos (1)

problemas de deglutição (2)  dor (onde?) \_\_\_\_\_ (3)  vômito (3)  diarreia (3)

boca seca (1)  o cheiro da comida me enjoa (1)  saciedade rápida (1)  outros (1)

Pontuação

CAIXA 3 \_\_\_\_\_

## 4. Capacidade funcional

Durante o último mês eu considerava a minha atividade como:

normal, sem nenhuma limitação (0)

não no meu normal, mas capaz de realizar satisfatoriamente minhas atividades normais (1)

Pontuação

CAIXA 4 \_\_\_\_\_



- sentido-me incapaz para a maioria das coisas, mas permanecendo na cama por menos da metade do dia (2)
- capaz de fazer pouca atividade e passo a maior parte do dia na cadeira ou na cama (3)
- quase sempre acamado, raramente fora da cama (3)

O restante do questionário será preenchido pelo nutricionista. Obrigada pela sua colaboração.

Somatória das pontuações das caixas 1 a 4 \_\_\_\_\_

A

### 5. História

Doença e sua relação com as necessidades nutricionais (Ver tabela 2 - Planilha 2)

Diagnóstico primário (especificar) \_\_\_\_\_ (estadiamento se conhecido) \_\_\_\_\_

Demanda metabólica (Ver tabela 2 – Planilha 3)

### 6. Exame físico (Ver tabela 2 – Planilha 4)

### 7. Avaliação nutricional subjetiva (escolha um)

A: bem nutrido     B: moderadamente (ou suspeita) desnutrido     C: gravemente desnutrido

**TABELA 1. PLANILHAS DE PONTUAÇÃO UTILIZADAS PARA RESPONDER OS ITENS 5 E 6 DA ASG –PPP.**

#### PLANILHA 1. Perda de peso.

Para determinar a contagem use os dados disponíveis referentes a 1mês. Use os dados de 6 meses somente se não tiver os dados referentes a 1 mês. Use os pontos abaixo para a contagem da alteração de peso e adicione 1 ponto se o paciente teve perda de peso durante as últimas 2 semanas. Coloque o valor total da contagem na caixa 1 da ASG-PPP.

<i>Perda de peso em 1 mês.</i>	<i>Pontos</i>	<i>Perda de peso em 6 meses.</i>	<i>Pontuação</i>
≥ 10 %	4	≥ 20%	Planilha 1
5 - 9,9 %	3	10 - 19,9%	<b>Obs.: Somar estas pontuações ao valor encontrado na Caixa-1 da Tabela 1.</b>
3 - 4,9 %	2	6 - 9,9%	
2 - 2,9 %	1	2 - 5,9%	
0 - 1,9 %	0	0 - 1,9%	

## PLANILHA 2. Critérios por condições.

Adicione 1 ponto para cada condição listada abaixo presente no paciente.

<i>Categoria</i>	<i>Pontos</i>
Câncer	1
AIDS	1
Caquexia pulmonar ou cardíaca	1
Úlcera por pressão, ferida aberta ou fístulas	1
Presença de traumas	1
Idade > 65 anos	1

Pontuação  
 Planilha 2 \_\_\_\_\_

**B**

## PLANILHA 3. Estresse metabólico.

A contagem do estresse metabólico é avaliada para saber qual será a necessidade do aumento de proteína e caloria. A contagem é adicionada ao paciente que teve febre > 38,8° C (3 pontos) e está com 10 mg de corticosteróide Prednisona (2 pontos).

Pontuação  
 Planilha 3 \_\_\_\_\_

**C**

Estresse	Nenhuma	Baixo (1)	Moderado (2)	Elevado (3)
Febre	Sem febre	> 37,2 e < 38° C	> 38,3 e < 38,8 °	> 38,8 °C
Duração da febre	Sem febre	< 72 horas	C	> 72 horas
Corticosteróides	Sem corticosteróides	Baixa dose (> 10mg Prednisona ou equivalente/dia)	Moderada dose (> 10 e < 30mg Prednisona ou equivalente/dia)	Elevada dose (> 30 mg Prednisona ou equivalente/dia)

## PLANILHA 4. Exame físico.

Exames físicos incluem a evolução de 3 aspectos da composição corporal: gordura, músculos e líquido corporal. Cada aspecto do exame é classificado pelo grau de deficiência. Classificação das categorias: 0 = sem deficiência; 1+ = deficiência leve; 2+ = deficiência moderada; 3+ = deficiência grave.

