KARINA HELENA CANTON VIANI

Estado nutricional e sobrevida global de crianças e adolescentes
com câncer acompanhados pelo serviço de nutrição

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em
Ciências

Programa de Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Vicente Odone Filho

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 5890, de 20 de dezembro de 2010.

A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

São Paulo

2019

KARINA HELENA CANTON VIANI

Estado nutricional e sobrevida global de crianças e adolescentes
com câncer acompanhados pelo serviço de nutrição

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em
Ciências

Programa de Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Vicente Odone Filho

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 5890, de 20 de dezembro de 2010.

A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Viani, Karina Helena Canton

Estado nutricional e sobrevida global de crianças e adolescentes com câncer acompanhados pelo serviço de nutrição / Karina Helena Canton Viani. -- São Paulo, 2019.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Pediatria.

Orientador: Vicente Odone Filho.

Descritores: 1.Estado nutricional 2.Criança 3.Oncologia 4.Nutrição de grupos de risco 5.Programas de nutrição 6.Transtornos da nutrição infantil 7.Ciências da nutrição infantil 8.Nutrição da criança 9.Nutrição do adolescente 10.Brasil

USP/FM/DBD-490/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

Aos meus pais, Fatima e Edson Viani, pela criação de um lar cheio de amor e união, e pelo apoio e incentivo à educação sempre.

Ao meu irmão Renato Viani pela amizade e parceria por toda a vida.

À minha família pelo suporte sempre, especialmente à minha querida madrinha Nilce, e aos amados avós Hélio e Lourdes Canton (*in memoriam*), e Nair e Wilson Viani, por todo o esforço em criar e educar os meus pais.

Agradecimentos

Ao querido orientador e amigo Prof. Dr. Vicente Odone Filho pela mentoria, parceria, incentivo ao aprimoramento profissional e à vida acadêmica, e por ser um exemplo de profissional e de ser humano para todos que o cercam.

Obrigada aos queridos amigos Dr. Ronald Barr e Dra. Elena Ladas pela ajuda com esta tese, por tudo o que com eles aprendi e pelas maravilhosas oportunidades que me proporcionaram durante a minha carreira, mas acima de tudo pela valiosa amizade.

(Thank you to the dear friends Dr. Ronald Barr and Dr. Elena Ladas for helping with this thesis, for everything I have learned from them and the amazing opportunities they gave me throughout my career, but above all for the very treasured friendship.)

Ao Dr. Lehana Thabane pelo auxílio com a análise estatística desta tese. Sua contribuição fortaleceu muito este estudo.

(To Dr. Lehana Thabane for taking the time to help with the statistical analysis for this thesis. His contribution made this study a lot stronger.)

Às nutricionistas do ITACI Bianca Manzoli, Giuliana Bouchabki, Marina Neto, Juliana Nabarrete e Vanessa Oliveira pela coleta de dados e apoio para que a pós-graduação fosse possível. E às nutricionistas do ICr pelo incentivo e inspiração ao aprimoramento profissional constante para nossos pacientes.

À nutricionista Luiza Albuquerque pela ajuda com outros projetos para que eu pudesse me concentrar neste.

Ao querido Dr. Rubens Feferbaum, por ter acendido a fagulha da pesquisa na equipe de nutrição do ITACI e incentivar a minha vida acadêmica a cada passo do caminho.

A todas as crianças e adolescentes que tive o privilégio de conhecer no ITACI, bem como suas famílias, pelo amor compartilhado e o valioso aprendizado para toda a vida.

*“It is our choices that show what we truly are, far more than
our abilities.” – Albus Dumbledore*

J. K. Rowling

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Oncologia Pediátrica e Nutrição.....	2
1.2. Avaliação do estado nutricional.....	5
1.3. Estado nutricional de crianças e adolescentes com câncer no Brasil...7	
1.4. Justificativa.....	8
2. OBJETIVOS.....	9
2.1. Objetivo principal.....	10
2.2. Objetivos específicos.....	10
3. MÉTODOS.....	11
3.1. Amostra e coleta de dados.....	13
3.1.1. Critérios de inclusão e exclusão.....	13
3.1.2. Antropometria.....	14
3.2. Variáveis.....	16

3.3. Agrupamento de diagnósticos.....	17
3.4. Classificação do estado nutricional.....	18
3.5. Atendimento e cuidado nutricional.....	20
3.6. Análise estatística.....	21
4. RESULTADOS.....	22
4.1. Estado nutricional ao diagnóstico.....	23
4.1.1. Comparação de indicadores antropométricos.....	27
4.2. Estado nutricional ao diagnóstico e sobrevida global.....	30
4.2.1. Análise de sobrevida.....	30
4.2.2. Análise multivariada.....	36
4.3. Avaliação longitudinal do estado nutricional.....	38
5. DISCUSSÃO.....	42
5.1. Estado nutricional ao diagnóstico.....	44
5.1.1. Comparação de indicadores antropométricos.....	48
5.2. Estado nutricional ao diagnóstico e sobrevida global.....	50
5.3. Análise longitudinal do estado nutricional.....	55
5.4. Limitações e pontos fortes.....	60
5.5. Aplicações na prática clínica.....	62
6. CONCLUSÕES.....	64
7. ANEXOS.....	67
Anexo A - Aprovação da CAPPesq.....	68

8. REFERÊNCIAS.....	70
---------------------	----

Lista de abreviaturas e siglas

CAPPesq	Comissão de análise de projetos de pesquisa da FMUSP
CB	Circunferência de braço
DCT	Dobra cutânea tricipital
HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de massa corporal
LLA	Leucemia linfóide aguda
LMA	Leucemia mieloide aguda
LNH	Linfoma não Hodgkin
OR	Odds ratio
PNET	Tumor neuroectodérmico primitivo
SBP	Sociedade brasileira de pediatria
SIOP	Sociedade internacional de oncologia pediátrica
SISVAN	Sistema de vigilância alimentar e nutricional
SNC	Sistema nervoso central
zE/I	Z escore de estatura para a idade
zIMC/I	Z escore de índice de massa corporal para a idade

Lista de figuras

Figura 1. Ilustração de mensuração da circunferência de braço.....	15
---	----

Lista de tabelas

Tabela 1. Classificação do estado nutricional por z escore de índice de massa corporal para a idade de pacientes oncológicos pediátricos ao diagnóstico, por diagnóstico.....	24
Tabela 2. Classificação do estado nutricional por circunferência de braço de pacientes oncológicos pediátricos ao diagnóstico, por diagnóstico.....	25
Tabela 3. Classificação do estado nutricional por índice de massa corporal para a idade e circunferência de braço, por diagnóstico.....	26
Tabela 4. Classificação do estado nutricional de pacientes oncológicos pediátricos ao diagnóstico por diferentes indicadores antropométricos, por tipo de tumor.....	28
Tabela 5. Valores de p referente a teste log rank de igualdade das funções de sobrevivência de crianças e adolescentes, por presença ou não de má nutrição classificada por circunferência de braço ou índice de massa corporal, e presença de déficit de estatura ao diagnóstico do câncer.....	34
Tabela 6. Classificação do estado nutricional de crianças e adolescentes com câncer após até 1 ano de tratamento, por grupo diagnóstico.....	40

Lista de gráficos

Gráfico 1. Distribuição por tipo de tumor de pacientes oncológicos pediátricos.....	23
Gráfico 2. Distribuição de diagnósticos oncológicos de crianças e adolescentes.....	26
Gráfico 3. Prevalência de déficit de estatura por tipo de tumor e diagnóstico.....	27
Gráfico 4. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier referente a crianças e adolescentes com câncer tratados na Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.....	31
Gráfico 5. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier referente a pacientes oncológicos pediátricos avaliados pela equipe de nutrição ao diagnóstico.....	31
Gráfico 6. Comparação de curvas de sobrevida de Kaplan-Meier por má nutrição ao diagnóstico classificada por (A) circunferência do braço, (B) z escore de índice de massa corporal para a idade.....	32
Gráfico 7. Comparação de curvas de sobrevida de Kaplan-Meier referente a pacientes oncológicos pediátricos, por presença ou não de sobrepeso/obesidade ao diagnóstico.....	33
Gráfico 8. Comparação de curvas de sobrevida de Kaplan-Meier referente a pacientes com diagnóstico de tumor de sistema nervoso central, por presença ou não de má nutrição ao diagnóstico.....	35

Gráfico 9. Comparação de curvas de sobrevida de Kaplan-Meier referente a crianças e adolescentes com leucemia linfóide aguda, por presença ou não de déficit de estatura ao diagnóstico.....35

Gráfico 10. Alteração da prevalência de (A) má nutrição e (B) subnutrição em crianças e adolescentes nos primeiros 7 meses de tratamento oncológico.....39

Resumo

Viani KHC. *Estado nutricional e sobrevida global de crianças e adolescentes com câncer acompanhados pelo serviço de nutrição* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

INTRODUÇÃO: O estado nutricional adequado durante o tratamento antineoplásico é essencial na redução do risco de morbimortalidade, tempo de internação, abandono de tratamento, custo hospitalar e melhora da qualidade de vida. Estudos em crianças com leucemia linfóide aguda (LLA) têm demonstrado que o estado nutricional é um fator de risco modificável para desfechos clínicos desfavoráveis. É essencial que o cenário epidemiológico seja reconhecido, entretanto há uma lacuna importante na literatura no que tange ao estudo do papel da nutrição na oncologia pediátrica no Brasil. **OBJETIVO:** O objetivo deste trabalho é descrever o estado nutricional de crianças e adolescentes com câncer avaliadas pela equipe de nutrição ao diagnóstico e analisar seu impacto na sobrevida global. **MÉTODOS:** Este é um estudo longitudinal retrospectivo que utilizou avaliações nutricionais de crianças e adolescentes com câncer internados bem como ambulatoriais que passaram em consulta com o nutricionista. O diagnóstico do estado nutricional foi feito por meio do Z score de índice de massa corporal (IMC) para idade e circunferência de braço (CB). **RESULTADOS:** Foram incluídos na análise ao diagnóstico 366 pacientes. Dependendo do indicador nutricional e tipo de tumor, a prevalência de subnutrição na população estudada varia de 8 a 23% e sobrepeso de 5 a 20%.

Os dois indicadores nutricionais avaliados foram independentes quanto à classificação do estado nutricional ($p=0,000$). Não houve diferença estatisticamente significativa na sobrevida global quando estratificado por presença de má nutrição classificada por CB. Entretanto, quando avaliado por IMC encontrou-se potencial pior sobrevida em pacientes malnutridos (hazard ratio [HR]=1,27; IC95% 0,88-1,83; $p=0,209$). Pacientes com sobrepeso/obesidade classificados por IMC apresentaram pior sobrevida global (HR=1,53; IC95% 1,02-2,29; $p=0,041$). Subnutrição por CB (HR=3,90; IC95% 1,28-11,85; $p=0,017$) ou IMC (HR=12,33; IC95% 1,56-97,85; $p=0,017$) em pacientes com neuroblastoma também foi significativamente associado a pior sobrevida global. A presença de déficit de estatura ao diagnóstico impactou na sobrevida global de pacientes com LLA (HR=5,59; IC95% 1,85-16,85; $p=0,002$). Foram incluídos 95 pacientes na avaliação longitudinal. A prevalência de má nutrição reduziu de 28,4% ao diagnóstico para 24,2% após mediana de 7 meses de tratamento ($p=0,001$). Dos pacientes com linfoma não Hodgkin (LNH) ou LLA, 90,2% apresentaram manutenção ou melhora do estado nutricional, versus 59,1% dos com tumores sólidos ($p=0,000$), porém a manutenção ou melhora do estado nutricional após 7 meses de tratamento não impactou na sobrevida global (HR=0,65; IC95% 0,28-1,48; $p=0,303$). Pacientes com LLA ou LNH tem maior chance de manutenção ou melhora do estado nutricional nos primeiros 7 meses de tratamento versus pacientes com tumores sólidos (OR=0,11 IC95% 0,03-0,39 $p=0,001$). **CONCLUSÃO:** A presença de má nutrição ou subnutrição ao diagnóstico não impactou na sobrevida global, porém pacientes com sobrepeso/obesidade, quando identificados por IMC, apresentaram maior mortalidade. Déficit de estatura ao diagnóstico para crianças com LLA e

subnutrição em pacientes com neuroblastoma impactaram significativa e negativamente na sobrevida global.

Descritores: Estado nutricional; Criança; Oncologia; Nutrição de grupos de risco; Programas de nutrição; Transtornos da nutrição infantil; Ciências da nutrição infantil; Nutrição da criança; Nutrição do adolescente; Brasil.

Summary

Viani KHC. *Nutritional status and overall survival of children and adolescents with cancer assessed by the nutritional service* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2019.

INTRODUCTION: An adequate nutritional status during antineoplastic treatment is essential in reducing the risk of morbidity and mortality, length of stay, treatment abandonment, hospital costs and in improving quality of life. Studies in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) have shown that nutritional status is a modifiable risk factor for unfavorable clinical outcomes. It is essential that the epidemiological scenario is recognized; however, there is an important gap in the literature that impairs the study of the role of nutrition in pediatric oncology in Brazil. **OBJECTIVE:** This study aims to describe the nutritional status of children and adolescents with cancer assessed by the nutrition team at diagnosis and to evaluate its association with overall survival. **METHODS:** This is a longitudinal retrospective study that used nutritional assessments of hospitalized children and adolescents with cancer, as well as outpatients that consulted with the nutritionist. The diagnosis of nutritional status was made by body mass index (BMI) for age z score and mid-upper arm circumference (MUAC) percentiles. **RESULTS:** A total of 366 patients were included in the analysis at diagnosis. Depending on the nutritional indicator and tumor type, the prevalence of undernutrition in the population varied from 8 to 23% and overweight from 5 to 20%. The two nutritional indicators used were independent

for nutritional status classification ($p=0.000$). There was no statistically significant difference in overall survival when stratified by presence of malnutrition by MUAC. However, when assessed by BMI, there was potentially worse overall survival for malnourished patients (hazard ratio [HR]=1.27; 95% CI 0.88-1.83; $p=0.209$). Overweight/obese patients classified by BMI also had worse overall survival (HR=1.53; 95% CI 1.02-2.29; $p=0.041$). Malnutrition by MUAC (HR=3.90; 95% CI 1.28-11.85; $p=0.017$) or BMI (HR=12.33; 95% CI 1.56-97.85; $p=0.017$) in patients with neuroblastoma was also associated with higher mortality, while stunting impacted the overall survival of patients with ALL (HR=5.59; 95% CI 1.85-16.85; $p=0.002$). Ninety-five patients were included in the longitudinal evaluation. The prevalence of malnutrition reduced from 28.4% at diagnosis to 24.2% after 7 months of treatment ($p=0.001$). Ninety per cent of patients with non-Hodgkin's lymphoma (NHL) or ALL maintained or improved their nutritional status, compared to 59.1% of patients with solid tumors ($p=0.000$), but maintenance or improvement of nutritional status did not impact on overall survival (HR=0.65; 95% CI 0.28-1.48; $p=0.303$). Patients with ALL or NHL were more likely to maintain or improve nutritional status in the first 7 months of treatment versus patients with solid tumors (OR=0.11 95% CI 0.03-0.39 $p=0.001$). **CONCLUSION:** The presence of malnutrition or undernutrition at diagnosis did not impact mortality; however, overweight/obesity, when classified by BMI, resulted in inferior overall survival. Stunting for children with ALL and undernutrition for patients with neuroblastoma significantly and negatively impacted overall survival.

