PATRÍCIA CAMARGO MARQUES

**Estudo randomizado comparativo entre nutrição
parenteral precoce e tardia em pacientes com
câncer submetidos à cirurgia gastrointestinal
eletiva: estudo clínico, randomizado e controlado**

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

Programa de Anestesiologia

Orientadora: Profa. Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original
está disponível na Biblioteca da FMUSP)

**SÃO PAULO
2018**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Marques, Patrícia Camargo

Estudo randomizado comparativo entre nutrição
parenteral precoce e tardia em paciente com câncer
submetidos à cirurgia gastrointestinal eletiva :
estudo clínico, randomizado e controlado / Patrícia
Camargo Marques. -- São Paulo, 2018.

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

Programa de Anestesiologia.

Orientadora: Ludhmila Abrahão Hajjar.

Descritores: 1.Nutrição parenteral 2.Neoplasia
3.Nutrição precoce e tardia 4.Cirurgia
gastrointestinal 5.Ensaio clínico controlado
aleatório

USP/FM/DBD-086/18

Responsável: Kátia Maria Bruno Ferreira - CRB-8/6008

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese a todos os seres humanos, pois esta é uma pequena contribuição da nossa necessidade de respostas sobre o funcionamento do organismo para conseguirmos ajudar o próximo. Dedico a todos nós que seremos beneficiados com a melhoria do atendimento a saúde e àqueles que vivem o desafio do tratamento do câncer.

Dedico à ciência e a ofereço como contribuição aos que se dedicam em cuidados mútuos de maneira justa, responsável e apoiada sem julgamentos e com a indulgência da consciência de que todos somos irmãos de jornada e estamos neste mundo para amarmos uns aos outros.

Quero oferecer ao meu saudoso pai que genuinamente sentia muito orgulho e admiração por esta filha. Construo na minha imaginação a sua alegria em me ver nesta conquista. Sei o quanto estaria feliz, e é esta certeza que me fortalece a cada dia. Ao meu querido pai Antônio Marques do Carmo.

AGRADECIMENTOS

Ao bom e eterno Deus que nos ampara com sua misericórdia e nos guia pelos caminhos do bem.

Ao mestre Jesus e à nossa mãe Maria quem nos ampara e nos acolhe nos momentos difíceis no seu colo protetor e nos conforta com a recompensa da felicidade.

Agradeço a todos aqueles que diretamente estiveram envolvidos nesta jornada longa de trazer os resultados que hoje apresentamos aqui. Aos profissionais de saúde que torceram junto para a aplicação justa e correta do protocolo. Aos profissionais da enfermagem, sempre cheios de generosidade quando acolhiam cada prescrição com compromisso e competência. Aos farmacêuticos, fisioterapeutas, fonoaudiólogos, nutricionistas e médicos, sempre atentos às boas práticas do exercício da aplicação de uma terapia nutricional de qualidade em benefício ao paciente.

Agradecimentos profundos e sinceros aos pacientes que em um momento muito difícil de suas vidas aceitaram participar de um protocolo de estudo. Pessoas que se entregaram de corpo e alma com confiança às nossas intervenções. A cada um em particular, com sua individualidade, sua esperança e sua entrega. A cada um que está entre nós e àqueles que já partiram, mas que deixaram sua eterna contribuição.

À Professora Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar, por quem tenho profunda gratidão por ter acreditado em mim e ter me apoiado em dias difíceis e inesperados nessa jornada. Sem nunca me julgar, sabendo cobrar com sabedoria e respeito, me ensinou a ser uma profissional e uma pessoa melhor. Pessoa admirável que veio ao mundo para fazer a diferença.

Ao Dr. Juliano Pinheiro de Almeida, pela colaboração profissional e presença atenciosa pautadas na educação, paciência e respeito por aquela que tanto ainda tem a aprender e que já aprendeu muito com você.

A Sra. Márcia França, pelo apoio e competência no auxílio administrativo imprescindível para o andamento do estudo e muito mais, pelos ouvidos ao me acolher nas horas de correria quando precisei falar e receber conselhos amigos.

Ao professor Dr. Ulysses Ribeiro Júnior e aos colegas da equipe cirúrgica do ICESP pela parceria para realização deste trabalho. Gratidão pela confiança e respeito.

Ao ICESP, instituição da qual eu me orgulho em pertencer e a cada colaborador que exerce suas tarefas para o bom desenvolvimento dos trabalhos desta instituição. Pessoas e local que me acolhem, me respeitam, me valorizam. Exemplo de valorização ao profissional pautado no respeito e oportunidade.

Aos colaboradores da pós-graduação da anestesiologia Cláudia, Cleyton e Sandra, meus protetores de prazos e agentes da alegria, fazem o ambiente ser responsável e feliz. Acolhimento e proteção.

Agradeço aos meus grandes e eternos amigos Elisabeth Damião, Iran Eduardo e Ethienne Gaião por quem profundamente sinto a bênção por ser amiga e agradeço por tê-los como verdadeiros irmãos dados pela graça de Deus.

Por fim, agradeço a todos aqueles que já foram e são meus professores. Da alfabetização a pós-graduação. Gratidão eterna a todos que contribuíram para minha formação pessoal e intelectual. É gratidão eterna do fundo do coração.

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. Serviço 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 Documentações; 2011.

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

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	6
2.1	Objetivo primário	7
2.2	Objetivos secundários	7
3	REVISÃO DA LITERATURA	8
3.1	Perfil nutricional do paciente com câncer - caquexia e sarcopenia	9
3.2	Ferramentas do diagnóstico nutricional	10
3.3	Alterações endócrinas e metabólicas do trauma cirúrgico	11
3.4	Consequências nutricionais da cirurgia oncológica	12
3.5	Controvérsias do tratamento nutricional pós-operatório	15
3.6	Desafio	19
4	MÉTODOS	21
4.1	Desenho do Estudo e Protocolo de Tratamento	22
4.2	Critérios de Inclusão	25
4.3	Critérios de Exclusão	26
4.4	Pacientes	26
4.5	Características da nutrição parenteral	26
4.6	Variáveis antropométricas, avaliação nutricional e <i>status performance</i>	27
4.7	Avaliações laboratoriais	29
4.8	Variáveis cirúrgicas	30
4.9	Avaliações dos dados clínicos e demográficos e coleta de dados	30
4.10	Desfechos	31
4.10.1	Desfecho primário	31
4.10.2	Desfechos secundários	31
4.11	Definição dos desfechos	31
4.11.1	Complicações respiratórias	31
4.11.2	Complicações cardiovasculares	32
4.11.3	Complicações renais	33
4.11.4	Complicações neurológicas	33
4.11.5	Complicações infecciosas	34
4.11.6	Complicações cirúrgicas	34
4.12	Análise estatística	34