### *Gordura:*

Tecido adiposo orbital	0	1+	2+	3+
Tríceps	0	1+	2+	3+

<b>Gordura abaixo da costela</b>	<b>0</b>	<b>1+</b>	<b>2+</b>	<b>3+</b>	<div style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin-bottom: 10px;"> <p>A contagem de pontos para exame físico é determinada pelo total da avaliação de deficiência corporal</p> <p>Sem deficiência: 0 pontos Deficiência leve: 1 ponto Deficiência moderada: 2 pontos Deficiência grave: 3 pontos</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin-bottom: 10px; text-align: center;"> <p>Pontuação Planilha 4 _____</p> </div> <p style="text-align: center;"><b>D</b></p>
<b>Avaliação geral da deficiência de gordura</b>	<b>0</b>	<b>1+</b>	<b>2+</b>	<b>3+</b>	
<b>Músculos:</b>					
<b>Temporais</b>	<b>0</b>	<b>1+</b>	<b>2+</b>	<b>3+</b>	
<b>Clavícula (peitorais e deltóide)</b>	<b>0</b>	<b>1+</b>	<b>2+</b>	<b>3+</b>	
<b>Ombros (deltóides)</b>	<b>0</b>	<b>1+</b>	<b>2+</b>	<b>3+</b>	
<b>Interósseos</b>	<b>0</b>	<b>1+</b>	<b>2+</b>	<b>3+</b>	
<b>Escápula (latíssimo dorso, trapezio e deltoide)</b>	<b>0</b>	<b>1+</b>	<b>2+</b>	<b>3+</b>	
<b>Quadríceps</b>	<b>0</b>	<b>1+</b>	<b>2+</b>	<b>3+</b>	
<b>Panturrilha</b>	<b>0</b>	<b>1+</b>	<b>2+</b>	<b>3+</b>	
<b>Avaliação geral do estado muscular</b>	<b>0</b>	<b>1+</b>	<b>2+</b>	<b>3+</b>	
<b>Líquido corporal:</b>	<b>0</b>	<b>1+</b>	<b>2+</b>	<b>3+</b>	
<b>Edema no tornozelo</b>	<b>0</b>	<b>1+</b>	<b>2+</b>	<b>3+</b>	
<b>Edema sacral</b>	<b>0</b>	<b>1+</b>	<b>2+</b>	<b>3+</b>	
<b>Ascite</b>	<b>0</b>	<b>1+</b>	<b>2+</b>	<b>3+</b>	
<b>Avaliação geral do líquido corporal</b>					

**QUADRO1. Pontuação da ASG – PPP utilizada para verificar a necessidade de intervenção nutricional.**

Contagem das pontuações A + B + C + D = \_\_\_\_\_

**TABELA 3. Categorias da ASG – PPP.**

	<b>CATEGORIA A</b>	<b>CATEGORIA B</b>	<b>CATEGORIA C</b>
<b>Peso</b>	Sem perda de peso ou ganho de peso recente.	< 5% de perda de peso em 1 mês (ou 10% em 6 meses) ou perda de peso progressiva.	> 5% de perda de peso em 1 mês (ou > 10% em 6 meses) ou perda de peso progressiva.
<b>Ingestão alimentar</b>	Sem deficiência ou melhora recente.	Diminuição moderada da ingestão alimentar.	Diminuição grave da ingestão alimentar.
<b>Sintomas</b>	Sem sintomas gastrointestinais ou melhora dos sintomas possibilitando nutrição adequada.	Presença de deficiência (ASG-PPP Caixa 3).	Presença de deficiência (ASG-PPP Caixa 3).
<b>Capacidade funcional</b>	Sem deficiência ou melhora recente.	Deficiência funcional moderada ou recente piora na capacidade funcional.	Deficiência funcional grave ou recente piora na capacidade funcional.
<b>Exames físicos</b>	Sem deficiência ou deficiência crônica, mas com melhora recente.	Evidência de perda de massa muscular e gordura subcutânea de leve a moderada.	Sinais óbvios de desnutrição (perda de peso grave, tecido subcutâneo, possíveis edemas).