Descriptors: Nutritional status; Child; Medical oncology; Nutrition for vulnerable groups; Nutrition programs; Child nutrition disorders; Child nutrition sciences; Child nutrition; Adolescent nutrition; Brazil.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Oncologia Pediátrica e Nutrição

O câncer pediátrico corresponde a um grupo de doenças que têm em comum a proliferação descontrolada de células anormais. Diferentemente do câncer do adulto, o câncer infanto-juvenil geralmente afeta as células do sistema sanguíneo e os tecidos de sustentação. Por serem predominantemente de natureza embrionária, tumores na criança e no adolescente são constituídos de células indiferenciadas, o que no geral proporciona melhor resposta aos tratamentos atuais. Os tumores mais frequentes na infância e na adolescência são as leucemias, os que atingem o sistema nervoso central e os linfomas; porém, a incidência de cada diagnóstico varia com a idade, sexo e etnia, apresentando predominância discreta no sexo masculino e picos de incidência nos primeiros anos de vida e entre 15 e 19 anos de idade.^{1,2}

A ocorrência de neoplasias malignas em crianças e adolescentes é rara quando comparada aos tumores do adulto, correspondendo entre 2 e 3% de todos os tumores malignos na população geral.³ Da incidência global estimada de 400.000 casos novos de câncer em crianças de 0 a 14 anos de idade, mais de 80% dos diagnosticados vivem em países em desenvolvimento.^{4,5} No Brasil, há aproximadamente 12.500 novos diagnósticos de câncer em crianças e adolescentes de 1 a 19 anos de idade, representando a maior causa de mortalidade por doença (8% do total) nesta faixa etária no país.¹

Nas últimas décadas, o progresso no tratamento do câncer infanto-juvenil foi notável. Hoje, as taxas de cura chegam a cerca de 80%, fruto não só

do avanço científico e evolução da terapia antineoplásica, mas também da melhora da qualidade do suporte assistencial aos pacientes por meio das equipes multiprofissionais.^{1,2} As bases do tratamento são quimioterapia, radioterapia e cirurgia, além de modalidades terapêuticas mais novas, como transplante de células-tronco hematopoiéticas, imunoterapia, anticorpos monoclonais e drogas específicas contra proteínas regulatórias do mecanismo celular anormal da neoplasia.²

Crianças com câncer são particularmente vulneráveis à má nutrição pois muitas vezes o tumor maligno atua de forma a consumir as reservas nutricionais do hospedeiro, ou os sintomas da moléstia levam à redução da ingestão oral.⁶ Além disso, o tratamento pode promover a diminuição ou aumento excessivo da ingestão alimentar através de seus efeitos colaterais, o que acarreta no comprometimento do estado nutricional e, por consequência, do próprio tratamento.⁷⁻¹² O grau de comprometimento nutricional sofre influência, ainda, do tipo de tumor (hematológico, sólido ou tumor de sistema nervoso central), estágio da doença e órgãos acometidos.¹³⁻¹⁸

A prevalência de subnutrição no câncer infanto-juvenil na literatura varia entre 6 e 90% dependendo do país em que o estudo foi conduzido, método utilizado para classificação do estado nutricional, diagnóstico estudado, momento da avaliação nutricional e estado socioeconômico do paciente.^{13,19-23} Além disso, a presença de obesidade ao diagnóstico, situação cada vez mais comum em nossa população, também é muito preocupante, uma vez que tal condição também está associada a pior prognóstico em crianças com leucemia aguda.^{24,25}

O estado nutricional adequado durante o tratamento antineoplásico é essencial na redução do risco de infecções, menor morbidade, toxicidade, tempo de internação, abandono de tratamento, custo hospitalar e, conseqüentemente, melhor sobrevida e melhora geral da qualidade de vida.^{22,24-32} Estudos em crianças com leucemia linfóide aguda (LLA) têm demonstrado que a remediação do estado nutricional comprometido (subnutrição ou sobrepeso) durante o tratamento pode resultar em melhora da sobrevida, corroborando a hipótese de que o estado nutricional é um fator de risco modificável para desfechos clínicos desfavoráveis.^{25,33}

1.2. Avaliação do estado nutricional

A avaliação do estado nutricional é operacionalizada pela medida dos indicadores relacionados à nutrição do indivíduo que permite a identificação de informações necessárias para intervenções e planejamento dos cuidados nutricionais e clínicos. Ela tem como objetivo identificar possíveis distúrbios nutricionais, possibilitando uma intervenção adequada, de forma a auxiliar na recuperação e/ou manutenção do estado de saúde, bem como garantir o crescimento e desenvolvimento adequados de crianças e adolescentes. Os seguintes métodos podem ser utilizados para avaliar o estado nutricional: antropometria, medidas de composição corporal, parâmetros bioquímicos e avaliação do consumo alimentar, bem como exame físico e avaliação global subjetiva.³⁴

A antropometria mede de maneira estática os diversos compartimentos corporais e inclui a aferição de peso, estatura, dobras cutâneas e circunferências de membros. O peso é a somatória de todos os componentes corporais do indivíduo. As diferenças no tamanho esquelético, hidratação e composição corporal no que tange a massa muscular e a massa de gordura podem contribuir para variações do peso corporal.¹⁰

A avaliação nutricional de crianças com câncer requer especial atenção, uma vez que a presença de edema, ascite, organomegalias e massas tumorais é frequente, o que pode mascarar o peso e consequentemente gerar equivocada classificação do estado nutricional. Assim, a associação da avaliação com especificidade na identificação do tipo de comprometimento nutricional, adiposo e/ou muscular, destas crianças é recomendada para que seu

estado nutricional possa ser melhor compreendido e monitorado.¹⁰ Estudos têm demonstrado que a antropometria do braço – dobra cutânea tricipital (DCT) e circunferência de braço (CB) – é boa indicadora do estado nutricional de pacientes oncológicos pediátricos, sendo considerado método útil, acessível, barato e não invasivo.^{20,29,33,35,36} Diretrizes previamente publicadas pela sociedade internacional de oncologia pediátrica (SIOP) recomendam a CB para medir o estado nutricional de crianças com câncer, uma vez que a medida não é afetada pela massa tumoral e por ser bem estabelecida na literatura para tal fim.^{36,37} Além disso, a CB é uma medida de aferição simples e reprodutível, o que reduz a chance de variações inter-observador.³³

1.3. Estado nutricional de crianças e adolescentes com câncer no Brasil

Existe uma importante lacuna na literatura em relação à pesquisa de alta qualidade sobre a relação entre nutrição e câncer pediátrico em países em desenvolvimento, inclusive no Brasil. A maioria dos estudos brasileiros sobre este tema publicados em revistas indexadas possui desenho de estudo transversal, principalmente revisões retrospectivas de prontuários. A maioria das publicações também são da última década e representam instituições localizadas no Sudeste do país, principalmente no estado de São Paulo, com baixa representatividade da região Norte.³⁸

No geral, a prevalência de pacientes subnutridos ao diagnóstico em estudos brasileiros varia de 6 a 25% e durante o tratamento de 10,5 a 52,4%.^{13,19,23,39-46} Nos pacientes com LLA, diagnóstico mais estudado, a prevalência de subnutrição varia de 6 a 21,2% no momento do diagnóstico,^{23,45,46} aumentando para 52,6% em um estudo que avaliou pacientes após pelo menos um ciclo quimioterápico.⁴¹ Sobrepeso e obesidade possuem prevalências reportadas de 4,1 a 35% no diagnóstico,^{13,46-48} e 7,2 a 57,9% durante ou após o tratamento.^{39-42,48} Apesar da heterogeneidade das metodologias e classificação do estado nutricional, parece claro que pacientes malnutridos, tanto subnutridos e com sobrepeso, são amplamente prevalentes na população brasileira de crianças e adolescentes com câncer.

1.4. Justificativa

Para redução da morbimortalidade de crianças com câncer, no que tange a nutrição, primeiramente é essencial que o cenário epidemiológico seja bem reconhecido. A manutenção ou recuperação do estado nutricional demanda o adequado manejo clínico, o que requer a inclusão da terapia nutricional e o seguimento sistemático dos pacientes como componente do tratamento para todos, em todas as situações clínicas e níveis de recursos.^{36,49,50}

O desenvolvimento de estratégias nutricionais bem-sucedidas para pacientes oncológicos pediátricos durante o tratamento representa contribuição essencial na manutenção e recuperação de sua saúde global. Entretanto, há uma lacuna na literatura no que tange ao estudo do papel da nutrição na oncologia pediátrica no Brasil, onde o número de publicações neste tema é escasso.^{38,51} Tal fato cria obstáculos para a otimização de condutas clínicas para esta população, permanecendo uma barreira para a determinação de prioridades científicas e educacionais, e impedindo o avanço deste campo de estudo. Assim, foi identificada a necessidade de estudar o estado nutricional da criança brasileira ao diagnóstico do câncer bem como sua evolução clínica e nutricional, especialmente aquelas tratadas em instituição que possui um programa de nutrição ativo.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo principal

Descrever o estado nutricional de crianças e adolescentes com câncer avaliadas pela equipe de nutrição ao diagnóstico e analisar seu impacto na sobrevida global.

2.2. Objetivos específicos

- a) Descrever o estado nutricional de crianças e adolescentes avaliadas ao diagnóstico do câncer pela equipe de nutrição;
- b) Comparar a classificação do estado nutricional por índice de massa corporal versus circunferência do braço, no momento do diagnóstico;
- c) Verificar o impacto do estado nutricional ao diagnóstico do câncer na sobrevida global de crianças e adolescentes referidos à equipe de nutrição;
- d) Descrever as alterações de estado nutricional no primeiro ano de tratamento oncológico;
- e) Verificar o impacto da alteração de estado nutricional no primeiro ano de tratamento oncológico na sobrevida global de crianças e adolescentes acompanhados pela equipe de nutrição.

3. MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Pesquisa e Ética do Instituto da Criança do HCFMUSP e pela Comissão de Análise de Projetos de Pesquisa da FMUSP (CAPPesq), sob o protocolo número 47478115.6.0000.0068 (Anexo A).

3.1. Amostra e coleta de dados

Este é um estudo longitudinal retrospectivo que utilizou uma amostra de conveniência referente a pacientes com avaliações nutricionais realizadas pelo serviço de Nutrição de hospital terciário de São Paulo, de abril de 2007 a abril de 2016. As informações referentes ao desfecho clínico de interesse (óbito) foram atualizadas em abril de 2017. Tal banco de dados reflete avaliações nutricionais de pacientes internados bem como ambulatoriais que passaram em consulta com o nutricionista no período.

Os dados coletados abrangem peso, estatura e circunferência de braço de crianças e adolescentes com diagnóstico e/ou em tratamento oncológico. Além disso, foram coletados do prontuário médico a data de nascimento, diagnóstico, data de diagnóstico e data de óbito, quando pertinente.

3.1.1. Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão para o estudo foram:

- (1) Pacientes com diagnóstico oncológico;
- (2) Idade de 3 meses a 18 anos;
- (3) Pacientes com avaliação nutricional até 7 dias após a data do diagnóstico.

Os critérios de exclusão foram:

- (1) Pacientes com síndrome de Down, por apresentarem curvas de crescimento específicas reconhecidas pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP);⁵²
- (2) Pacientes com diagnóstico oncológico prévio ou recaída da neoplasia;

- (3) Pacientes que não tinham circunferência de braço registrada na avaliação nutricional.

Para a avaliação dos pacientes ao diagnóstico, foram incluídas apenas avaliações nutricionais realizadas até 7 dias do diagnóstico para não haver interferência do tratamento antineoplásico no estado nutricional. Para a avaliação longitudinal, foram incluídos apenas pacientes que possuíam (1) diagnósticos de LLA, linfoma não Hodgkin (LNH) ou tumor sólido; e (2) avaliação nutricional após 13 a 52 semanas da data de diagnóstico, além da avaliação ao diagnóstico. No caso de pacientes com diversas avaliações nutricionais nesse período, foi escolhida a mais próxima de 52 semanas (1 ano).

3.1.2. Antropometria

O peso foi aferido em balança digital com escala de precisão. Para as crianças menores de dois anos o peso foi mensurado em balança apropriada. As crianças maiores de dois anos foram pesadas em pé, com afastamento lateral dos pés, em posição anatômica com o peso do corpo igualmente distribuído em ambos os pés.

O comprimento foi aferido em crianças até dois anos de idade utilizando-se antropômetro pediátrico com escala de precisão de 0,1 cm. A medida foi realizada com a criança deitada, em superfície plana e reta, com a cabeça e a planta do pé apoiadas no equipamento. A estatura foi obtida nas crianças maiores de dois anos, com o uso de estadiômetro de parede com escala de precisão de 0,1 cm. A criança foi mantida em pé, descalça, com as costas

voltadas para a parede, calcanhares unidos, peso distribuído entre ambos os pés, costas retas, e os braços estendidos ao lado do corpo. Sempre que possível, tentou-se que o paciente encostasse calcanhar, panturrilhas, nádegas, costas e a parte posterior da cabeça na parede.

A circunferência de braço (CB) foi avaliada com o auxílio de uma fita métrica com graduação milimetrada, flexível e inelástica. A criança foi mantida com o braço flexionado em direção ao tórax formando um ângulo de 90° , para a determinação do ponto médio da distância entre o acrômio e o olécrano. A circunferência foi então medida neste ponto com o braço estendido ao longo do corpo (Figura 1). Sempre que possível, foi preferido o braço direito para aferição da medida.

Figura 1. Ilustração de mensuração da circunferência de braço.

3.2. Variáveis

Foram incluídas nas análises as variáveis idade, sexo, diagnóstico, tipo de tumor, óbito, data de óbito, peso, estado nutricional definido por índice de massa corporal (IMC) e CB, e condição de estatura, definida por Z escore de estatura para idade.