5	RESULTADOS.....	36
5.1	População do estudo.....	37
5.2	Características das neoplasias.....	41
5.3	Características da intervenção nutricional.....	44
5.4	Análise antropométrica.....	47
5.5	Desfechos	48
6	DISCUSSÃO	60
7	CONCLUSÃO	65
8	ANEXOS	67
9	REFERÊNCIAS.....	87

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	- Hormônio adrenocorticotrófico
AMB	- Área muscular do braço
ASG	- Avaliação subjetiva global
ASPEN	- <i>American Society of Parenteral and Enteral Nutrition</i>
CAM-ICU	- <i>Confusion assessment method - intensive care unit</i>
CC-ICESP	- Comissão Científica do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
CEP-FMUSP	- Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
DPOC	- Doença pulmonar obstrutiva crônica
ECOG	- <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ERAS	- <i>Enhanced Recovery After Surgery</i>
ESPEN	- <i>European Society for Clinical Nutrition and Metabolism</i>
FiO ₂	- Fração inspirada de oxigênio
GALT	- Gut-associated lymphoid tissue
GER	- Gasto energético em repouso
HDL	- <i>Low Density Lipoproteins</i>
IgA	- Imunoglobulina A
IMC	- Índice de massa corporal
IQ	- Intervalo interquartilico
ITT	- <i>Intention-to-treat</i>
IV	- Intravenoso
LDL	- <i>High Density Lipoproteins</i>
NE	- Nutrição enteral
NP	- Nutrição parenteral
NPP	- Nutrição parenteral precoce
NPT	- Nutrição parenteral tardia
NRS-2002	- <i>Nutrition Risk Screening-2002</i>

OMS	- Organização mundial de saúde
OR	- <i>Odds Ratio</i> ou razão de chances
PaO ₂	- Pressão arterial de oxigênio
SDRA	- Síndrome do desconforto respiratório agudo
TCLE	- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UTI	- Unidade de terapia intensiva
VLDL	- <i>Very Low Density Lipoprotein</i>
VO	- Via oral
WHO	- <i>World Health Organization</i>

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características basais e demográficas dos pacientes do estudo de acordo com a estratégia nutricional parenteral.....	39
Tabela 2 -	Características nutricionais basais dos pacientes do estudo de acordo com a estratégia nutricional parenteral.....	41
Tabela 3 -	Características das neoplasias dos pacientes do estudo de acordo com a estratégia nutricional parenteral.....	43
Tabela 4 -	Características intraoperatórias dos pacientes do estudo de acordo com a estratégia nutricional parenteral.....	44
Tabela 5 -	Análise da intervenção nutricional dos pacientes do estudo de acordo com a estratégia nutricional parenteral.....	46
Tabela 6 -	Análise antropométrica dos pacientes do estudo de acordo com a estratégia nutricional parenteral.....	47
Tabela 7 -	Incidência dos desfechos primários e secundários nos pacientes do estudo de acordo com a estratégia nutricional parenteral.....	49
Tabela 7 -	Incidência dos desfechos primários e secundários nos pacientes do estudo de acordo com a estratégia nutricional parenteral.....	49
Tabela 8 -	Análise seriada das variáveis laboratoriais nos pacientes do estudo.....	50
Tabela 9 -	Análise seriada das variáveis laboratoriais nos pacientes do estudo.....	51
Tabela 10 -	Análise seriada das variáveis laboratoriais nos pacientes do estudo.....	52
Tabela 11 -	Análise seriada das variáveis laboratoriais dos pacientes no estudo.....	53

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Níveis plasmáticos de proteína C reativa.....	54
Gráfico 2 -	Níveis plasmáticos de creatinina	54
Gráfico 3 -	Níveis plasmáticos de proteína albumina	55
Gráfico 4 -	Níveis plasmáticos de bilirrubina	55
Gráfico 5 -	Níveis plasmáticos de colesterol.....	56
Gráfico 6 -	Níveis plasmáticos de triglicérides	56
Gráfico 7 -	Níveis plasmáticos de ferritina	57
Gráfico 8 -	Níveis plasmáticos de globulina.....	57
Gráfico 9 -	Níveis plasmáticos de proteína total	58
Gráfico 10 -	Níveis plasmáticos de glicemia.....	58
Gráfico 11 -	Níveis plasmáticos de gama GT	59

RESUMO

Marques PC. *Estudo randomizado comparativo entre nutrição parenteral precoce e tardia em pacientes com câncer submetidos à cirurgia gastrointestinal eletiva: estudo clínico, randomizado e controlado* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Objetivos: O objetivo do estudo foi avaliar comparativamente a incidência de complicações pós-operatórias em pacientes cirúrgicos submetidos a diferentes estratégias de nutrição parenteral: *Precoce* vs. *Tardia*. **Desenho:** Estudo fase IV de superioridade, unicêntrico, prospectivo e randomizado. **Local:** Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil. **Participantes:** Adultos, com idade maior ou igual a dezoito anos, portadores de neoplasia gastrointestinal (esôfago, estômago e/ou intestino), metastática ou não, submetidos à cirurgia oncológica eletiva não paliativa. **Intervenção:** Os pacientes foram randomizados em dois grupos para nutrição parenteral precoce ou tardia. No grupo *Precoce*, a nutrição parenteral total era iniciada no segundo dia de pós-operatório e, no grupo *Tardio*, os pacientes recebiam nutrição parenteral a partir do 7º dia de pós-operatório. Os pacientes e os analisadores de desfechos desconheciam o grupo de tratamento. A análise foi feita de acordo com intenção de tratar. **Desfecho primário:** Desfecho composto de complicações pós-operatórias em 30 dias incluindo complicações respiratórias, cardiovasculares, renais, neurológicas, infecciosas e cirúrgicas. **Desfechos secundários:** Os desfechos secundários foram mortalidade em 30 dias, necessidade de unidade de terapia intensiva, tempo total de internação na unidade de terapia intensiva e no hospital, readmissão na unidade de terapia intensiva, tempo de ventilação mecânica, tempo de uso de vasopressores, disfunção hepática e reinternação hospitalar. **Resultados:** No período de 08 de maio de 2013 a 07 de outubro de 2017,

foram analisados para elegibilidade 658 pacientes, tendo sido randomizados 167 para o grupo nutrição parenteral *Precoce* e 168 pacientes para o grupo nutrição parenteral *Tardia*. Em 30 dias, o grupo *Precoce* apresentou 46 complicações (27,5%) e o grupo *Tardia* apresentou 68 complicações (40,5%) [Intervalo de confiança 95% da diferença entre os grupos - 12,9 (-22,7 a - 2,8), $p=0,013$]. Em relação aos desfechos secundários, não houve diferenças entre os grupos. **Conclusão:** Em pacientes com câncer submetidos à cirurgia gastrointestinal eletiva, a estratégia nutricional parenteral *Precoce* foi superior à nutricional parenteral *Tardia* na prevenção de complicações pós-operatórias. **Registro:** www.clinicaltrials.gov: NCT01839617.