**QUADRO 2. Pontuação baseada na Tabela 3 da ASG-PPP para verificar a necessidade de intervenção nutricional.**

**0 – 1 ponto = não necessita de intervenção nutricional no momento. Reavaliar a rotina durante o tratamento**

**2 – 3 pontos = educação nutricional para o paciente e família, feito pelo nutricionista com intervenção farmacológica quando verificada a necessidade por exames e indicadores laboratoriais.**

**4 – 8 pontos = requer intervenção nutricional realizada pelo nutricionista.**

**> 9 pontos = indica importante necessidade de controlar os sintomas e/ou verificar outra opção de intervenção nutricional.**

## **10.2 Anexo II**

Questionário de qualidade de vida- EORTC



## EORTC QLQ-C30 (version 3)

Gostaríamos de conhecer alguns pormenores sobre si e a sua saúde. Por favor, responda você mesmo/a a todas as perguntas fazendo um círculo à volta do número que melhor se aplica ao seu caso. Não há respostas certas nem erradas. A informação fornecida é estritamente confidencial.

Escreva as iniciais do seu nome:

\_\_\_\_\_

A data de nascimento (dia, mês, ano):

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

A data de hoje (dia, mês, ano):

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

---

	<b>Não</b>	<b>Um pouco</b>	<b>Bastante</b>	<b>Muito</b>
1. Custa-lhe fazer esforços mais violentos, por exemplo, carregar um saco de compras pesado ou uma mala?	1	2	3	4
2. Custa-lhe percorrer uma <u>grande</u> distância a pé?	1	2	3	4
3. Custa-lhe dar um <u>pequeno</u> passeio a pé, fora de casa?	1	2	3	4
4. Precisa de ficar na cama ou numa cadeira durante o dia?	1	2	3	4
5. Precisa que o/a ajudem a comer, a vestir-se, a lavar-se ou a ir à casa de banho?	1	2	3	4

### **Durante a última semana :**

	<b>Não</b>	<b>Um pouco</b>	<b>Bastante</b>	<b>Muito</b>
6. Sentiu-se limitado/a no seu emprego ou no desempenho das suas actividades diárias?	1	2	3	4
7. Sentiu-se limitado/a na ocupação habitual dos seus tempos livres ou noutras actividades de lazer?	1	2	3	4
8. Teve falta de ar?	1	2	3	4
9. Teve dores?	1	2	3	4
10. Precisou de descansar?	1	2	3	4
11. Teve dificuldade em dormir?	1	2	3	4
12. Sentiu-se fraco/a?	1	2	3	4
13. Teve falta de apetite?	1	2	3	4
14. Teve enjoos?	1	2	3	4
15. Vomitou?	1	2	3	4

**Durante a última semana :**

	Não	Um pouco	Bastante	Muito
16. Teve prisão de ventre?	1	2	3	4
17. Teve diarreia?	1	2	3	4
18. Sentiu-se cansado/a?	1	2	3	4
19. As dores perturbaram as suas actividades diárias?	1	2	3	4
20. Teve dificuldade em concentrar-se, por exemplo, para ler o jornal ou ver televisão?	1	2	3	4
21. Sentiu-se tenso/a?	1	2	3	4
22. Teve preocupações?	1	2	3	4
23. Sentiu-se irritável?	1	2	3	4
24. Sentiu-se deprimido/a?	1	2	3	4
25. Teve dificuldade em lembrar-se das coisas?	1	2	3	4
26. O seu estado físico ou tratamento médico interferiram na sua vida <u>familiar</u> ?	1	2	3	4
27. O seu estado físico ou tratamento médico interferiram na sua actividade <u>social</u> ?	1	2	3	4
28. O seu estado físico ou tratamento médico causaram-lhe problemas de ordem financeira?	1	2	3	4

**Nas perguntas que se seguem faça um círculo à volta do número, entre 1 e 7, que melhor se aplica ao seu caso**

29. Como classificaria a sua saúde em geral durante a última semana?

1            2            3            4            5            6            7

Péssima

Óptima

30. Como classificaria a sua qualidade de vida global durante a última semana?

1            2            3            4            5            6            7

Péssima

Óptima