3.3. Agrupamento de diagnósticos

Para aumento do poder estatístico, em algumas análises foi feito o agrupamento de alguns diagnósticos oncológicos. Refere-se a “tipo de tumor” quando foram agrupados todos os diagnósticos que representam tumores hematológicos, sólidos e de sistema nervoso central (SNC).

Para a análise longitudinal, na tentativa de homogeneização da amostra para melhor interpretação dos resultados, foram incluídos apenas pacientes com diagnósticos de tumores sólidos, LLA e LNH. Foram agrupados os diagnósticos LLA e LNH devido ao tratamento oncológico similar. Do mesmo modo, foram agrupados todos os pacientes com tumores sólidos que, embora apresentem esquemas terapêuticos diferentes no primeiro ano de tratamento, possuem em comum a intensidade terapêutica elevada neste período. Também foi realizada subanálise com pacientes que tinham diagnósticos de tumores abdominais embrionários, por poderem atingir grandes dimensões e pelo potencial de apresentar importante impacto nutricional para o paciente.

3.4. Classificação do estado nutricional

O diagnóstico do estado nutricional foi feito por meio dos parâmetros: Z escore de IMC para idade (zIMC/I) e estatura para idade (zE/I), obtidos pelas curvas da Organização Mundial da Saúde⁵³ e classificados de acordo com os critérios propostos pelo Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional (SISVAN) em 2008 e errata em 2011^{54,55}; classificação da circunferência de braço por meio de percentis das curvas da Organização Mundial da Saúde⁵³ para crianças de 3 a 60 meses e dos percentis obtidos pelas tabelas de FRISANCHO (2008)⁵⁶ para os maiores de 60 meses.

Para circunferência de braço, foi considerado subnutrição percentil (p) < 5 , eutrofia $5 \leq p < 95$, e sobrepeso $p \geq 95$.¹³ Com relação ao zIMC/I, a classificação do estado nutricional foi realizada da seguinte maneira:

- Subnutrição: Z escore < -2 (classificações de magreza e magreza acentuada);
- Eutrofia: Z escore ≥ -2 e $\leq +2$ para crianças com 5 anos ou menos e Z escore ≥ -2 e $\leq +1$ para maiores de 5 anos (classificações de eutrofia e risco de sobrepeso);
- Sobrepeso: Z escore $> +2$ para crianças com 5 anos ou menos e Z escore $> +1$ para maiores de 5 anos (classificações de sobrepeso, obesidade e obesidade grave).

Neste texto, refere-se à “má nutrição” ou “malnutrido” quando há classificação do estado nutricional de subnutrição ou sobrepeso/obesidade, uma vez que estudos prévios apontam para impactos semelhantes de tais condições nutricionais na sobrevida de crianças com câncer. Para a análise longitudinal, foi considerado alteração positiva do estado nutricional quando o paciente

apresentava má nutrição e tornou-se eutrófico, ou manteve-se eutrófico durante o período de estudo. Pacientes eutróficos que passaram a ser malnutridos, ou que já apresentavam má nutrição e mantiveram ou pioraram seu estado nutricional, foram considerados como alteração negativa de estado nutricional.

3.5. Atendimento e cuidado nutricional

Todos os pacientes internados tiveram uma avaliação nutricional completa realizada dentro de 72 horas após a admissão, incluindo peso, altura e CB; avaliações nutricionais sequenciais foram realizadas a cada 7 dias. No ambulatório, uma avaliação nutricional completa também foi contemplada em todas as consultas com o nutricionista. Para todos os pacientes, as intervenções nutricionais foram aplicadas sempre que julgadas adequadas pelo nutricionista e incluíam suplementos orais, nutrição enteral e parenteral. Em 2012, um algoritmo e protocolo de terapia nutricional foi desenvolvido e implementado pela equipe de Nutrição da instituição, a fim de padronizar intervenções nutricionais e melhorar o atendimento clínico.

3.6. Análise estatística

Análise descritiva foi utilizada para dados demográficos (idade e sexo), clínicos e antropométricos. As frequências foram comparadas por meio do teste de qui-quadrado. Quando alguma casela continha número (n) <5 , o teste exato de Fisher foi utilizado para a comparação de frequências. A comparação de médias foi feita com o teste t. Para análise de dados não paramétricos foi utilizado o teste de Mann-Whitney.

Para cálculo de dimensionamento amostral foi utilizado estimativa para a comparação de funções de sobrevida de duas amostras (teste de log-rank, método de Freedman) com poder de teste de 0,8. Para avaliação da sobrevida foram criadas curvas pelo método de Kaplan-Meier. Para testar a igualdade das funções de sobrevivência, foi utilizado o teste de log-rank. A regressão de Cox foi usada para determinar a associação entre o estado nutricional e sobrevida global em análise multivariada, com ajustes para sexo, idade, tipo de tumor.

As análises estatísticas foram realizadas com o auxílio do software Stata® versão 15.1. Adotou-se o nível de significância estatística (erro tipo I) de 5%.

4. RESULTADOS

4.1. Estado nutricional ao diagnóstico

O banco de dados utilizado continha avaliações nutricionais de 1032 pacientes. Destes, 1003 permaneceram após aplicados os critérios de inclusão (exceto avaliação nutricional ao diagnóstico) e exclusão, porém apenas 366 possuíam avaliação nutricional até 7 dias do diagnóstico.

Foram incluídos na análise ao diagnóstico 366 pacientes com média de idade de 7,9 anos (IC95% 7,4–8,4), sendo 55% do sexo masculino. Cinquenta e sete por cento dos pacientes tinham diagnóstico de tumor hematológico (idade média 8,4 anos), 27% tumor sólido (idade média 7,4 anos) e 16% tumor de SNC (idade média 7,1 anos), ilustrado pelo Gráfico 1. As Tabelas 1 e 2 mostram o estado nutricional por diagnóstico dos pacientes por zIMC/I e CB, respectivamente. Estão aqui reportados os dados de todos os diagnósticos cuja frequência na amostra foi maior ou igual a 2% (Gráfico 2).

Gráfico 1. Distribuição por tipo de tumor de pacientes oncológicos pediátricos.

SNC = sistema nervoso central

Tabela 1. Classificação do estado nutricional por z escore de índice de massa corporal para a idade de pacientes oncológicos pediátricos ao diagnóstico, por diagnóstico.

Diagnóstico	Estado Nutricional por zIMC/I							
	Percentual % (n)							
	Magreza acentuada	Magreza	Eutrofia	Risco sobrepeso	Sobre- peso	Obesi- dade	Obesidade Grave	Total
Leucemia Linfoide Aguda	2,6 (3)	2,6 (3)	64,0 (73)	11,4 (13)	7,0 (8)	8,8 (10)	3,5 (4)	31,1 (114)
Leucemia Mieloide Aguda	0,0 (0)	7,6 (4)	67,9 (36)	5,7 (3)	7,6 (4)	9,4 (5)	1,9 (1)	14,5 (53)
Neuroblastoma	6,1 (2)	9,1 (3)	63,6 (21)	6,1 (2)	3,0 (1)	9,1 (3)	3,0 (1)	9,0 (33)
Meduloblastoma	4,6 (1)	9,1 (2)	68,2 (15)	4,6 (1)	9,1 (2)	4,6 (1)	0,0 (0)	6,0 (22)
Linfoma de Burkitt	5,9 (1)	11,8 (2)	64,7 (11)	0,0 (0)	11,8 (2)	0,0 (0)	5,9 (1)	4,7 (17)
Osteossarcoma	25,0 (3)	0,0 (0)	33,3 (4)	0,0 (0)	8,3 (1)	16,7 (2)	16,7 (2)	3,3 (12)
Linfoma não Hodgkin	0,0 (0)	20,0 (2)	70,0 (7)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	10,0 (1)	2,7 (10)
Hepatoblastoma	0,0 (0)	11,1 (1)	55,6 (5)	22,2 (2)	0,0 (0)	11,1 (1)	0,0 (0)	2,5 (9)
Tumor de tronco	0,0 (0)	11,1 (1)	33,3 (3)	0,0 (0)	22,2 (2)	0,0 (0)	33,3 (3)	2,5 (9)
Tumor de Wilms	0,0 (0)	0,0 (0)	88,9 (8)	0,0 (0)	0,0 (0)	11,1 (1)	0,0 (0)	2,5 (9)
Carcinoma de nasofaringe	0,0 (0)	50,0 (4)	50,0 (4)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	2,2 (8)
Rabdomiossar- coma	0,0 (0)	0,0 (0)	87,5 (7)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	12,5 (1)	2,2 (8)
Outros	6,5 (4)	12,9 (8)	59,7 (37)	3,2 (2)	11,3 (7)	3,2 (2)	3,2 (2)	16,9 (62)
Total	3,8 (14)	8,2 (30)	63,1 (231)	6,3 (23)	7,4 (27)	6,8 (25)	4,4 (16)	N=366

zIMC/I = z escore de índice de massa corporal para a idade

Tabela 2. Classificação do estado nutricional por circunferência de braço de pacientes oncológicos pediátricos ao diagnóstico, por diagnóstico.

Diagnóstico	Estado Nutricional por CB			
	Percentual (n)			
	Subnutrição	Eutrofia	Sobrepeso	Total
Leucemia Linfoide Aguda	12,3 (14)	75,4 (86)	12,3 (14)	31,1 (114)
Leucemia Mieloide Aguda	9,4 (5)	83,0 (44)	7,6 (4)	14,5 (53)
Neuroblastoma	30,3 (10)	63,6 (21)	6,1 (2)	9,0 (33)
Meduloblastoma	9,1 (2)	86,4 (19)	4,5 (1)	6,0 (22)
Linfoma de Burkitt	5,9 (1)	94,1 (16)	0,0 (0)	4,7 (17)
Osteossarcoma	16,7 (2)	75,0 (9)	8,3 (1)	3,3 (12)
Linfoma não Hodgkin	20,0 (2)	70,0 (7)	10,0 (1)	2,7 (10)
Hepatoblastoma	33,3 (3)	66,7 (6)	0,0 (0)	2,5 (9)
Tumor de tronco	0,0 (0)	88,9 (8)	11,1 (1)	2,5 (9)
Tumor de Wilms	33,3 (3)	55,6 (5)	11,1 (1)	2,5 (9)
Carcinoma de nasofaringe	12,5 (1)	87,5 (7)	0,0 (0)	2,2 (8)
Rabdomiossarcoma	0,0 (0)	100,0 (8)	0,0 (0)	2,2 (8)
Outros	14,5 (9)	80,7 (50)	4,8 (3)	(62)
Total	14,2 (52)	78,1 (286)	7,7 (28)	N=366

CB = circunferência de braço

Gráfico 2. Distribuição de diagnósticos oncológicos de crianças e adolescentes.

A tabela 3 apresenta a comparação da prevalência de estados nutricionais por IMC e CB nos diagnósticos mais frequentes da amostra (maior que 5%).

Tabela 3. Classificação do estado nutricional por índice de massa corporal para a idade e circunferência de braço, por diagnóstico.

Diagnóstico	Estado nutricional					
	Subnutrição		Eutrofia		Sobrepeso	
	IMC	CB	IMC	CB	IMC	CB
LLA (n=114)	5,2%	12,3%	75,7%	75,4%	19,2%	12,3%
LMA (n=53)	7,6%	9,4%	73,6%	83,0%	18,9%	7,6%
Neuroblastoma (n=33)	14,7	30,3%	70,6%	63,6%	14,6%	6,1%
Meduloblastoma (n=22)	13,7	9,1%	72,8%	86,4%	13,7%	4,5%

IMC = índice de massa corporal; CB = circunferência de braço; LLA = leucemia linfóide aguda; LMA = leucemia mieloide aguda

Com relação ao índice déficit de estatura a prevalência na população foi de 7,3% (n=26). O gráfico 3 ilustra a prevalência de déficit de estatura por tipo de tumor e nos diagnósticos mais frequentes da amostra (maior de 5%).

Gráfico 3. Prevalência de déficit de estatura por tipo de tumor e diagnóstico.

SNC = sistema nervoso central; LLA = leucemia linfóide aguda; LMA = leucemia mieloide aguda

4.1.1. Comparação de indicadores antropométricos

A Tabela 4 ilustra o estado nutricional por tipo de tumor dos pacientes ao diagnóstico, por ZIMC/I e CB. Dependendo do indicador nutricional e tipo de

tumor, a prevalência de subnutrição na população estudada varia de 8 a 23% e sobrepeso de 5 a 20%.

Tabela 4. Classificação do estado nutricional de pacientes oncológicos pediátricos ao diagnóstico por diferentes indicadores antropométricos, por tipo de tumor.

Indicadores antropométricos	Tipo de tumor				Indicador x tipo de tumor
	Hematológicos	Sólidos	SNC	Total	
	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	
IMC					p=0,063
Subnutrição	8,2 (17)	15,0 (15)	20,7 (12)	12,0 (44)	
Eutrofia	74,0 (154)	67,0 (66)	58,6 (34)	69,4 (254)	
Sobrepeso	17,8 (37)	18,0 (19)	20,7 (12)	18,6 (68)	
CB					p=0,035*
Subnutrição	11,5 (24)	23,0 (23)	8,6 (5)	14,2 (52)	
Eutrofia	79,3 (165)	71,0 (71)	86,2 (50)	78,1 (286)	
Sobrepeso	9,1 (19)	6,0 (6)	5,2 (3)	7,7 (28)	
zIMC/I x CB	p=0,000*	p=0,001*	p=0,004*	p=0,000*	

*significância estatística

SNC = sistema nervoso central; IMC = índice de massa corporal; zIMC/I = z escore de índice de massa corporal para a idade; CB = circunferência de braço

Na população geral ao diagnóstico, os dois indicadores nutricionais avaliados (CB e zIMC/I) foram independentes quanto à classificação do estado nutricional (p=0,000). Na análise por tipo de tumor, as classificações do estado nutricional mostraram-se divergentes por CB (p=0,035), mas não por zIMC/I (p=0,063). Quando cada tipo de tumor foi avaliado individualmente, os

parâmetros CB e zIMC/I também foram independentes na classificação do estado nutricional (Tabela 4).

4.2. Estado nutricional ao diagnóstico e sobrevida global

O cálculo amostral foi realizado com base na sobrevida estimada de pacientes eutróficos versus pacientes malnutridos, resultando em requerimento de 75 pacientes malnutridos e 266 eutróficos quando o estado nutricional foi classificado por CB e 89 malnutridos e 203 eutróficos quando classificado por IMC.^{25,26,29,33} Na amostra estudada, haviam 80 pacientes malnutridos e 286 eutróficos quando classificados por CB, e 112 pacientes malnutridos e 254 eutróficos quando classificados por IMC, cumprindo o requerimento do cálculo amostral.