Descritores: nutrição parenteral; câncer; nutrição precoce e tardia; cirurgia gastrointestinal; estudo randomizado

ABSTRACT

Marques PC. *Randomized comparative study between early and late parenteral nutrition in cancer patients submitted to elective gastrointestinal surgery: a randomized controlled clinical study* [thesis]. São Paulo: Faculty of Medicine, University of São Paulo; 2018.

Objectives: The objective of this study was to compare the incidence of postoperative complications in surgical patients submitted to different parenteral nutrition strategies: *Early* vs. *Late*. **Design:** Phase IV study of superiority, unicentric, prospective and randomized. **Location:** Cancer Institute of the State of São Paulo, Faculty of Medicine, University of São Paulo, Brazil. **Participants:** Adults, age equal or higher than eighteen years, gastrointestinal neoplasia (esophagus, stomach and / or intestine), metastatic or not, submitted to non-palliative elective oncologic surgery. **Intervention:** Patients were randomized into two groups: *Early* parenteral nutrition or *Late* parenteral nutrition. In the *Early* group, total parenteral nutrition was started on the second postoperative day, and in the *Late* group, patients received parenteral nutrition on the 7th postoperative day. Patients and outcome assessors were blinded to the treatment group. The analysis was performed according to intent to treat. **Primary outcome:** A composite endpoint of postoperative complications in 30 days including respiratory, cardiovascular, renal, neurological, infectious and surgical complications. **Secondary outcomes:** Secondary outcomes were 30-day mortality, need for intensive care unit, total length of hospital and intensive care unit stay, intensive care unit readmission, duration of mechanical ventilation, duration of vasopressors, hepatic dysfunction and hospital readmission. **Results:** Between May 8, 2013 and October 7, 2017, 658 patients were assessed for eligibility, and 167 were randomized to the *Early* group and 168 patients to the *Late* group. At 30 days, the *Early* group had 46 complications (27.5%)

and the *Late* group had 68 complications (40.5%) – [absolute difference, 95% Confidence Interval of the absolute difference -12.9 (-22.7 to -2.8), $p = 0.013$]. The secondary outcomes were not different between the groups.

Conclusion: In patients with cancer undergoing elective gastrointestinal surgery, *Early* parenteral nutritional strategy was superior than the *Late* strategy in avoiding postoperative complications. **Registration:** www.clinicaltrials.gov: NCT01839617.

Descriptors: parenteral nutrition; cancer; early and late nutrition; gastrointestinal surgery; randomized study

1 INTRODUÇÃO

O câncer e as doenças cardiovasculares representam hoje as principais causas de mortalidade no mundo, como consequência do aumento da expectativa de vida da população além da incidência crescente de fatores de risco para essas afecções. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a cada ano, cerca de oito milhões de pessoas morrem de câncer, com uma estimativa de aumento do número de novos casos em 70% nas próximas décadas¹.

No Brasil, estima-se que no biênio 2018/2019 aproximadamente 600 mil novos casos de câncer sejam diagnosticados. Dentre esses, o câncer gastrointestinal é o segundo mais prevalente entre mulheres e o terceiro entre homens, com 27.000 e 30.000 novos casos estimados a cada 100.000 habitantes por ano, respectivamente².

Apesar do aumento na incidência global de neoplasias, na última década têm-se observado uma melhora da sobrevida dos pacientes, principalmente devido aos avanços em diagnóstico precoce e na terapia, destacando-se a inovação em técnicas cirúrgicas e novas classes de quimioterápicos³. Em neoplasias do trato gastrointestinal, a cirurgia é com frequência a principal modalidade terapêutica, resultando em maior probabilidade de sobrevida livre de doença na maioria dos pacientes. No entanto, o procedimento cirúrgico nestes pacientes é considerado de alto

risco, associado a aumento em até três vezes de complicações incluindo mortalidade em relação à população geral^{4,5}. O número maior de complicações cirúrgicas nessa população é consequência de distúrbios imunológicos pré-existentes, exposição à tratamento com potencial de imunossupressão, alta prevalência de desnutrição ou alto risco para desnutrição dos pacientes, além do fato de a maioria dos procedimentos ser de grande porte resultando em alterações significativas da volemia e sangramento⁶. Assim, não é incomum que o período pós-operatório seja caracterizado por resposta inflamatória grave, desbalanço entre oferta e consumo de oxigênio, podendo evoluir para disfunções orgânicas e morte⁷.

A desnutrição é um problema clínico grave do paciente com neoplasia do trato gastrointestinal; nos pacientes cirúrgicos, é associada a tempo de internação prolongado, maior número de complicações pós-operatórias, recuperação lenta da função intestinal, aumento da taxa de readmissão além do aumento da ocorrência de mortalidade pós-operatória⁸. O suporte nutricional pós-operatório tem sido tópico de destaque em vários consensos e recomendações, incluindo as orientações da *Enhanced Recovery After Surgery* (ERAS) para cirurgia eletiva de cólon e reto^{9,10}. Considerando o impacto negativo na evolução pós-operatória, há evidências demonstrando que a adequação nutricional perioperatória é determinante da evolução favorável após cirurgia oncológica gastrointestinal¹¹⁻¹⁵. Duas análises multivariadas mostraram que em pacientes com câncer submetidos à cirurgia, nutrição inadequada é um fator de risco independente de complicações, tempo prolongado de internação e custos^{16,17}. Os protocolos

ERAS são estratégias multimodais desenhadas para obter recuperação precoce e eficiente após procedimentos cirúrgicos mantendo as funções orgânicas e reduzindo o estresse pós-operatório. Os elementos chave incluem o aconselhamento pré-operatório, a otimização da nutrição, padronização da anestesia e analgesia, e mobilização precoce^{18,19}. Tais estratégias reduzem aproximadamente 30 a 40% das complicações pós-operatórias¹³.

A nutrição adequada é um componente essencial dos programas de recuperação, e inclui uma estratégia de omissão de jejum prolongado pré-operatório, aumento dos carboidratos, e início precoce da ingestão oral no pós-operatório^{19,20}. Entretanto, não há protocolos padronizados de nutrição no período perioperatório da cirurgia oncológico. Os estudos avaliando o impacto do estado nutricional e de estratégias de nutrição na evolução pós-operatória de pacientes oncológicos são heterogêneos, não havendo conclusões definitivas⁸.