4.2.1. Análise de sobrevida

A sobrevida global em 10 anos da população estudada ao diagnóstico foi 60%, consistente com dados institucionais (gráfico 4), e está ilustrada pelo Gráfico 5. A sobrevida global de pacientes com LLA, leucemia mieloide aguda (LMA), neuroblastoma e meduloblastoma foi 69,3%, 54,7%, 42,4% e 77,3%, respectivamente. Não houve diferença estatisticamente significativa quando estratificado por déficit de estatura ($p=0,105$) e presença de má nutrição por $zIMC/I$ (0,151) ou circunferência de braço (0,814), ilustrado pelo gráfico 6.

Gráfico 4. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier referente a crianças e adolescentes com câncer tratados na Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Gráfico 5. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier referente a pacientes oncológicos pediátricos avaliados pela equipe de nutrição ao diagnóstico.

IC 95%=intervalo de confiança de 95%

Gráfico 6. Comparação de curvas de sobrevida de Kaplan-Meier por má nutrição ao diagnóstico classificada por (A) circunferência do braço, (B) z escore de índice de massa corporal para a idade.

Quando analisado apenas pacientes subnutridos versus não subnutridos (eutróficos e com sobrepeso/obesidade), não houve diferença significativa para a sobrevida global quando classificado por CB ($p=0,675$) ou IMC ($p=0,577$). Para pacientes com sobrepeso/obesidade versus pacientes sem a presença de tal condição nutricional (eutróficos e subnutridos), não houve diferença para a sobrevida global quando avaliado por CB ($p=0,847$), porém quando classificados por IMC houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,030$), ilustrado pelo gráfico 7.

Gráfico 7. Comparação de curvas de sobrevida de Kaplan-Meier referente a pacientes oncológicos pediátricos, por presença ou não de sobrepeso/obesidade ao diagnóstico.

Ao analisar cada tipo de tumor, também não houveram diferenças estatisticamente significantes na sobrevida de pacientes com tumores hematológicos, sólidos e de SNC malnutridos ou não, classificados por CB ou

IMC (Tabela 5). Porém, pode-se observar a tendência de pior sobrevida global em pacientes malnutridos com diagnóstico de tumor de SNC quando classificado por IMC ($p=0,057$), ilustrado pelo gráfico 8. Na análise por diagnóstico também não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes na sobrevida global para os diferentes parâmetros nutricionais avaliados, exceto no indicador de estatura para a idade em pacientes com leucemia linfóide aguda ($p=0,000$), ilustrado pelo gráfico 9.

Tabela 5. Valores de p referente a teste log rank de igualdade das funções de sobrevivência de crianças e adolescentes, por presença ou não de má nutrição classificada por circunferência de braço ou índice de massa corporal, e presença de déficit de estatura ao diagnóstico do câncer.

Tipo de tumor	CB	IMC	Déficit estatura
Tumores hematológicos (n=208)	0,858	0,412	0,088
Tumores sólidos (n=100)	0,674	0,883	0,507
Tumores SNC (n=58)	0,173	0,057	0,969
Diagnóstico			
LLA (n=114)	0,594	0,761	0,000*
LMA (n=53)	0,228	0,082	0,249
Neuroblastoma (n=33)	0,205	0,524	0,768
Meduloblastoma (n=22)	0,422	0,170	0,696

*significância estatística

CB=circunferência de braço; IMC=índice de massa corporal; SNC=sistema nervoso central; LLA=leucemia linfóide aguda; LMA=leucemia mieloide aguda

Gráfico 8. Comparação de curvas de sobrevida de Kaplan-Meier referente a pacientes com diagnóstico de tumor de sistema nervoso central, por presença ou não de má nutrição ao diagnóstico.

Gráfico 9. Comparação de curvas de sobrevida de Kaplan-Meier referente a crianças e adolescentes com leucemia linfóide aguda, por presença ou não de déficit de estatura ao diagnóstico.

4.2.2. Análise multivariada

Quando ajustado por sexo, tipo de tumor e idade, a classificação de má nutrição por CB (hazard ratio [HR]=0,94; IC95% 0,61-1,44; p=0,773) ao diagnóstico não impactou na sobrevida global. Entretanto, quando avaliado por zIMC/I (HR=1,27; IC95% 0,88-1,83; p=0,209) encontrou-se potencial pior sobrevida em pacientes malnutridos, de forma a elevar a mortalidade em 27 e até 83%. Similarmente, a presença de déficit de estatura ao diagnóstico tende a piorar a sobrevida global em até 180% (HR=1,57; IC95% 0,88-2,80; p=0,123).

Ao analisar apenas subnutridos versus pacientes eutróficos ou com sobrepeso/obesidade, controlando para idade, sexo e tipo de tumor, não houve diferença quanto a sobrevida global para subnutridos ao diagnóstico por CB (HR=0,89; IC95% 0,54-1,49; p=0,670) ou IMC (HR=1,24; IC95% 0,54-2,85; p=0,606). Ao comparar pacientes com sobrepeso/obesidade com os eutróficos ou subnutridos, também não foi encontrada diferença quando avaliado por CB (HR=1,04; IC95% 0,54-2,01; p=0,903). Entretanto, pode-se observar que um maior z escore de IMC ao diagnóstico foi associado a aumento de mortalidade em cerca de 50% (HR=1,53; IC95% 1,02-2,29; p=0,041).

Com relação a pacientes com tumores hematológicos, não foi encontrada diferença estatística na sobrevida global de pacientes eutróficos versus malnutridos por CB (HR=0,94; IC95% 0,52-1,70; p=0,844) ou IMC (HR=1,10; IC95% 0,65-1,85; p=0,736) ao diagnóstico. O mesmo ocorreu para pacientes com tumores de SNC quando avaliados por CB (HR=0,27; IC95% 0,04-2,03; p=0,204). Quando avaliados por IMC, porém, encontrou-se pior

sobrevida global em pacientes malnutridos comparado a eutróficos (HR=2,47; IC95% 0,98-6,22; p=0,055). Para pacientes com tumores sólidos, foi avaliado apenas o indicador CB, por estes possuírem maior viés de peso decorrente de massas tumorais ao diagnóstico, não havendo pior sobrevida global em pacientes malnutridos (HR=1,22; IC95% 0,59-2,49; p=0,593).

Quando analisados os diagnósticos mais frequentes na população estudada, apenas má nutrição por IMC em pacientes com LMA (HR=2,32; IC95% 0,98-5,50; p=0,056) e subnutrição por CB (HR=3,90; IC95% 1,28-11,85; p=0,017) ou IMC (HR=12,33; IC95% 1,56-97,85; p=0,017) em pacientes com neuroblastoma apresentaram significativa associação com piora da sobrevida global. Além disso, déficit de estatura apresentou associação com a sobrevida global de pacientes com LLA (HR=5,59; IC95% 1,85-16,85; p=0,002) e tendência para LMA (HR=3,05; IC95% 0,65-14,18; p=0,156).

4.3. Avaliação longitudinal do estado nutricional

Dos 366 pacientes que possuíam avaliação nutricional até 7 dias do diagnóstico, apenas 95 apresentavam os critérios escolhidos para análise longitudinal. Portanto, foram incluídos 95 pacientes com média de idade de 8,1 anos (IC95% 7,0–9,1), 58% do sexo masculino, 54% com diagnóstico de LLA ou LNH e 46% de tumores sólidos. A mediana de tempo entre a primeira e a segunda avaliação nutricional foi de 31 semanas (7 meses), o que não diferiu entre os grupos diagnósticos estudados ($p=0,492$). O indicador CB foi escolhido para classificar o estado nutricional na avaliação longitudinal, pela maior sensibilidade na classificação de subnutrição em pacientes com tumores sólidos e hematológicos.

No geral, a prevalência de má nutrição em pacientes com tumores sólidos ou LLA/LNH reduziu de 28,4% ao diagnóstico para 24,2% no segundo momento de avaliação ($p=0,001$). O gráfico 10 ilustra a alteração de estado nutricional nos dois momentos avaliados e a tabela 6 mostra a classificação do estado nutricional no segundo momento de avaliação do estudo, por grupo diagnóstico. Foi observado aumento de 22,7% para 38,6% da prevalência de subnutrição em pacientes com tumores sólidos ($p=0,007$), de modo que em pacientes com neuroblastoma tal prevalência manteve-se em 35,3%. Quando analisados apenas pacientes com diagnóstico de LLA ($n=41$), a prevalência de má nutrição reduziu de 31,7% para 9,8% ($p=0,086$) no primeiro ano do tratamento. Já em pacientes com tumores abdominais ($n=24$), a prevalência de subnutrição aumentou de 29,2% para 33,3% ($p=0,021$).

Gráfico 10. Alteração da prevalência de (A) má nutrição e (B) subnutrição em crianças e adolescentes nos primeiros 7 meses de tratamento oncológico.

LLA=leucemia mieloide aguda; LNH=linfoma não Hodgkin

A manutenção ou melhora do estado nutricional no primeiro ano de tratamento não impactou na sobrevida global ajustada por idade, sexo, tipo de tumor e estado nutricional ao diagnóstico (HR=0,65; IC95% 0,28-1,48; p=0,303). Do mesmo modo, pacientes eutróficos no segundo ponto avaliado não tiveram

maior sobrevida global do que pacientes malnutridos (HR=1,55; IC95% 0,68-3,54; p=0,303). A única variável que impactou na sobrevida global neste modelo estatístico foi sexo (HR=2,49; IC95% 1,17-5,27; p=0,018), sendo a mortalidade em meninas 25% e 49% em meninos.

Tabela 6. Classificação do estado nutricional de crianças e adolescentes com câncer após até 1 ano de tratamento, por grupo diagnóstico.

Classificação do estado nutricional por CB	Tumores		
	LLA/LNH	sólidos	Total
	% (n)	% (n)	% (n)
Subnutrição	2,0 (1)	38,6 (17)	18,9 (18)
Eutrofia	90,2 (46)	59,1 (26)	75,8 (72)
Sobrepeso	7,8 (4)	2,3 (1)	5,3 (5)
Má nutrição	9,8 (5)	40,9 (18)	24,2 (23)

LLA = leucemia linfóide aguda; LNH = linfoma não Hodgkin; CB = circunferência de braço

Pacientes com estado nutricional adequado ao diagnóstico (por CB) apresentaram 8 vezes mais chance de manutenção ou melhoria do estado nutricional no primeiro ano de tratamento, ajustado por idade, sexo e tipo de tumor (OR=8,44; IC95% 2,37-30,04; p=0,001). Pacientes com diagnóstico de LLA ou LNH tem maior chance de manutenção ou melhora do estado nutricional no primeiro ano de tratamento versus pacientes com tumores sólidos (OR=0,11; IC95% 0,03-0,39; p=0,001), ajustado por idade, sexo e estado nutricional ao diagnóstico. Dos pacientes com LNH ou LLA, 90,2% apresentaram manutenção

ou melhora do estado nutricional na segunda avaliação nutricional, contra 59,1% dos pacientes com tumores sólidos ($p=0,000$).

Com relação a perda de peso do primeiro para o segundo momento avaliado, 33,7% dos pacientes apresentaram redução de peso maior ou igual a 5%, enquanto 23,2% perderam 10% ou mais do peso ao diagnóstico. A mediana de alteração de peso da amostra foi 1,8% (IC95% 3,8-6,3), 6,7% em pacientes com LLA ou LNH e -8,3% em pacientes com tumores sólidos. Dos pacientes com LLA ou LNH, 17,7% apresentaram perda de peso $\geq 5\%$ e 9,8% $\geq 10\%$. Já dos pacientes com tumores sólidos, 52,3% perderam $\geq 5\%$ e 38,6% $\geq 10\%$ de seu peso inicial. No que tange a alteração de CB, a mediana da população foi 0,5cm (2%), 0,5cm (3,3%) para pacientes com LLA ou LNH e 0cm (0%) para pacientes com tumores sólidos.

Quando adicionado perda de peso igual ou maior do que 5 ou 10% na análise multivariada, controlando para idade, sexo, tipo de tumor e má nutrição por CB ao diagnóstico, não foi observado associação com a sobrevida global na população estudada.

5. DISCUSSÃO

O objetivo deste trabalho foi descrever o estado nutricional de crianças e adolescentes com câncer avaliadas pela equipe de nutrição ao diagnóstico e analisar seu impacto na sobrevida global. Além disso, objetivou-se também delinear as alterações de estado nutricional no primeiro ano de tratamento oncológico e verificar o seu impacto na sobrevida global.

A amostra aqui estudada foi composta por pacientes internados, que sofrem monitoração intensa da equipe de nutrição, ou que foram referidos ao ambulatório de nutrição. Assim, os pacientes incluídos no estudo tiveram sua condição nutricional monitorada e manejada de maneira mais intensa. Portanto, os dados deste trabalho não são equivalentes a outras publicações que incluem todos os pacientes ao diagnóstico oncológico, o que torna desafiadora a sua comparação.

5.1. Estado nutricional ao diagnóstico

A prevalência de subnutrição na população estudada variou de 8 a 23% e sobrepeso/obesidade de 5 a 20%, dependendo do tipo de tumor e indicador nutricional utilizado. Tais variações refletem a diferença na classificação do estado nutricional por diferentes indicadores e a necessidade de padronização de métodos e classificações que possam definir claramente subnutrição e sobrepeso. Além disso, a variação das prevalências pode ser reflexão da diversidade da população estudada (diferentes idades, diagnósticos e cidades de origem), bem como da desigualdade socioeconômica do país.