A via entérica, seja oral ou por sonda enteral, está bem estabelecida como via preferencial para os pacientes sem contraindicações. No entanto, uma parte considerável dos pacientes submetidos à cirurgia gastrointestinal evolui com vasoplegia, choque e íleo prolongado, situações que impossibilitam em muitos casos a utilização da nutrição enteral (NE) ou oral, sendo nesses casos a nutrição parenteral (NP) considerada, principalmente em pacientes com maior risco nutricional ou previamente desnutridos^{21,22}. Nos últimos anos, estudos clínicos randomizados na população cirúrgica geral tentaram determinar qual o melhor momento pós-operatório para a

introdução da nutrição parenteral. Não há conclusões definitivas e, além disso, não há estudos na população com câncer. Então, atualmente, a introdução da nutrição parenteral no pós-operatório de pacientes com câncer submetidos à cirurgia do trato gastrointestinal não obedece a protocolos pré-definidos, sendo iniciada em períodos distintos caso a caso.

O objetivo deste estudo foi avaliar se uma estratégia de nutricional parenteral precoce (NPP) é superior uma estratégia de nutrição parenteral tardia (NPT) (2 dias *versus* 7 dias após a cirurgia) na prevenção de complicações pós-operatórias em pacientes com câncer submetidos a cirurgia abdominal de grande porte.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Avaliar se a estratégia *Precoce* de nutrição parenteral é superior à estratégia *Tardia* na redução de mortalidade e complicações pós-operatórias em 30 dias em pacientes oncológicos submetidos à cirurgia eletiva por câncer gastrointestinal.

2.2 Objetivos secundários

Avaliar o efeito das estratégias nutricionais parenterais *Precoce* e *Tardia* nos seguintes desfechos pós-operatórios durante a internação hospitalar:

- a) Mortalidade em 30 dias.
- b) Tempo de permanência hospitalar.
- c) Tempo de permanência na UTI.
- d) Necessidade de readmissão na UTI.
- e) Necessidade e tempo de uso de vasopressores.
- f) Tempo de ventilação mecânica.
- g) Ocorrência de insuficiência hepática.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Perfil nutricional do paciente com câncer - caquexia e sarcopenia

O doente oncológico apresenta importantes características clínicas que decorrem da alteração metabólica provocada pelo câncer que se relaciona à desnutrição: a caquexia e a sarcopenia.

A caquexia relacionada ao câncer manifesta-se por defeitos no metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas²³. De acordo com um estudo publicado em 2008, cerca de 70% dos pacientes com câncer gastrointestinal desenvolvem desnutrição²⁴.

A caquexia do câncer tem como importante componente o hipermetabolismo que deve ser valorizado, pois o gasto energético em repouso (GER) aumenta e é fator importante no desenvolvimento da desnutrição em pacientes caquéticos. Nesse contexto as anormalidades no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas são principais bases bioquímicas do GER elevado desses pacientes. Assim, a caquexia é uma síndrome metabólica conduzida por inflamação e juntamente com a carga do tumor e a resposta do hospedeiro induzem intensificação do processo inflamatório e diminuição do anabolismo com supressão do apetite levando à perda de peso corporal e deficiências nos aspectos da qualidade de vida²⁵.

Em paralelo ao contexto da caquexia, a sarcopenia é caracterizada como perda de massa e de funcionalidade muscular decorrentes de uma série de disfunções e doenças sistêmicas, e revela características importantes em

pacientes com câncer. Está também associada à toxicidade do tratamento, ao mau estado funcional e à diminuição da sobrevivência²⁶. Os inúmeros desfechos desfavoráveis associados à sarcopenia tais como: sobrevivência, infecção, duração da internação, toxicidade do tratamento, dificuldade física, etc., sugerem que um paciente sarcopênico geralmente lida mal com estresse e doença. Portanto os pacientes cirúrgicos sarcopênicos requerem maiores cuidados após uma cirurgia oncológica de grande porte²⁷.

A desnutrição é um preditor independente de resultados ruins após a cirurgia. É uma patologia multimodal predominante, complexa e presente em 30% a 50% dos pacientes cirúrgicos. A presença de desnutrição está associada ao aumento da morbidade, mortalidade, duração da estadia e custo hospitalar²⁸.

O estado nutricional deficitário em conjunto com o jejum prolongado, após cirurgias abdominais de grande porte são importantes fatores de risco para desfechos adversos desfavoráveis²⁹.

3.2 Ferramentas do diagnóstico nutricional

No diagnóstico da desnutrição existem ferramentas que auxiliam este levantamento. Os pacientes desnutridos e em risco nutricional podem ser percebidos pela avaliação e triagem nutricional ao passo que o resultado da aplicação destas ferramentas também complementa a decisão de conduta de intervenção terapêutica. A intervenção terapêutica nutricional tem também como finalidade a tentativa de recuperação daqueles que foram expostos aos tratamentos da doença oncológica, em especial o cirúrgico, bem como pelas consequências da presença da doença³⁰.

Todos os pacientes hospitalizados devem ter seu *status* nutricional avaliado dentro das primeiras 48 horas de admissão. Nos triados como 'em risco nutricional' a sequência é complementada com a avaliação nutricional. As recomendações atuais consagram o uso da *Nutrition Risk Screening-2002* (NRS-2002)³¹, inclusive recomendado pela Sociedade Americana de Nutrição Parenteral e Enteral (ASPEN), em relação à triagem e em seguida para avaliação, a avaliação subjetiva global (ASG) como diagnósticos do *status* nutricional quando a triagem detectar o risco nutricional³². Estas ferramentas são ainda importantes, pois nos mais recentes *Guidelines* da ASPEN de 2016, as recomendações para pacientes críticos, quanto ao momento da introdução de terapia nutricional, são apoiadas nestes diagnósticos³². Entretanto além das ferramentas de triagem e avaliação nutricional considera-se o atendimento clínico do paciente que de maneira categórica o contextualiza para a intervenção, enfatizando a necessidade de customizar o tratamento.