Em revisão sistemática, Revuelta Iniesta et al. (2015)⁵¹ observaram que a prevalência de subnutrição ao diagnóstico de crianças com câncer é maior em países em desenvolvimento do que em países desenvolvidos. O mesmo foi reportado para sobrepeso e obesidade na referida revisão, embora apenas um estudo de país em desenvolvimento tenha sido incluso.⁵¹ A prevalência de subnutrição aqui reportada ao diagnóstico do câncer foi 2 a 6,5 vezes maior do que dados populacionais brasileiros para crianças (4,1%) e adolescentes (3,4%),⁵⁷ e 6 a 17,5 vezes maior do que dados representativos da América do Sul (1,3%).⁵⁸ Entretanto, as prevalências de sobrepeso/obesidade ao diagnóstico e durante o tratamento e déficit de estatura ao diagnóstico são compatíveis com dados populacionais do Brasil (sobrepeso: 20,5 a 33,5%; obesidade 4,9 a 14,3%; déficit de estatura: 6 a 6,8%) e da América do Sul (sobrepeso: 7,8%; déficit de estatura: 7,1%).^{57,58}

A faixa de prevalência geral de subnutrição encontrada neste trabalho está de acordo com estudos brasileiros previamente publicados,^{13,19,44,59} bem

como estudos realizados em países desenvolvidos.^{20,60-64} Entretanto, publicações de outros países em desenvolvimento reportaram prevalências mais altas.^{21,29,65-69} Referente a sobrepeso e obesidade, a faixa de prevalência encontrada é compatível com o observado em estudos conduzidos no Reino Unido⁶⁰, Canadá²⁰ e Guatemala²⁹, bem como reportado por Lemos et al. (2014)¹³ em São Paulo, único estudo brasileiro comparável a este por avaliar pacientes com diferentes diagnósticos oncológicos no momento do diagnóstico. Quando comparado a publicações decorrentes da Índia, as prevalências encontradas neste estudo são maiores.^{68,69}

A prevalência de déficit de estatura aqui encontrada ao diagnóstico do câncer (7,3%) foi menor do que reportado previamente por outros trabalhos realizados em países em desenvolvimento.^{21,66,69} Em Pernambuco, Pedrosa et al. (2000)¹⁹ observaram 18,5% de prevalência de déficit de estatura, chegando a 23% quando somados pacientes de El Salvador. Em contraste, estudo holandês de Brinksma et al. (2015)⁶⁴ observaram 4% de déficit de estatura em 95 pacientes ao diagnóstico. Estudos brasileiros que avaliaram apenas pacientes com LLA encontraram aproximadamente o dobro da prevalência aqui reportada (4%)^{23,44}, exceto por estudo paulista de Sgarbieri et al. (2006)⁷⁰, que encontraram prevalência de déficit de estatura de 4,4% em 45 pacientes.

Ao estratificar a amostra por diagnóstico, exceto por LLA, LMA e neuroblastoma, o número de pacientes em cada grupo tornou-se pouco expressivo, o que pode ter enviesado as prevalências de subnutrição e sobrepeso ao diagnóstico. Portanto, devemos interpretar com cautela os dados referentes a diagnósticos menos frequentes. Assim, as análises por tipo de tumor são potencialmente mais robustas.

Quando analisado por IMC, os diagnósticos com maior prevalência de subnutrição ao diagnóstico foram carcinoma de nasofaringe, osteossarcoma, linfoma de Burkitt e neuroblastoma. Comparado a este estudo, Tenardi et al. (2013)¹⁸ observaram menor prevalência de subnutrição por IMC em pacientes com osteossarcoma e sarcoma de Ewing (10%). Estudos americanos de Hingorani et al. (2011)⁷¹ e Altaf et al. (2013)⁷² observaram 14,7% e 10,4% de prevalência de subnutrição por IMC em pacientes com osteossarcoma, respectivamente. Já na Índia, Radhakrishnan et al. (2019)⁷³ também encontraram alta prevalência de subnutrição em pacientes com carcinoma de nasofaringe (60%) ao diagnóstico. Similarmente, no Canadá Green et al. (2008)⁷⁴ observaram alta prevalência de subnutrição (50%) em crianças de 1 a 5 anos com diagnóstico de neuroblastoma, enquanto Small et al. (2015)⁷⁵ encontraram apenas 24% de tal condição nutricional ao diagnóstico na Austrália. Embora tenha sido reportado na literatura maior prevalência de subnutrição ao diagnóstico por IMC em pacientes com tumores sólidos,^{13,29,60,63} quando agrupados os diagnósticos neste trabalho a maior prevalência de subnutrição foi encontrada em pacientes com tumores de SNC (20,7%), seguido por diagnósticos de tumores sólidos, assim como reportado por Tazi et al. (2008)²¹ em Casablanca. No Canadá, Bakish et al. (2003)⁷⁶ avaliaram a adequação ao peso ideal de 103 pacientes com tumores de SNC (meduloblastoma ou PNET supratentorial) e encontraram 31% de subnutrição ao diagnóstico.

Quando classificado por CB, hepatoblastoma, tumor de Wilms e neuroblastoma foram os diagnósticos com maior prevalência de subnutrição (acima de 30%), todos tumores embrionários abdominais que podem atingir grande dimensão antes do diagnóstico. Quando agrupados os diagnósticos,

pacientes com tumores sólidos apresentaram a maior prevalência de subnutrição, assim como observado por Lemos et al. (2014)¹³ e em revisão sistemática por Revuelta Iniesta et al. (2015)⁵¹. Já Villanueva et al. (2019)⁶⁵ observaram maior prevalência de subnutrição por CB em crianças com linfomas, seguido por pacientes com tumores sólidos. Sala et al. (2012)²⁹ encontraram altas prevalências de subnutrição ao diagnóstico em pacientes com tumores sólidos e leucemias exceto LLA.

A prevalência da classificação nutricional de sobrepeso/obesidade foi maior em pacientes com diagnóstico de osteossarcoma e tumor de tronco por IMC, e LLA por CB. Classificado por IMC e DCT, Revuelta Iniesta et al. (2019)⁶⁰ observaram maior prevalência de sobrepeso e obesidade em crianças com tumores de SNC, assim como neste trabalho. Tosta-Hernandes et al. (2018)⁴⁸ estudaram pacientes com craniofaringioma e reportaram prevalência de 21% de sobrepeso ao diagnóstico. Já Lemos et al. (2014)¹³ encontraram maior prevalência de sobrepeso e obesidade ao diagnóstico em crianças com tumores sólidos, categoria em que o diagnóstico de osteossarcoma se encaixa, classificado tanto por IMC quanto por CB. Em revisão sistemática, Revuelta Iniesta et al. (2015)⁵¹ reportaram 8 a 30% de prevalência de sobrepeso e obesidade ao diagnóstico de tumores hematológicos, dados provenientes de três estudos. Neste estudo, a prevalência de sobrepeso/obesidade classificada por CB foi maior em pacientes com tumores hematológicos.

Quando observamos trabalhos que estudaram apenas pacientes com LLA ao diagnóstico, as prevalências de sobrepeso também variam de maneira importante. Neste estudo, esta foi 19,2% por IMC e 12,3% por CB. Em estudos americanos, Orgel et al. reportaram 14% de sobrepeso e obesidade classificado

por IMC em 2014²⁵ e 50% classificado por CB em 2018⁷⁷, enquanto dois estudos brasileiros de 2007 e 2011 observaram 19% e 36% de prevalência, respectivamente, ambos classificando o estado nutricional por IMC.^{46,47} Já estudos europeus na Suíça⁷⁸ e Escócia⁷⁹ observaram 8% e 10% de sobrepeso/obesidade, respectivamente, enquanto no México⁸⁰ foi reportado 13,1%, todos definindo o estado nutricional por IMC.

5.1.1. Comparação de indicadores antropométricos

Em concordância com trabalhos previamente publicados,^{51,67,68} neste estudo houve diferença na classificação do estado nutricional quando comparado IMC e CB, a última diagnosticando mais subnutrição em pacientes com tumores sólidos e hematológicos. Tal resultado é coerente uma vez que o IMC é baseado no peso corporal, enviesado em muitos pacientes ao diagnóstico por abranger massas tumorais, ascite e organomegalias.²⁰ Em trabalho conduzido em São Paulo, Garófolo et al. (2005)¹⁵ compararam o Z escore de peso para estatura, percentil do IMC, DCT e da circunferência muscular do braço em 127 pacientes oncológicos pediátricos e observaram que as medidas relacionadas ao peso corporal subestimavam a prevalência de subnutrição quando comparadas à antropometria do braço. Similarmente, estudo do Reino Unido também concluiu que os índices que utilizam o peso para diagnosticar o estado nutricional são incertos para crianças com câncer e que a antropometria do braço foi melhor indicador.⁶¹ Em pacientes com tumores de SNC, entretanto, neste estudo o IMC diagnosticou maior porcentagem de subnutrição e de

sobrepeso ao diagnóstico do que a CB. A explicação para tal fato não está clara, porém os dados podem ter sido enviesados pela mudança de curva de referência quando a criança completa 5 anos, considerando que a média de idade dos pacientes com tumores de SNC foi 7,1 anos, o que pode ter levado à subestimação do estado nutricional de crianças de 5 a 6 anos de idade. Crianças com tumores hematológicos e sólidos também podem ter sofrido com tal alteração referencial, uma vez que tais grupos também apresentaram idade média acima de 5 anos.

A distribuição de estado nutricional por tipo de tumor foi estatisticamente diferente quando avaliado por CB, porém não por IMC, sugerindo similares prevalências do estado nutricional em tumores hematológicos, sólidos e de SNC. Tal situação aponta para maior sensibilidade da CB em distinguir as diferentes prevalências de subnutrição e sobrepeso entre os tipos de tumor.

5.2. Estado nutricional ao diagnóstico e sobrevida global

A associação entre o estado nutricional ao diagnóstico do câncer e desfechos clínicos da criança vem sendo estudada há algumas décadas. Neste trabalho, a má nutrição ao diagnóstico classificado por CB ou IMC não impactou na sobrevida global. No entanto, na análise multivariada houve uma tendência de pior sobrevida global em pacientes malnutridos quando diagnosticados pelo zIMC/I, potencialmente elevando a mortalidade em 27 e até 83%, o que talvez fosse confirmado com um tamanho amostral maior.

Com relação a subnutrição, neste estudo pacientes subnutridos ao diagnóstico versus pacientes eutróficos ou com sobrepeso/obesidade não diferiram quanto a sobrevida global por CB ou IMC. Alguns estudos similares publicaram resultados semelhantes. Pedrosa et al. (2000)¹⁹ estudaram 443 pacientes ao diagnóstico em Pernambuco, Brasil, classificando o estado nutricional por peso para estatura e igualmente não encontrando associação entre subnutrição e sobrevida global. Analogamente, estudo italiano de Triarico et al. (2019)⁶³ também não encontrou tal associação em 126 pacientes classificados por IMC para a idade. Nesse estudo, apenas metástase ao diagnóstico e perda de peso maior do que 5% aos 3 meses após o diagnóstico foram independentemente correlacionados com pior sobrevida em análise multivariada. Contrariamente, estudo conduzido na América Central com 1787 pacientes observou diferença na sobrevida livre de eventos em 2 anos entre pacientes eutróficos (65%) e subnutridos (48%) ($p < 0,001$).²⁹ Em estudo britânico

recentemente publicado, subnutrição ao diagnóstico ($\text{IMC/I} < \text{percentil } 2,3$) também foi associado a evento (recaída, óbito ou palição).⁶⁰

Quando estudados apenas pacientes com LLA, estudos brasileiro,²³ indiano⁸¹ e americano²⁵ encontraram associação entre subnutrição ao diagnóstico e pior sobrevida. Viana et al (1998)²³ classificaram o estado nutricional de 167 pacientes por peso para estatura e observaram pior sobrevida livre de eventos em 8 anos em pacientes subnutridos ($z \text{ score} < -1,28$). Trehan et al. (2015)⁸¹ avaliaram 373 crianças e encontraram pior sobrevida global e sobrevida livre de eventos em crianças com peso para estatura menor do que o percentil 10. Orgel et al. (2014)²⁵ observaram sobrevida livre de doença em 5 anos de 65% para subnutridos versus 74% em eutróficos ($p=0,02$) em amostra de 2000 pacientes. Em análise multivariada, a subnutrição foi fator de risco prognóstico (HR 1,33; IC95% 0,97-1,83; $p=0,05$). Em trabalho holandês publicado por den Hoed et al. (2015)⁸² ser subnutrido ao diagnóstico também não foi associado a sobrevida global ou livre de eventos, porém dobrava o risco de recaída da doença em 10 anos de seguimento da coorte.

O diagnóstico de neuroblastoma corresponde ao tumor sólido de maior representatividade na amostra estudada ao diagnóstico. O neuroblastoma é uma doença agressiva. Dependendo de seu estadiamento, o tratamento pode ser intenso, requerendo uma combinação de múltiplas terapias. Green et al. (2008)⁷⁴ estudaram o gasto energético em repouso de 10 crianças recém-diagnosticadas com neuroblastoma estágio IV e não o encontraram aumentado, o que levou os autores a concluir que a subnutrição encontrada ao diagnóstico não se deve à necessidade nutricional aumentada, mas provavelmente à ingestão oral diminuída. Neste trabalho, a prevalência de

subnutrição observada ao diagnóstico por CB foi o dobro de quando utilizado indicador baseado no IMC, o que indica que esses pacientes apresentavam consumo de massa muscular ao diagnóstico e provavelmente possuíam grandes massas tumorais, uma vez que o neuroblastoma usualmente possui localização abdominal. Em análise multivariada, pacientes com diagnóstico de neuroblastoma que eram subnutridos ao diagnóstico apresentaram mortalidade global significativamente maior do que pacientes identificados como eutróficos ou com sobrepeso/obesidade. Não foram encontrados outros estudos na literatura que realizaram tal avaliação de pacientes com neuroblastoma para comparação, porém tais resultados ressaltam a necessidade de terapia nutricional precoce e mais agressiva em pacientes com neuroblastoma, desde o diagnóstico.

Pacientes com sobrepeso ou obesidade classificado por IMC apresentaram pior prognóstico quando comparado ao restante da população estudada, o que se manteve em análise multivariada, que acusou aumento de cerca de 50% na mortalidade, podendo chegar a mais de 100%. Contrariamente, estudo britânico de Iniesta et al. (2019)⁶⁰ que avaliou amostra de 82 pacientes com câncer ao diagnóstico não observou tal associação. Quando estudados apenas pacientes com LLA, um estudo europeu⁷⁹ também não encontrou associação entre sobrepeso/obesidade ao diagnóstico e risco de recaída. Já Orgel et al. (2014)²⁵ encontraram 64% de sobrevida livre de eventos em 5 anos em crianças com sobrepeso versus 74% em pacientes eutróficos ($p=0,02$) em uma amostra de 2000 pacientes nos Estados Unidos. Já em análise multivariada, também foi observado pior sobrevida em obesos (HR 1,40; IC95% 1,13-1,73; $p=0,05$). No México, Núñez-Enríquez et al. (2019)⁸⁰ estudaram 1070 crianças

com LLA e concluíram que sobrepeso e obesidade são preditores de mortalidade precoce (HR=1,40 IC95% 1,0-2,0). Em estudo brasileiro, Gelete et al. (2011)⁴⁷ também observaram menor sobrevida livre de doença em 5 anos em pacientes obesos (67% x 81% p=0,03), especialmente nos grupos de risco intermediário e alto (HR=1,92 p=0,031). O resultado encontrado neste estudo pode ter refletido a maior preocupação com pacientes oncológicos subnutridos do que os com sobrepeso/obesidade durante o tratamento, bem como a dificuldade do manejo de tal condição nutricional.

Quanto à má nutrição, neste trabalho observou-se que, quando esta foi identificada por IMC em pacientes com tumores de SNC, houve tendência a impacto na mortalidade global de 140 e podendo chegar a 500%. Analogamente ao estudo de Orgel et al. (2014)²⁵, que conclui que pacientes com LLA malnutridos ao diagnóstico apresentam pior sobrevida, neste estudo pacientes malnutridos com diagnóstico de LMA também apresentaram tendência a pior sobrevida global em análise multivariada, com mortalidade 130% maior do que pacientes eutróficos ao diagnóstico.

O indicador déficit de estatura apresentou tendência a predizer a sobrevida global neste trabalho, podendo aumentar a mortalidade em mais de 100%. Pedrosa et al. (2000)¹⁹ estudaram 443 crianças do Brasil e El Salvador, e não encontraram tal associação nem quando pacientes com leucemias (p=0,151) e tumores sólidos (p=0,687) foram analisados separadamente. Analogamente, neste estudo também não houve impacto do déficit de estatura ao diagnóstico na sobrevida global quando analisado por tipo de tumor. Porém, ao avaliar apenas pacientes com LLA o déficit de estatura foi preditor da sobrevida global, associação esta que se manteve em análise multivariada,

concordando com estudos brasileiros previamente publicados, em que tal indicador foi preditor de sobrevida livre de eventos em 8 anos e risco de recaída.^{23,45} Viana et al. (1998)²³ conclui que o déficit de estatura está fortemente associado ao status socioeconômico e que este tem papel predominante no prognóstico desfavorável de crianças com LLA, independentemente de seu estado nutricional.

A variável sexo impactou na sobrevida global em análise multivariada, sendo a mortalidade em meninas menor do que em meninos. Outros estudos brasileiros e internacionais também reportaram maior mortalidade em crianças do sexo masculino.⁸³⁻⁸⁵ Em análise univariada, Aldhafiri et al. (2014)⁷⁹ observaram que o sexo da criança foi um dos fatores a influenciar risco de recaída da doença.

A falta da associação entre a má nutrição ao diagnóstico e a sobrevida global na população geral deste estudo pode ser parcialmente explicada pela monitoração intensa dos pacientes pelo serviço de nutrição do hospital, empregando terapia nutricional sempre que necessário. Os pacientes incluídos na análise longitudinal foram escolhidos por terem avaliações nutricionais entre 3 meses há 1 ano após o diagnóstico, portanto estavam sendo acompanhados e tratados pela equipe da nutrição desde seu diagnóstico, resultando em redução da prevalência de má nutrição no período avaliado. Em 2012 foi instituído protocolo de terapia nutricional com algoritmo de decisão desenvolvido pela equipe de Nutrição da instituição, o que aprimorou a sistematização do atendimento e melhorou o suporte clínico aos pacientes, podendo ter impactado na sobrevida global.⁸⁶

5.3. Análise longitudinal do estado nutricional

A mediana de tempo entre a primeira e a segunda avaliação nutricional foi de 31 semanas (7 meses), representativo do período mais intenso de tratamento oncológico. Apenas 26% dos pacientes cumpriram os critérios para o estudo de avaliação longitudinal, o que reduziu a amostra estudada e o poder estatístico das análises, especialmente quando dividido em grupos diagnósticos, impactando nos resultados encontrados.

A prevalência de má nutrição reduziu de 28,4% ao diagnóstico para 24,2% no primeiro ano de tratamento, porém a manutenção ou melhora do estado nutricional não impactou na sobrevida global na análise multivariada. Do mesmo modo, pacientes eutróficos no segundo ponto avaliado não tiveram maior sobrevida global do que pacientes malnutridos, mesmo quando agrupados os diagnósticos LLA/LNH e tumores sólidos.

Estudos britânico e holandês^{60,87} observaram redução da prevalência de subnutrição e aumento de sobrepeso e obesidade durante o primeiro ano de tratamento, já iniciando nos 3 primeiros meses. Iniesta et al. (2019)⁶⁰ reporta que pacientes com tumores sólidos tiveram a maior prevalência de subnutrição por IMC durante todo o estudo. Já Brinksma et al. (2015)⁸⁷ observou discreto, porém estatisticamente significativo aumento na medida de CB no primeiro ano de tratamento (0,08cm), similarmente a este estudo, no qual o ganho médio de CB foi de 0,5cm. Ainda referente ao estado nutricional durante o tratamento oncológico, em revisão sistemática, Iniesta et al. (2015)⁵¹ reportaram 50% de prevalência de subnutrição proveniente de um estudo que incluiu diversos

diagnósticos, 16 a 30% em dois estudos em pacientes com tumores sólidos e 0 a 34% em quatro estudos em pacientes com tumores hematológicos. A mesma revisão revela 21% de prevalência de sobrepeso/obesidade em pacientes com tumores sólidos, dados provenientes de um estudo, 28 a 69% de três estudos em crianças com tumores hematológicos e 57% de um estudo em pacientes com tumores de SNC. Em estudo suíço multicêntrico com 327 crianças, Zimmerman et al. (2013)⁸⁸ reportaram aumento de 5,8% para 47% da prevalência de subnutrição ou perda de mais de 10% do peso corporal durante o tratamento. Quando estratificado por diagnóstico, a prevalência de subnutrição classificada por IMC ou perda de peso durante o tratamento foi de 46% em pacientes com LLA ou LNH, 50% em pacientes com neuroblastoma e 73% em pacientes com diagnóstico de osteossarcoma.

No que concerne pacientes com diagnóstico de LLA, neste estudo a prevalência de má nutrição reduziu de 31,7% para 9,8% no primeiro ano do tratamento, classificado por CB. Na Guatemala, Antillon et al. (2008)⁸⁹ observaram 34% de prevalência de subnutrição moderada ou severa após 6 meses de tratamento, classificado também por antropometria do braço. Em estudo posterior, Antillon et al. (2013)³³ demonstraram que o estado nutricional classificado por antropometria do braço aos 6 meses de tratamento é bom fator prognóstico para sobrevida global em 5 anos, de modo que pacientes subnutridos apresentaram maior mortalidade. Já na Holanda, den Hoed et al. (2014)⁸² reportaram aumento no IMC nas primeiras 32 semanas após o diagnóstico, sendo associado a pior sobrevida global (HR=1,96). Estudo de Orgel et al. (2014)²⁵ reportaram que a presença de má nutrição por mais do que 50% do tempo de tratamento resultou em pior sobrevida livre de eventos. Assim,

a redução da prevalência de má nutrição em pacientes com LLA, diagnóstico mais frequente nesta amostra (31%), nos primeiros em média 7 meses de tratamento oncológico, pode ter impactado na melhora da sobrevida desses pacientes, o que provavelmente não pôde ser aqui demonstrado pelo pequeno tamanho da amostra.

Referente a possíveis causas para a alteração de estado nutricional em pacientes com LLA, em estudo brasileiro Sgarbieri et al. (2006)⁷⁰ reportaram ganho de peso durante a fase de indução do tratamento, concomitantemente a aumento da ingestão calórica e proteica, porém perderam peso durante a manutenção, particularmente pacientes com diagnóstico de baixo risco, quando também houve redução da ingestão calórico-proteica. Em estudo multicêntrico americano, Ladas et al. (2019)¹¹ revelam que a ingestão calórica de crianças com LLA reduziu durante o tratamento, porém ainda mantendo-se acima de valores normativos recomendados para a idade.

Com relação a pacientes com tumores sólidos, em revisão sistemática Joffe et al. (2019)³² expõem que, embora os estudos sejam escassos, parece haver relação entre o estado nutricional e piora de toxicidade e sobrevida global em pacientes com sarcoma de Ewing, osteossarcoma e rabdomiossarcoma. Entretanto, não há evidências de tal associação para pacientes com tumor de Wilms e neuroblastoma. No Canadá, Green et al. (2008)⁷⁴ observaram redução da prevalência de subnutrição de 50% ao diagnóstico para 30% e 20% após os primeiros dois ciclos de quimioterapia e após cirurgia, respectivamente, em pacientes com neuroblastoma. Neste estudo, pacientes com tumores abdominais apresentaram aumento da prevalência de subnutrição de 29,2% para 33,3% medido por CB, o que exclui a influência do tamanho da massa

tumoral e aponta para a intensidade do comprometimento nutricional decorrente do tratamento, além de destacar a necessidade do acompanhamento nutricional desses pacientes.

Com relação a perda de peso do primeiro para o segundo momento avaliado, 33,7% dos pacientes apresentaram redução de peso maior ou igual a 5%, enquanto 23,2% perderam 10% ou mais do peso ao diagnóstico. Similarmente, estudo brasileiro de de Araújo et al. (2012)⁵⁹ referiram perda de peso maior do que 10% em 23,3% dos pacientes estudados. Já na Holanda, Brinksma et al. (2015)⁸⁷ observaram perda de peso acima de 5% do peso corporal em 63,7% dos 113 pacientes estudados durante o primeiro ano do tratamento, exceto aqueles com tumores de SNC, que apresentaram ganho de peso no mesmo período. Exceto adolescentes que já atingiram a estatura final e redução de edemas, organomegalias ou massas tumorais, qualquer perda de peso em crianças é indesejável, uma vez que estas encontram-se em período de crescimento e desenvolvimento, especialmente considerando-se a média de idade de 8,1 anos desta população. Perdas acima de 5% do peso ponderal representam comprometimento importante do estado nutricional da criança.

Dos pacientes com tumores sólidos, 52,3% perderam $\geq 5\%$ e 38,6% $\geq 10\%$ de seu peso inicial, porém a mediana de alteração de CB foi 0%, indicando que tais pacientes provavelmente pelo menos parcialmente perderam peso por apresentarem redução de massas tumorais, ascite e/ou organomegalias. Bakish et al. (2003)⁷⁶ avaliaram 103 pacientes com meduloblastoma ou tumor neuroectodérmico primitivo (PNET) supratentorial e verificaram que não houve perda de peso significativa devido cirurgia ou radioterapia, porém a mediana de alteração ponderal nos primeiros 3 meses de quimioterapia foi -4,35%

($p < 0,0001$), sendo que 46% dos pacientes que receberam quimioterapia perderam mais do que 5% de seu peso corporal.

Neste trabalho, perda de peso igual ou maior do que 5 ou 10% não apresentou impacto na sobrevida na análise multivariada. Já estudo italiano com 126 pacientes demonstrou que perda de peso $\geq 5\%$ aos 3 meses após o diagnóstico foi correlacionado com pior sobrevida em análise multivariada (HR 4,54%, $p = 0.008$).⁶³

Pacientes com estado nutricional bom ao diagnóstico apresentaram 8 vezes mais chance de manutenção ou melhoria do estado nutricional no primeiro ano de tratamento. O estado nutricional ao diagnóstico parece ser importante para a manutenção de condição nutricional saudável durante o mesmo. Para garantir um estado nutricional adequado ao diagnóstico é necessário o investimento em políticas públicas direcionadas à promoção de alimentação saudável para crianças e adolescentes, bem como que almejem diagnosticar o câncer infanto-juvenil precocemente, de modo que seus sinais e sintomas não comprometam de maneira importante o estado nutricional da criança antes do diagnóstico.

5.4. Limitações e pontos fortes

Todos os métodos de avaliação nutricional têm limitações. Neste estudo, a circunferência de braço foi o indicador escolhido como *proxy* do estado nutricional não só por seu extenso uso na literatura para a população em questão, mas também pela menor chance de erro de medida e alta reprodutibilidade.

As limitações deste trabalho incluem (1) desenho de estudo retrospectivo, refletindo a falta de sistematização do atendimento dos pacientes pela equipe de nutrição e impossibilitando maior número de pacientes inclusos na amostra; (2) heterogeneidade da amostra no que diz respeito a diagnóstico e estadiamento do câncer, bem como histórico socioeconômico do paciente; (3) grande variação de tempo da segunda avaliação nutricional para a análise longitudinal (13 a 52 semanas), novamente refletindo a carência de sistematização para atendimento e avaliação nutricional; (4) coleta dados realizada por diferentes profissionais, embora todos treinados para tais aferições (nutricionistas, estagiárias de Nutrição, capacitandas, e enfermagem no caso de peso).

Ter uma amostra composta apenas por pacientes internados ou referidos para consulta com a nutrição no ambulatório, ao invés de todos os pacientes recém diagnosticados na instituição, deixa desafiadora a comparação com outras publicações. Por outro lado, proporciona exemplificação da evolução nutricional de pacientes inclusos em programa nutricional presente na instituição, ressaltando a sua importância.

Os pontos fortes deste trabalho incluem (1) avaliação nutricional em até 7 dias do diagnóstico, o que elimina a influência do tratamento oncológico; (2) número adequado de pacientes incluídos na amostra, cumprindo o requerimento do cálculo amostral para a análise de sobrevida por presença ou não de má nutrição ao diagnóstico; (3) aferição de CB como sistematização institucional, essencial na utilidade dos dados para a prática clínica, estando alinhado ao que é recomendado e utilizado na literatura atualmente para classificação do estado nutricional desta população.

5.5. Aplicações na prática clínica

A amostra inicial do banco de dados deste trabalho continha 1032 pacientes, sendo reduzida a 366 com avaliação nutricional até 7 dias do diagnóstico e depois a 95 crianças que tinham avaliação subsequente 3 meses há 1 ano após. Esta importante redução da população estudada reflete a falta de sistematização do atendimento nutricional ambulatorial. Nos últimos anos, portanto, após o início das análises deste estudo, todos os pacientes recém diagnosticados têm sido encaminhados ao ambulatório de nutrição e são seguidos durante e após o tratamento. Sugere-se que a marcação de retornos ambulatoriais seja revista e sistematizada de modo que haja consultas com avaliações nutricionais pelo menos a cada 3 meses em todas as crianças em tratamento. E, dependendo do diagnóstico e momento do tratamento, tais retornos devem ser mais próximos. Destaca-se, ainda, que os pacientes com sobrepeso/obesidade necessitam de maior atenção durante o tratamento, com dietoterapia e intervenções multidisciplinares focadas na correção de seu estado nutricional, uma vez que tal condição nutricional ao diagnóstico parece impactar na sobrevida global.