3.3 Alterações endócrinas e metabólicas do trauma cirúrgico

O trauma cirúrgico induz a alterações no organismo, inicialmente visando favorecer homeostase e cicatrização³³. A resposta observada caracteriza-se pela produção/secreção de substâncias pró-inflamatórias por neutrófilos ativados e macrófagos do sistema imune inato, as quais afetam a síntese proteica hepática, com consequentes níveis séricos alterados de albumina, ferritina, transferrina, proteína C-reativa, entre outros³⁴. Concomitantemente, o sistema nervoso envia ao hipotálamo impulsos

provenientes do sítio de lesão, com subsequente alteração na secreção dos hormônios hipofisários. Uma das principais consequências deste processo é a elevação dos níveis séricos de cortisol, pela via de estimulação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). O cortisol é um dos grandes responsáveis em orquestrar a resposta inflamatória, preparando o organismo contra os agentes estressores, fornecendo subsídio energético ao mobilizar estoques de energia e promover gliconeogênese hepática. A consequência direta é traduzida por níveis séricos elevados de glicose. Em contrapartida, sabe-se que a hiperglicemia prejudica o processo de cicatrização e aumenta o risco de infecção³⁵. Portanto a síndrome da resposta endócrina e inflamatória sistêmica do trauma implica em hipercatabolismo, sendo sua intensidade diretamente proporcional à intensidade do estresse induzido³⁶. A reação metabólica sustentada pode predispor ao consumo da reserva proteica orgânica, elevando o risco de disfunção múltipla de órgãos e de morte³⁷.

3.4 Consequências nutricionais da cirurgia oncológica

A intervenção cirúrgica abdominal é considerada em muitos casos, a terapia de primeira linha no tratamento do câncer gastrointestinal³⁸. Entretanto a intervenção cirúrgica oncológica bem como a presença da doença neoplásica agregam riscos para desfechos desfavoráveis²⁹. É sabido que pacientes submetidos a cirurgias de grande porte como cabeça e pescoço e câncer abdominal (laringe, faringe ou ressecção esofágica, gastrectomia e duodenopancreatectomia) geralmente apresentam depleção

nutricional já antes da cirurgia e correm alto risco de desenvolverem complicações sépticas³⁹⁻⁴¹.

Entretanto, as cirurgias do aparelho digestivo com frequência determinam necessidade de jejum ou insuficiência alimentar intestinal pós-operatório por razões como hiporexia e intolerância alimentar. Este regime de insuficiência alimentar pode estender-se por alguns dias de pós-operatório ainda mais quando envolve a realização de anastomoses intestinais. Quando liberado do jejum, nas primeiras refeições, ainda há cautela na oferta da qualidade de alimentos comprometendo assim o rendimento nutricional das porções de alimentos que decorrem geralmente da sua liquidificação. Este jejum prolongado predispõe os pacientes a déficits nutricionais sérios, perda muscular, fraqueza, risco aumentado infeccioso e recuperação tardia ou inclusive morte⁴².

Além disso, a manipulação cirúrgica do trato gastrointestinal também pode exigir a perpetuação do jejum em circunstâncias não pouco corriqueiras como íleo prolongado, distensão abdominal importante, emese sequencial, dor incapacitante, e pior ainda quando ocorre deiscência de anastomose e necessidade de reintervenção ou até mesmo em tratamento conservador de fístulas e deiscências a depender das circunstâncias. Devido à exposição destes pacientes às consequências da inutilização prolongada do trato gastrointestinal, outras observações consideráveis são notadas em decorrência deste jejum como a translocação bacteriana e atrofia da mucosa intestinal⁴³.

A associação dos fatores clínicos e cirúrgicos, quando somados à resposta inflamatória decorrentes do trauma, podem agravar a desnutrição pré-existente ou intensificar seu risco, com consequente maior suscetibilidade a complicações diversas no período pós-operatório⁴⁴.

Em consequência, se o paciente continuar grave, com jejum intestinal prolongado, e sem suporte nutricional extra, por exemplo, por via endovenosa, o meio de sobrevivência disparado pelo próprio organismo é naturalmente o uso das suas reservas que passam a ser usadas e consumidas até o limite das suas condições metabólicas, estruturais e bioquímicas. Assim, a reabilitação da alimentação via intestinal distancia-se mais ainda do ideal devido às circunstâncias cada vez mais depreciativas dos órgãos e sistemas principalmente da mucosa intestinal que se manifesta progressivamente menos eficiente devido ao consumo das suas proteínas viscerais.

Os indivíduos acometidos pelo câncer vivem sob regime inflamatório e catabólico persistentes, com evolução para caquexia mediante a progressão da doença⁴⁵. A intervenção cirúrgica por si só dispense grande gasto metabólico, dada a inerente resposta endócrina e metabólica do trauma. O uso exclusivo de nutrição enteral, muitas vezes, não atinge alvo calórico e assim é necessário o uso complementar de nutrição endovenosa muitas vezes na sua totalidade⁴².

3.5 Controvérsias do tratamento nutricional pós-operatório

Apesar da importância do suporte nutricional ser fundamentada na literatura, ainda existem controvérsias em relação ao momento de introdução da terapia no pós-operatório, além de questionamentos quanto a melhor via para administração dos nutrientes⁴². As discussões incluem a nutrição parenteral como objetivo de alcançar meta nutricional precocemente pós-operatório, pois são apoiadas nos dados fisiopatológicos que explicam os níveis de glicemia associados à nutrição parenteral que levam ao fracasso na prevenção da perda muscular além das consequências danosas da hiperglicemia sustentável no contexto geral^{46,47}.

O alicerce da terapia nutricional é a definição da meta nutricional e da via mais apropriada de administração dos nutrientes, ou seja, digestiva (oral e/ou enteral) e/ou parenteral. Por muito tempo esta definição foi alvo de debates. Do ponto de vista fisiológico, a oferta alimentar pela via digestiva tende a manter a integridade intestinal pela barreira mucosa (através das junções das células interepiteliais) com melhora do estímulo de secreção de agentes endógenos tróficos, por manter o controle da translocação bacteriana e por manter a composição do tecido linfóide associado ao intestino (GALT), responsável pela secreção de IgA⁴⁸. Enquanto a nutrição parenteral oferece nutrientes de forma direta na corrente sanguínea ultrapassando a via digestiva alimentar.

A prática clínica atual termina por basear-se na opinião de especialistas e diferem-se substancialmente por todo o mundo. Tanto que a Sociedade Europeia de Nutrição Parenteral e Enteral (ESPEN) recomenda

iniciar nutrição parenteral dentro de 2 dias após a admissão na unidade de terapia intensiva (UTI) para pacientes que não podem ser alimentados adequadamente e as diretrizes Canadenses⁵¹ recomendam o início precoce da nutrição enteral, mas sugerem que a nutrição parenteral não seja iniciada concomitantemente, considerando que a nutrição hipocalórica seja tolerada durante a primeira semana em pacientes que não estão malnutridos⁴⁹⁻⁵¹.

As diretrizes utilizam-se de graus de recomendações listadas de A a C de acordo com a força de recomendação baseada nas publicações científicas. Assim o grau mais alto (A) é atribuído a recomendações de pelo menos um ensaio clínico randomizado, enquanto a recomendação mais baixa (C) é baseada na opinião de especialistas, incluindo a visão de grupos de trabalho⁴⁹.

Nas diretrizes da ESPEN como grau de recomendação (A), considera a nutrição parenteral pós-operatória benéfica para pacientes desnutridos que não podem receber nutrição enteral⁴⁹. Também recomenda como grau (A) para aqueles com complicações pós-operatórias que têm o trato gastrointestinal insuficiente para receber e absorver alimentação enteral ou oral durante pelo menos 7 dias. Considera também que a parenteral complementar a nutrição enteral é indicada para aqueles em que as necessidades não são supridas com > 60% por meio enteral, por exemplo, devido à presença de fístulas entero-cutâneas de alto débito; sobretudo a recomendação é grau (C). Menciona no caso específico de câncer quando existe obstrução intestinal, mas inclui obstrução benigna, quando a

alimentação enteral não é viável para usar nutrição parenteral, mas também com grau de recomendação (C)⁴⁹.

As recomendações para nutrição parenteral pós-operatória complementar a enteral insuficiente que não alcançou o mínimo de 60% das necessidades diárias dentro de 7-10 dias são apoiadas pelas diretrizes da ASPEN, entretanto complementa que o uso rotineiro da nutrição parenteral pós-operatória não provou ser útil em pacientes bem nutridos⁵².

A ASPEN também reforça que a dieta enteral seja iniciada dentro das primeiras 24 horas em pós-operatórios de cirurgias abdominais abertas, apesar de considerar esta recomendação com nível de evidência muito baixo por identificar que na prática não é tão segura e possível assim⁵². De acordo com nutrição enteral, a metanálise de Heyland *et al.*⁵³ reforçam o benefício da nutrição enteral precoce. Os autores reportaram redução da mortalidade quando o suporte enteral foi iniciado entre 24 e 48 horas após a admissão na UTI, quando comparado ao início *Tardio*. Marik *et al.*⁵⁴ analisaram o risco de infecção e demonstraram redução significativa com a introdução da nutrição enteral dentro das primeiras 36 horas. No entanto, o perfil do paciente que suporta a nutrição enteral precocemente, geralmente é melhor do que aquele que não suporta e provavelmente isso tenha interferência quanto aos bons resultados quando comparada nutrição enteral com parenteral. Assim a recomendação é para suporte nutricional enteral dentro de 24-48 h no paciente crítico que não pode ingerir voluntariamente a meta alimentar, obviamente quando houver condições globais para esta prática.

Assim, dada a falha da nutrição enteral, ao constatar que o paciente tem risco nutricional, nas diretrizes da ASPEN⁵² e McClave *et al.*³² indicam o uso da nutrição endovenosa nos pacientes não factíveis a receber por via enteral; já que nestes casos, os benefícios superam os riscos, devendo ser considerada o quanto antes possível. Portanto, dado o diagnóstico de desnutrido, o paciente deve receber suporte nutricional precocemente ao adentrar na UTI.

Em consonância a esta recomendação, estão os resultados de duas metanálises. Heyland *et al.*⁵³ sugerem redução das complicações nos pacientes desnutridos que receberam nutrição parenteral em relação aos que mantiveram procedimento padrão. Na outra, publicada por Braunschweig *et al.*⁵⁵, a terapia padrão utilizada em detrimento à nutrição parenteral, também em pacientes com desnutrição, implicou em aumento do risco de mortalidade.

Segundo o estudo EPANIC⁴² a estratégia de começar nutrição parenteral de modo *Tardio* foi melhor que precocemente levando em consideração recuperação mais rápida e menos complicações tais como alta mais precoce da UTI e hospitalar, menos infecção, colestase e tempo de ventilação mecânica

Em 2018 o estudo PEPaNIC⁵⁶ relaciona o aumento do custo com o uso da nutrição parenteral de modo precoce em crianças na Bélgica e Holanda relacionadas ao tratamento por nova infecção que demanda internação na UTI que são aumentadas pelo uso da nutrição parenteral.

Apesar das extensas evidências encontradas na literatura, as recomendações no que concerne ao tratamento nutricional ideal para os pacientes oncológicos são divergentes e sujeitas a questionamentos. Em

estudo publicado por Huang *et al.*⁵⁷, a utilização de terapia enteral precoce associada à nutrição parenteral demonstrou capacidade semelhante à terapia enteral isolada na melhora do estado nutricional em pacientes submetidos à cirurgia abdominal para tratamento de câncer gastrointestinal. Contudo, os autores evidenciaram maior tolerância à dieta quando o suporte combinado foi utilizado. Outro estudo, publicado por Chen *et al.*⁵⁸ analisou pacientes com câncer gástrico submetidos à gastrectomia total com suporte enteral precoce ou parenteral mas, não foi encontrada diferença entre os grupos no risco de infecção; porém, a recuperação dos índices nutricionais foi mais precoce no primeiro grupo.

Ao passo que as definições do suporte nutricional na população em geral tornam-se mais claras e homogêneas, o universo de pacientes oncológicos ainda requer embasamento conciso na literatura sobre qual é o método ideal deste recurso de tratamento. Outra consideração feita é não somente fazer comparação entre nutrição parenteral e enteral nesta população, mas comparar nutrição parenteral com ela mesma focado principalmente na abreviação ou não do início da oferta de nutrientes nessa população e mensurar os resultados para rotina na prática clínica.

3.6 Desafio

Contudo, mesmo sabendo que a doença neoplásica está relacionada a desnutrição, ainda há poucos estudos direcionados a responderem se de fato o suporte nutricional artificial melhora o resultado para pacientes críticos cirúrgicos⁴². Aspectos como via de administração, tempo até o início da

nutrição artificial, o número de calorias e o tipo ideal de nutrientes ainda necessitam de resposta⁴².

Diante de tantas incertezas de conduta quanto à nutrição parenteral, o presente estudo tem como fundamento avaliar o efeito da nutrição parenteral precoce (NPP) nas complicações pós-operatórias de pacientes com câncer submetidos à cirurgia eletiva do trato gastrointestinal.

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do Estudo e Protocolo de Tratamento

O Protocolo do estudo e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram submetidos à comissão científica do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (CC-ICESP) (Anexo A) e ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CEP-FMUSP), aprovados sob o número 0423/12 em sessão de 28 de março de 2013 (Anexo B).

Foram obtidas as anuências no TCLE (Anexo C) de todos os participantes do estudo ou de seus responsáveis mais próximos, quando os pacientes estavam inaptos a fornecê-las. O estudo foi registrado no *ClinicalTrials.gov* sob o identificador NCT01839617.