Foi observado que pacientes com diagnóstico de LLA ou LNH tem maior chance de manutenção ou melhora do estado nutricional no primeiro ano de tratamento versus pacientes com tumores sólidos. Além disso, pacientes com tumores sólidos apresentaram alta prevalência de subnutrição ao diagnóstico, sem recuperação durante o tratamento, apresentando aumento desta prevalência. Tal resultado convida à mudança na sistematização do nosso atendimento de modo a aumentar a intensidade do monitoramento e a instituição

de terapia nutricional mais agressiva e precoce para esse grupo de pacientes. O subgrupo de tumores sólidos abdominais, composto por neuroblastoma, hepatoblastoma e tumor de Wilms, merece ainda mais intenso acompanhamento e tratamento nutricionais durante os primeiros meses de tratamento, uma vez que nesta amostra também houve aumento da prevalência de subnutrição medida por CB no período avaliado. Em termos de doenças específicas, as que parecem necessitar de maior atenção nutricional desde o diagnóstico pela alta prevalência de má nutrição e subnutrição e seu impacto na sobrevida global são neuroblastoma, LMA, LLA e tumores de SNC, destacando-se a necessidade de avaliação nutricional por CB, IMC e estatura para a idade.

Este trabalho corrobora a afirmativa de que o uso do IMC na classificação do estado nutricional apresenta limitações importantes para crianças com câncer, uma vez que tal achado não é comum em crianças saudáveis. Assim, recomenda-se fortemente não somente a incorporação da circunferência do braço na prática clínica, como também a sua priorização na classificação do estado nutricional da criança e do adolescente com tumores hematológicos ou sólidos ao diagnóstico. E de acordo com resultados encontrados neste estudo, recomenda-se valorizar o IMC de pacientes com tumores de SNC. Ressalta-se a necessidade de cautela na interpretação da classificação do estado nutricional de CB em crianças entre 5 e 6 anos, para as quais há alteração da curva de referência para classificação de percentis de antropometria do braço.

6. CONCLUSÕES

- a) A prevalência de subnutrição variou de 8 a 23% e sobrepeso/obesidade de 5 a 20%, dependendo do tipo de tumor e indicador nutricional utilizado.
- b) Quando analisado por IMC, pacientes com tumores de SNC apresentaram maior prevalência de subnutrição ao diagnóstico, enquanto por CB pacientes com tumores sólidos eram mais subnutridos. A prevalência de sobrepeso/obesidade foi maior em pacientes com tumores de SNC por IMC, e tumores hematológicos por CB.
- c) Houve diferença na classificação do estado nutricional quando utilizado IMC ou CB, a última diagnosticando mais pacientes subnutridos com tumores sólidos e hematológicos. Para pacientes com tumores de SNC, o IMC diagnosticou mais subnutrição e sobrepeso do que a CB ao diagnóstico.
- d) A presença de má nutrição ao diagnóstico classificada por CB ou IMC não impactou significativamente na sobrevida global, o que sugere potencial benefício do acompanhamento pela equipe de nutrição, com intervenções nutricionais bem-sucedidas durante o tratamento subsequente.
- e) Pacientes com sobrepeso/obesidade, quando identificado por IMC, apresentaram pior sobrevida global quando comparado a pacientes eutróficos ou subnutridos, indicando necessidade de atenção da equipe de nutrição e multiprofissional para a correção deste diagnóstico nutricional durante o tratamento.
- f) Pacientes com neuroblastoma subnutridos (por CB ou IMC) ao diagnóstico apresentaram significativa redução da sobrevida global, ressaltando a

importância do acompanhamento nutricional intensivo dessas crianças, com uso de terapia nutricional precoce e proativa.

- g) A prevalência de má nutrição reduziu de 28,4% ao diagnóstico para 24,2% no primeiro ano de tratamento, porém 33,7% dos pacientes apresentaram redução de peso maior ou igual a 5%, sendo que 23,2% perderam 10% ou mais do peso ao diagnóstico.
- h) Pacientes com estado nutricional bom ao diagnóstico apresentaram 8 vezes mais chance de manutenção ou melhoria do estado nutricional no primeiro ano de tratamento.
- i) A manutenção ou melhora do estado nutricional não impactou na sobrevida global.

7. ANEXOS

Anexo A - Aprovação da CAPPesq **Hospital das Clínicas da FMUSP**

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: IMPACTO DA IMPLEMENTAÇÃO DE UM PROTOCOLO DE TERAPIA NUTRICIONAL NO ESTADO NUTRICIONAL DE PACIENTES ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS

Pesquisador Responsável: Prof. Dr. Vicente Odone Filho

Versão: 1

Pesquisador Executante: Karina Helena Canton Viani

CAAE: 47478115.6.0000.0068

Finalidade Acadêmica: Mestrado

Orientador: Prof. Dr. Vicente Odone Filho

Instituição: HCFMUSP

Departamento: PEDIATRIA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 13570

Número do Parecer: 1.230.013

Data da Relatoria: 16/09/2015

Apresentação do Projeto: Será utilizada uma amostra a partir da coleta de todas as avaliações nutricionais de banco de dados do serviço de Nutrição de novembro de 2007 a dezembro de 2014 contendo peso, estatura, circunferência de braço e dobra cutânea tricipital de crianças e adolescentes em tratamento oncológico acompanhadas pelo serviço de Nutrição em ambulatório ou enfermaria de hospital terciário de São Paulo. O diagnóstico do estado nutricional será feito através dos parâmetros: escore-z de peso para estatura (P/E) nas crianças menores de 2 anos e IMC para idade (IMC/I) nos maiores de 2 anos, obtidos pelas curvas da Organização Mundial da Saúde (WHO, 2006), e classificação da circunferência de braço, dobra cutânea tricipital e área muscular do braço através de percentis obtidos pelas tabelas de FRISANCHO (1990). O banco de dados será dividido em antes e depois da implementação de um protocolo de Terapia Nutricional direcionado a pacientes oncológicos pediátricos pelo serviço de Nutrição, contendo um algoritmo de decisão de terapia nutricional, o que ocorreu em janeiro de 2012. Será feita, então, a análise do estado nutricional dos pacientes através de escore-z de IMC/I ou P/E, CB, DCT e AMB. Serão então comparadas nos dois momentos as frequências de desnutrição, eutrofia, sobrepeso e obesidade na população estudada, classificados através dos diferentes parâmetros antropométricos. Será feita também a análise descritiva do estado nutricional da população como um todo e sua comparação por diagnóstico e grupo de diagnósticos (tumores sólidos e tumores hematológicos).

Objetivo da Pesquisa: Comparar o estado nutricional de crianças e adolescentes em tratamento oncológico em hospital terciário de São Paulo antes e depois da implementação de um protocolo de Terapia Nutricional pelo serviço de Nutrição.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: Não há riscos e benefícios diretos aos pacientes relacionados a este estudo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Pesquisa com delineamento e aplicabilidade adequados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Por se tratar de avaliação retrospectiva de prontuários, não necessita de TCLE e os demais termos apresentados estão adequados.

Recomendações: Sem recomendações.

Hospital das Clínicas da FMUSP

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Sem pendências ou inadequações; sendo considerado aprovado.

Situação do Parecer: Aprovado.

Necessita Apreciação da CONEP: Não.

Considerações Finais a critério do CEP: Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: **a)** desenvolver o projeto conforme delineado; **b)** elaborar e apresentar relatórios parciais e final; **c)** apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; **d)** manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; **e)** encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; **f)** justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

São Paulo, 16 de Setembro de 2015

Prof. Dr. Alfredo José Mansur
Coordenador

Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa – CAPPesq

8. REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Câncer infantojuvenil [internet]. 2019 May 21 [cited 2019 Jun 27]. Available from: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-infantojuvenil>.
2. Zamperlini Netto G. *O câncer infantojuvenil*. In: Viani K, Oliveira V, Nabarrete J, da Silva APA, Feferbaum R, eds. *Nutrição e câncer infantojuvenil*. Barueri, SP: Manole; 2017.
3. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. *Câncer na criança e no adolescente no Brasil: dados dos registros de base populacional e de mortalidade / Childhood and adolescent cancer in brazil: data from mortality and population-based registries*. Rio de Janeiro: INCA; 2008.
4. Rodriguez-Galindo C, Friedrich P, Alcasabas P, Antillon F, Banavali S, Castillo L, Israels T, Jeha S, Harif M, Sullivan MJ, Quah TC, Patte C, Pui CH, Barr R, Gross T. Toward the Cure of All Children With Cancer Through Collaborative Efforts: Pediatric Oncology As a Global Challenge. *J Clin Oncol*. 2015;33(27):3065-3073.
5. Ward ZJ, Yeh JM, Bhakta N, Frazier AL, Atun R. Estimating the total incidence of global childhood cancer: a simulation-based analysis. *Lancet Oncol*. 2019;20(4):483-493.
6. Teixeira RAP. *Efeitos adversos e impactos nutricionais*. In: Viani K, Oliveira V, Nabarrete J, da Silva APA, Feferbaum R, eds. *Nutrição e câncer infantojuvenil*. Barueri, SP: Manole; 2017.

7. Garófolo A, Maia PS, Petrilli AS, Ancona-Lopez F. Resultados da implantação de um algoritmo para terapia nutricional enteral em crianças e adolescentes com câncer. *Rev Nutr.* 2010;23(5):715-730.
8. Teixeira RAP, Vieira MA. *Abordagem nutricional da criança com câncer.* In: Nutrologia Básica e Avançada. São Paulo: Manole; 2010:187-196.
9. Williams R, Hinds PS, Ke W, Hu XJ. A comparison of calorie and protein intake in hospitalized pediatric oncology patients dining with a caregiver versus patients dining alone: a randomized, prospective clinical trial. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2004;21(4):223-232.
10. Viani K, Nabarrete JM, Oliveira V. *Neoplasias.* In: Silva APAd, Nascimento AGd, Zamberlan P, eds. Manual de Dietas e Condutas Nutricionais em Pediatria. São Paulo: Atheneu; 2014:393-398.
11. Ladas EJ, Orjuela M, Stevenson K, Cole PD, Lin M, Athale UH, Clavell LA, Leclerc JM, Laverdiere C, Michon B, Schorin MA, Welch JG, Asselin BL, Sallan SE, Silverman LB, Kelly KM. Fluctuations in dietary intake during treatment for childhood leukemia: A report from the DALLT cohort. *Clin Nutr.* 2019.
12. Ladas EJ, Orjuela M, Stevenson K, Cole PD, Lin M, Athale UH, Clavell LA, Leclerc JM, Michon B, Schorin MA, Welch JG, Asselin BL, Sallan SE, Silverman LB, Kelly KM. Dietary intake and childhood leukemia: The Diet and Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (DALLT) cohort study. *Nutrition.* 2016;32(10):1103-1109.
13. Lemos PoS, de Oliveira FL, Caran EM. Nutritional status of children and adolescents at diagnosis of hematological and solid malignancies. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2014;36(6):420-423.

14. Alves F, Garófolo A, Maia PS, Nobrega FSd, Petrilli AS. Suplemento artesanal para recuperação nutricional. *Rev Nutr.* 2010;23(5):731-744.
15. Garófolo A, Lopez FA, Petrilli AS. High prevalence of malnutrition among patients with solid non-hematological tumors as found by using skinfold and circumference measurements. *Sao Paulo Med J.* 2005;123(6):277-281.
16. Ladas EJ, Sacks N, Meacham L, Henry D, Enriquez L, Lowry G, Hawkes R, Dadd G, Rogers P. A multidisciplinary review of nutrition considerations in the pediatric oncology population: a perspective from children's oncology group. *Nutr Clin Pract.* 2005;20(4):377-393.
17. Segura A, Pardo J, Jara C, Zugazabeitia L, Carulla J, de Las Peñas R, García-Cabrera E, Luz Azuara M, Casadó J, Gómez-Candela C. An epidemiological evaluation of the prevalence of malnutrition in Spanish patients with locally advanced or metastatic cancer. *Clin Nutr.* 2005;24(5):801-814.
18. Tenardi RD, Frühwald MC, Jürgens H, Hertroijs D, Bauer J. Nutritional status of children and young adults with Ewing sarcoma or osteosarcoma at diagnosis and during multimodality therapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(1):166.
19. Pedrosa F, Bonilla M, Liu A, Smith K, Davis D, Ribeiro RC, Wilimas JA. Effect of malnutrition at the time of diagnosis on the survival of children treated for cancer in El Salvador and Northern Brazil. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2000;22(6):502-505.
20. Barr R, Collins L, Nayiager T, Doring N, Kennedy C, Halton J, Walker S, Sala A, Webber C. Nutritional status at diagnosis in children with cancer. 2. An

- assessment by arm anthropometry. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011;33(3):e101-104.
21. Tazi I, Hidane Z, Zafad S, Harif M, Benchekroun S, Ribeiro R. Nutritional status at diagnosis of children with malignancies in Casablanca. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51(4):495-498.
 22. Linga VG, Shreedhara AK, Rau AT, Rau A. Nutritional assessment of children with hematological malignancies and their subsequent tolerance to chemotherapy. *Ochsner J*. 2012;12(3):197-201.
 23. Viana MB, Fernandes RA, de Carvalho RI, Murao M. Low socioeconomic status is a strong independent predictor of relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer Suppl*. 1998;11:56-61.
 24. Orgel E, Genkinger JM, Aggarwal D, Sung L, Nieder M, Ladas EJ. Association of body mass index and survival in pediatric leukemia: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(3):808-817.
 25. Orgel E, Sposto R, Malvar J, Seibel NL, Ladas E, Gaynon PS, Freyer DR. Impact on survival and toxicity by duration of weight extremes during treatment for pediatric acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2014;32(13):1331-1337.
 26. Loeffen EA, Brinksma A, Miedema KG, de Bock GH, Tissing WJ. Clinical implications of malnutrition in childhood cancer patients: infections and mortality. *Support Care Cancer*. 2015;23(1):143-150.
 27. Brinksma A, Sanderman R, Roodbol PF, Sulkers E, Burgerhof JG, de Bont ES, Tissing WJ. Malnutrition is associated with worse health-related quality of life in children with cancer. *Support Care Cancer*. 2015;23(10):3043-3052.

28. Pribnow AK, Ortiz R, Baez LF, Mendieta L, Luna-Fineman S. Effects of malnutrition on treatment-related morbidity and survival of children with cancer in Nicaragua. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(11).
29. Sala A, Rossi E, Antillon F, Molina AL, de Maselli T, Bonilla M, Hernandez A, Ortiz R, Pacheco C, Nieves R, Navarrete M, Barrantes M, Pencharz P, Valsecchi MG, Barr R. Nutritional status at diagnosis is related to clinical outcomes in children and adolescents with cancer: a perspective from Central America. *Eur J Cancer*. 2012;48(2):243-252.
30. Correia MI, Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clin Nutr*. 2003;22(3):235-239.
31. Barr RD. Clinical implications of malnutrition in children with cancer. *Support Care Cancer*. 2015;23(9):2521.
32. Joffe L, Dwyer S, Glade Bender JL, Frazier AL, Ladas EJ. Nutritional status and clinical outcomes in pediatric patients with solid tumors : A systematic review of the literature. *Semin Oncol*. 2019;46(1):48-56.
33. Antillon F, Rossi E, Molina AL, Sala A, Pencharz P, Valsecchi MG, Barr R. Nutritional status of children during treatment for acute lymphoblastic leukemia in Guatemala. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(6):911-915.
34. Sigulem DM, Devincenzi MU, Lessa AC. [Diagnosis of child and adolescent nutritional status]. *J Pediatr (Rio J)*. 2000;76 Suppl 3:S275-284.
35. Viani K, Nabarrete JM, Bouchabki G, Oliveira V. Variations in the diagnosis of nutritional status in children undergoing cancer treatment in Sao Paulo, Brazil. 44th Congress of the International Society of Paediatric Oncology SIOP 2012; 2012; London, UK.

36. Ladas EJ, Arora B, Howard SC, Rogers PC, Mosby TT, Barr RD. A Framework for Adapted Nutritional Therapy for Children With Cancer in Low- and Middle-Income Countries: A Report From the SIOF PODC Nutrition Working Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(8):1339-1348.
37. Israels T, Renner L, Hendricks M, Hesselning P, Howard S, Molyneux E. SIOF PODC: recommendations for supportive care of children with cancer in a low-income setting. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(6):899-904.
38. Viani K, Albuquerque L, Barr RD, Ladas EJ. Nutrition of children with cancer in Brazil: a systematic review. *J Glob Oncol*. In press 2019.
39. Maciel Barbosa J, Pedrosa F, Coelho Cabral P. Nutritional status and adequacy of enteral nutrition in pediatric cancer patients at a reference center in northeastern Brazil. *Nutr Hosp*. 2012;27(4):1099-1105.
40. Barreto ABR, Haack A, Santos ACdS, Silva APRd. Perfil nutricional de pacientes pediátricos portadores de câncer, internados no Hospital da Criança de Brasília. *Com Ciências Saúde*. 2013;24(4):315-320.
41. Caram ALA, Franciosi KTB, Pereira CM, Zachi R, Oliveira DAGd. Desnutrição em crianças até 12 anos com leucemia atendidas no Grupo em defesa da criança com câncer no município de Jundiaí, SP. *Rev bras cancerol*. 2012; 58(2):231-239.
42. Carraro JdL, Schwartz R, Behling EB. Comparação do estado nutricional obtido através de antropometria e bioimpedância em crianças e adolescentes submetidos a tratamento quimioterápico em um hospital no Sul do Brasil. *Rev HCPA*. 2012;32(1):35-41.

43. Garofolo A, Lopez FA, Petrilli AS. High prevalence of malnutrition among patients with solid non-hematological tumors as found by using skinfold and circumference measurements. *Sao Paulo Med J.* 2005;123(6):277-281.
44. Paes CA, Viana MB, Freire RV, Martins-Filho OA, Taboada DC, Rocha VG. Direct association of socio-economic status with T-cell acute lymphoblastic leukaemia in children. *Leuk Res.* 2003;27(9):789-794.
45. Viana MB, Murao M, Ramos G, Oliveira HM, de Carvalho RI, de Bastos M, Colosimo EA, Silvestrini WS. Malnutrition as a prognostic factor in lymphoblastic leukaemia: a multivariate analysis. *Arch Dis Child.* 1994;71(4):304-310.
46. Vilela MI, Viana MB. Longitudinal growth and risk factors for growth deficiency in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48(1):86-92.
47. Gelelete CB, Pereira SH, Azevedo AM, Thiago LS, Mundim M, Land MG, Costa ES. Overweight as a prognostic factor in children with acute lymphoblastic leukemia. *Obesity (Silver Spring).* 2011;19(9):1908-1911.
48. Tosta-Hernandez PDC, Siviero-Miachon AA, da Silva NS, Cappellano A, Pinheiro MM, Spinola-Castro AM. Childhood Craniopharyngioma: A 22-Year Challenging Follow-Up in a Single Center. *Horm Metab Res.* 2018;50(9):675-682.
49. Fleming CA, Viani K, Murphy AJ, Mosby TT, Arora B, Schoeman J, Ladas EJ. The development, testing, and preliminary feasibility of an adaptable pediatric oncology nutrition algorithm for low-middle income countries. *Indian J Cancer.* 2015;52(2):225-228.

50. Owens JL, Hanson SJ, McArthur JA, Mikhailov TA. The need for evidence based nutritional guidelines for pediatric acute lymphoblastic leukemia patients: acute and long-term following treatment. *Nutrients*. 2013;5(11):4333-4346.
51. Iniesta RR, Paciarotti I, Brougham MF, McKenzie JM, Wilson DC. Effects of pediatric cancer and its treatment on nutritional status: a systematic review. *Nutr Rev*. 2015;73(5):276-295.
52. Bertapelli F, Agiovlasitis S, Machado MR, do Val Roso R, Guerra-Junior G. Growth charts for Brazilian children with Down syndrome: Birth to 20 years of age. *J Epidemiol*. 2017;27(6):265-273.
53. De Onis M, World Health Organization. Dept. of Nutrition for Health and Development. *WHO child growth standards : length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight -for-height and body mass index-for-age : methods and development*. Geneva: World Health Organization; 2006.
54. Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional: orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde*. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.
55. Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos de saúde: Norma Técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional – SISVAN*. Brasília, 2011. 76 p.
56. Frisancho AR. *Anthropometric standards : an interactive nutritional reference of body size and body composition for children and adults*. Ann Arbor: University of Michigan Press; 2008.

57. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009 – POF*. Rio de Janeiro; 2010. 130p.
58. United Nations Children's Fund (UNICEF), WHO, International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank. *Levels and trends in child malnutrition: key findings of the 2019 Edition of the Joint Child Malnutrition Estimates*. Geneva: World Health Organization; 2019.
59. Lima de Araujo L, Maciel Barbosa J, Gomes Ribeiro AP, Oliveira dos Santos AC, Pedrosa F. Nutritional status, dietary intake and serum levels of vitamin C upon diagnosis of cancer in children and adolescents. *Nutr Hosp*. 2012;27(2):496-503.
60. Revuelta Iniesta R, Paciarotti I, Davidson I, McKenzie JM, Brougham MFH, Wilson DC. Nutritional status of children and adolescents with cancer in Scotland: A prospective cohort study. *Clin Nutr ESPEN*. 2019;32:96-106.
61. Smith DE, Stevens MC, Booth IW. Malnutrition at diagnosis of malignancy in childhood: common but mostly missed. *Eur J Pediatr*. 1991;150(5):318-322.
62. Pietsch JB, Ford C. Children with Cancer: Measurements of Nutritional Status at Diagnosis. *Nutr Clin Pract*. 2000;15:185-188.
63. Triarico S, Rinninella E, Cintoni M, Capozza MA, Mastrangelo S, Mele MC, Ruggiero A. Impact of malnutrition on survival and infections among pediatric patients with cancer: a retrospective study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(3):1165-1175.
64. Brinksma A, Roodbol PF, Sulkers E, Hooimeijer HL, Sauer PJ, van Sonderen E, de Bont ES, Tissing WJ. Weight and height in children newly diagnosed with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(2):269-273.

65. Villanueva G, Blanco J, Rivas S, Molina AL, Lopez N, Fuentes AL, Muller L, Caceres A, Antillon F, Ladas E, Barr RD. Nutritional status at diagnosis of cancer in children and adolescents in Guatemala and its relationship to socioeconomic disadvantage: A retrospective cohort study. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(6):e27647.
66. Israels T, Chirambo C, Caron HN, Molyneux EM. Nutritional status at admission of children with cancer in Malawi. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51(5):626-628.
67. Totadri S, Trehan A, Mahajan D, Viani K, Barr R, Ladas EJ. Validation of an algorithmic nutritional approach in children undergoing chemotherapy for cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2019:e27980.
68. Shah P, Jhaveri U, Idhate TB, Dhingra S, Arolkar P, Arora B. Nutritional status at presentation, comparison of assessment tools, and importance of arm anthropometry in children with cancer in India. *Indian J Cancer*. 2015;52(2):210-215.
69. Srivastava R, Pushpam D, Dhawan D, Bakhshi S. Indicators of malnutrition in children with cancer: A study of 690 patients from a tertiary care cancer center. *Indian J Cancer*. 2015;52(2):199-201.
70. Sgarbieri UR, Fisberg M, Tone LG, Latorre Mdo R. Nutritional assessment and serum zinc and copper concentration among children with acute lymphocytic leukemia: a longitudinal study. *Sao Paulo Med J*. 2006;124(6):316-320.
71. Hingorani P, Seidel K, Krailo M, Mascarenhas L, Meyers P, Marina N, Conrad EU, Hawkins DS. Body mass index (BMI) at diagnosis is associated with surgical wound complications in patients with localized osteosarcoma: a

- report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57(6):939-942.
72. Altaf S, Enders F, Jeavons E, Krailo M, Barkauskas DA, Meyers P, Arndt C. High-BMI at diagnosis is associated with inferior survival in patients with osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(12):2042-2046.
 73. Radhakrishnan V, Kumar P, Totadri S, Ganesan P, Selvaluxmy G, Ganesan T, Dhanushkodi M, Sagar T. Pediatric nasopharyngeal carcinoma: Experience from a tertiary cancer center in India. *Indian J Cancer*. 2016;53(3):377-380.
 74. Green GJ, Weitzman SS, Pencharz PB. Resting energy expenditure in children newly diagnosed with stage IV neuroblastoma. *Pediatr Res*. 2008;63(3):332-336.
 75. Small AG, Thwe le M, Byrne JA, Lau L, Chan A, Craig ME, Cowell CT, Garnett SP. Neuroblastoma, body mass index, and survival: a retrospective analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(14):e7113.
 76. Bakish J, Hargrave D, Tariq N, Laperriere N, Rutka JT, Bouffet E. Evaluation of dietetic intervention in children with medulloblastoma or supratentorial primitive neuroectodermal tumors. *Cancer*. 2003;98(5):1014-1020.
 77. Orgel E, Mueske NM, Sposto R, Gilsanz V, Freyer DR, Mittelman SD. Limitations of body mass index to assess body composition due to sarcopenic obesity during leukemia therapy. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(1):138-145.
 78. Belle FN, Wenke-Zobler J, Cignacco E, Spycher BD, Ammann RA, Kuehni CE, Zimmermann K. Overweight in childhood cancer patients at diagnosis

- and throughout therapy: A multicentre cohort study. *Clin Nutr.* 2019;38(2):835-841.
79. Aldhafiri FK, McColl JH, Reilly JJ. Prognostic significance of being overweight and obese at diagnosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014;36(3):234-236.
 80. Nunez-Enriquez JC, Gil-Hernandez AE, Jimenez-Hernandez E, Fajardo-Gutierrez A, Medina-Sanson A, Flores-Lujano J, Espinoza-Hernandez LE, Duarte-Rodriguez DA, Amador-Sanchez R, Penaloza-Gonzalez JG, Torres-Nava JR, Espinosa-Elizondo RM, Flores-Villegas LV, Merino-Pasaye LE, Perez-Saldivar ML, Dorantes-Acosta EM, Cortes-Herrera B, Solis-Labastida KA, Nunez-Villegas NN, Velazquez-Avina MM, Rangel-Lopez A, Gonzalez-Avila AI, Santillan-Juarez JD, Garcia-Velazquez AJ, Jimenez-Morales S, Bekker-Mendez VC, Rosas-Vargas H, Mata-Rocha M, Sepulveda-Robles OA, Martin-Trejo JA, Mejia-Arangure JM. Overweight and obesity as predictors of early mortality in Mexican children with acute lymphoblastic leukemia: a multicenter cohort study. *BMC Cancer.* 2019;19(1):708.
 81. Trehan A, Prabhu V, Bansal D. The impact of weight for age on survival in acute lymphoblastic leukemia: Report from a tertiary care center in North India. *Indian J Cancer.* 2015;52(2):203-206.
 82. den Hoed MA, Pluijm SM, de Groot-Kruseman HA, te Winkel ML, Fiocco M, van den Akker EL, Hoogerbrugge P, van den Berg H, Leeuw JA, Bruin MC, Bresters D, Veerman AJ, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink MM. The negative impact of being underweight and weight loss on survival of children with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2015;100(1):62-69.

83. Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer, Secretaria de Estado da Saúde/ Fundação Oncocentro de São Paulo, Secretaria Municipal da Saúde, Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo/Departamento de Epidemiologia. *Incidência, Mortalidade e Sobrevida do Câncer da Infância no Município de São Paulo*. São Paulo: Registro de Câncer de São Paulo, 2004. 52p.
84. Couto AC, Ferreira JD, Koifman RJ, Monteiro GT, Pombo-de-Oliveira MS, Koifman S. Trends in childhood leukemia mortality over a 25-year period. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(5):405-410.
85. Chen Q, Guo Z, Liu S, Quan P, Cao X, Guo L, Zhang S, Sun X. The cancer incidence and mortality among children and adolescents during the period of 2010-2014 in Henan Province, China. *Cancer Med*. 2019;8(2):814-823.
86. Viani K, Feferbaum R. *Protocolos de terapia nutricional*. In: Viani K, Oliveira V, Nabarrete J, Silva APAd, Feferbaum R, eds. *Nutrição e câncer infantojuvenil*. Barueri, SP: Manole; 2017:60-64.
87. Brinksma A, Roodbol PF, Sulkers E, Kamps WA, de Bont ES, Boot AM, Burgerhof JG, Tamminga RY, Tissing WJ. Changes in nutritional status in childhood cancer patients: a prospective cohort study. *Clin Nutr*. 2015;34(1):66-73.
88. Zimmermann K, Ammann RA, Kuehni CE, De Geest S, Cignacco E. Malnutrition in pediatric patients with cancer at diagnosis and throughout therapy: A multicenter cohort study. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(4):642-649.
89. Antillon F, de Maselli T, Garcia T, Rossi E, Sala A. Nutritional status of children during treatment for acute lymphoblastic leukemia in the Central

American Pediatric Hematology Oncology Association (AHOPCA): preliminary data from Guatemala. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(2 Suppl):502-505.