Estudo clínico, prospectivo, randomizado, controlado, duplo-cego, de superioridade, realizado em um hospital público universitário com nível de atenção quaternária em oncologia na cidade de São Paulo, São Paulo, Brasil. Entre 08 de maio de 2013 e 07 de outubro de 2017, foram incluídos no estudo pacientes com câncer submetidos à cirurgia eletiva gastrointestinal, realizada no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP).

O pesquisador avaliava a elegibilidade do paciente nos dias que antecederiam o procedimento cirúrgico, explicava detalhadamente o estudo ao paciente e responsável presente e após assinatura do TCLE, o paciente era eleito para o estudo. Os pacientes eleitos eram então randomizados para uma das duas estratégias de tratamento: Nutrição Parenteral Precoce (NPP) ou Nutrição Parenteral Tardia (NPT); somente após a liberação da descrição da cirurgia quando então eram incluídos no estudo pela randomização. A sequência das estratégias de tratamento foi gerada a partir de uma tabela de números randômicos e cada tratamento colocado em um envelope opaco fechado, que apenas era aberto no momento da randomização propriamente dita para evitar viés de alocação.

O paciente e os avaliadores dos desfechos foram “cegos” em relação aos grupos de tratamento. Os avaliadores de desfechos foram intensivistas com experiência de pelo menos três anos. A pesquisadora executante, nutróloga de formação, tinha conhecimento do grupo alocado, pois cabia a ela a introdução da nutrição e o ajuste das calorias.

Após randomização, os pacientes foram tratados de acordo com os seguintes grupos de terapia nutricional:

Estratégia Nutricional Parenteral Precoce (NPP): Pacientes randomizados para este grupo recebiam NP no 2º dia após a cirurgia caso a meta nutricional não fosse alcançada por outra via nutricional. O cálculo da meta calórica baseou-se na regra de bolso de 30 kcal/kg ou ajustado ao peso, caso o paciente fosse obeso, não ultrapassando 2.296 kcal ou

33,7 Kcal/Kg por dia, respectivamente (Anexo D). Não houve interferência do pesquisador quanto à alimentação oral ou enteral e o aporte calórico era contabilizado pelo investigador do estudo. O aporte calórico inicial era fornecido conforme protocolo institucional e consistia no uso contínuo nas primeiras 24 horas de 400 kcal na forma de soro glicosado intravenoso.

Estratégia Nutricional Parenteral Tardia (NPT): Pacientes randomizados para a estratégia *Tardia* recebiam NP no 7º dia após a cirurgia somente se a meta nutricional não fosse alcançada por outra via alimentar. O cálculo da meta calórica baseou-se na regra de bolso de 30 kcal/kg ou ajustado ao peso, caso o paciente fosse obeso, não ultrapassando 2.296 kcal ou 33,7 kcal/kg por dia, respectivamente (Anexo D). Não houve interferência do pesquisador quanto à alimentação oral ou enteral e o aporte calórico era contabilizado pelo investigador do estudo. Se houvesse indicação para introduzir NP antes do período previsto do protocolo, os médicos poderiam iniciar e o paciente era analisado dentro do grupo de alocação original dentro do princípio intenção de tratar.

Suspensão da NP: O volume e a meta calórica eram individualizados e em ambos os grupos, a meta nutricional era recalculada a cada 20 dias se o paciente permanecesse internado. Se atingida a meta calórica por ingestão oral ou enteral, a NP era suspensa. A NP era reintroduzida na ocorrência de queda do rendimento alimentar com o objetivo de manter a meta calórica nutricional calculada. Diariamente eram contabilizadas a ingestão/aceitação alimentar, assim

como os ganhos pelas vias enteral/oral e parenteral com porcentagem diária de recebimento de 100%, 80% e 60% da meta nutricional.

A introdução, suspensão e titulação da infusão da NP eram realizadas pela pesquisadora. Todos os pacientes eram avaliados e acompanhados sob o ponto de vista nutricional. Após a cirurgia, os pacientes eram encaminhados à unidade de terapia intensiva cirúrgica ou à enfermaria conforme decisão das equipes principais de assistência ao paciente sem decisão da pesquisadora. Assim que chegados à unidade os enfermeiros destas unidades eram instruídos a instalarem as bolsas de NP de acordo com o grupo de tratamento.

Para garantir a qualidade do estudo e evitar possíveis desvios de protocolo, toda equipe de médicos assistentes, residentes, farmacêuticos, enfermeiros e nutricionistas do Serviço de Cirurgia do Aparelho Digestivo e da Unidade de Terapia Intensiva Cirúrgica eram instruídos sobre o protocolo.

4.2 Critérios de Inclusão

Para serem incluídos no estudo, os pacientes tinham os seguintes critérios:

- Idade maior ou igual a 18 anos.
- Cirurgia eletiva por câncer gastrointestinal.
- Termo de consentimento livre e esclarecido assinado.

4.3 Critérios de Exclusão

Se um dos seguintes critérios estivesse presente, o paciente era excluído do estudo:

- Intervenção cirúrgica abdominal nos últimos 6 meses.
- Cirurgia paliativa.
- Alergia a um dos componentes da nutrição parenteral.
- Uso prévio de nutrição parenteral, no último mês.
- Participação em outro estudo.
- Recusar em assinar o TCLE.

4.4 Pacientes

Foram avaliados 658 pacientes internados no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade da Universidade de São Paulo (ICESP-HC) no período de 8 de maio de 2013 a 7 de outubro de 2017 para inclusão no estudo.

Destes, 335 preencheram os critérios de inclusão, não apresentaram nenhum critério de exclusão, assinaram o TCLE e foram incluídos no estudo.

4.5 Características da nutrição parenteral

Foram utilizadas bolsas de emulsão de NP industrializadas com volume de 1000 mL, compostas principalmente de três macronutrientes: glicose, aminoácidos e lípidos. As bolsas de NP são compartimentadas e não permitem a adição de demais compostos pois não são violáveis. A

oferta de microelementos e multivitaminas eram administradas de forma separada a todos os pacientes que receberam NP (Anexo E).

Entre maio de 2013 e dezembro de 2015 foram utilizadas as nutrições parenterais N4 e N7 Oliclinomel[®] da Baxter[®], substituídas no mercado pelo fabricante pela marca Olimel[®] (Anexo F). As novas bolsas de NP Olimel[®] não apresentaram diferenças de composição, apenas havendo diferença na diluição, não havendo interferência na condução do estudo. As diferenças entre as nutrições parenterais N4 e N7 estão relacionadas principalmente à osmolaridade que determinavam o acesso adequado da infusão, em veia central ou periférica.

4.6 Variáveis antropométricas, avaliação nutricional e *status performance*

A classificação da obesidade foi realizada de acordo com a definição da *World Health Organization* (WHO) (Anexo G) que considera o peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros (Kg/m^2) e posteriormente eram categorizados em não obesos, pré-obesidade e obesidades grau I, II e III⁵⁹. O Quadro 1 especifica a classificação nutricional.

Quadro 1 - Classificação nutricional de acordo com o índice de massa corpórea (IMC)

Classificação nutricional	Resultado IMC (kg/m ²)
Magreza grau III	<16
Magreza grau II	16,0 – 16,99
Magreza grau I	17,0 – 18,49
Eutrofia	18,5 – 24,99
Pré-obeso	25,0 – 29,99
Obesidade classe I	30,0 – 34,99
Obesidade classe II	35,0 – 39,99
Obesidade classe III	≥ 40,0

Fonte: WHO⁵⁹

Na admissão, eram realizadas as medidas de peso e altura pela enfermagem e as medidas antropométricas da prega cutânea tricipital e da circunferência do braço para o cálculo de área muscular do braço (AMB) eram realizadas pelo pesquisador. As medidas antropométricas eram novamente registradas no 7º e 15º dia após o procedimento cirúrgico, se o paciente permanecesse internado. Com o objetivo de padronizar as técnicas, foram utilizados a mesma fita métrica e o mesmo aparelho para verificar a prega cutânea dos pacientes (Cescor®).

O risco nutricional dos pacientes era avaliado pelo método de triagem nutricional *Nutritional Risk Screening-2002*³¹ (Anexo H) cuja escala era aplicada no pré-operatório em até 72h da admissão hospitalar do paciente⁶⁰. Os pacientes que obtiveram pontuação ≥ 3 pelo NRS-2002 também foram avaliados pela escala ASG⁶¹ (Anexo I) com o objetivo de identificar e classificar pacientes desnutridos ou em risco de desnutrição. Eram também registradas informações sobre as intervenções nutricionais pré-operatórias de todos os pacientes. Estas informações estavam disponíveis no prontuário

eletrônico do paciente e eram realizadas no ambulatório do serviço de nutrição do ICESP.

A maior parte dos pacientes cirúrgicos era acompanhada no ambulatório de nutrição no pré-operatório e recebiam aconselhamento nutricional para dieta via oral com adequação do cardápio e distribuição dos horários ou intervenção nutricional com suplemento via oral ou dieta enteral se necessário.

Os pacientes eram também avaliados em relação à capacidade funcional pelo índice de Karnofsky (Anexo J) e quanto ao desempenho funcional pela escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)⁶² (Anexo K). Ambas as escalas eram aplicadas no pré-operatório de acordo com o atendimento feito pelo ambulatório de avaliação médica pré-operatória.

4.7 Avaliações laboratoriais

Exames laboratoriais eram coletados no pré-operatório, no 7º e 15º dia após a cirurgia e incluíam: albumina, bilirrubinas totais, direta e indireta, colesterol total, *Low Density Lipoproteins* (HDL), *High Density Lipoproteins* (LDL), *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL), triglicérides, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, proteínas totais, globulinas, transferrina, ferro, ferritina, potássio, sódio, glicemia, vitamina D, vitamina B12, vitamina B9, hemograma com hemoglobina, hematócrito, leucócitos, neutrófilos, linfócitos, fosfatase alcalina, gama glutamil transferase, proteína C reativa, creatinina e ureia.

4.8 Variáveis cirúrgicas

Os procedimentos cirúrgicos e anestésicos seguiram a padronização da instituição. As características cirúrgicas como tempo de sala e tipo de procedimento cirúrgico eram registradas na descrição cirúrgica. As características cirúrgicas das neoplasias eram analisadas por meio do resultado do anatomopatológico, disponibilizados no sistema do prontuário eletrônico do paciente. Foram registrados o estadiamento tumoral pelo método TNM (Anexo O), tipo histológico e grau de diferenciação.

4.9 Avaliações dos dados clínicos e demográficos e coleta de dados

Um instrumento de coleta de dados foi elaborado para obtenção e organização das informações exigidas pelo estudo (Anexo L).

No pós-operatório, as informações eram colhidas diariamente pelo pesquisador e registradas na ficha de coleta. Dados evolutivos eram coletados: uso de vasopressores, tempo de ventilação mecânica, tempo de permanência na unidade de terapia intensiva e hospital e necessidade de reinternação na UTI. Durante todo o período de internação hospitalar, eram obtidos dados de complicações clínicas: respiratórias, cardiovasculares, renais, neurológicas, infecciosas e cirúrgicas.

Os pacientes eram seguidos até a alta hospitalar, com objetivo de coleta das informações sobre desfechos. No 30º dia após a cirurgia, se o paciente tivesse recebido alta, era realizado um contato telefônico para análise dos desfechos.

4.10 Desfechos

4.10.1 Desfecho primário

Desfecho composto de complicações em 30 dias após a cirurgia: complicações respiratórias, cardiovasculares, renais, neurológicas, infecciosas e cirúrgicas.

4.10.2 Desfechos secundários

Durante o período de 30 dias após a cirurgia:

- Mortalidade.
- Necessidade de vasopressor.
- Tempo de uso de vasopressor.
- Tempo de permanência em UTI.
- Reinternação em UTI.
- Tempo de ventilação mecânica.
- Tempo de permanência hospitalar.
- Ocorrência de disfunção hepática.

4.11 Definição dos desfechos

4.11.1 Complicações respiratórias

Síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA): foi definida como [relação Pressão arterial de oxigênio (PaO_2)/Fração inspirada de

oxigênio (FiO_2) inferior a 200 e infiltrado pulmonar bilateral na radiografia de tórax, com presença de fatores de risco para o desenvolvimento de SDRA sem outras causas que explicassem o quadro clínico]⁶³.

Broncopneumonia: foi definida como novo infiltrado pulmonar na radiografia de tórax associado à secreção endotraqueal purulenta e febre ou leucocitose⁶⁴.

4.11.2 Complicações cardiovasculares

Síndrome Coronária Aguda: foi definida com pelo menos um dos seguintes achados associados com sintomas clínicos sugestivos de isquemia miocárdica: elevação de troponina I com pelo menos um valor acima do percentil 99 do limite superior, alterações eletrocardiográficas tais como onda Q nova, supradesnivelamento do seguimento ST-T ou novo bloqueio de ramo esquerdo; ou exame de imagem revelando perda nova de viabilidade miocárdica ou alteração segmentar de contratilidade⁶⁵. Era realizado diariamente um eletrocardiograma de 12 derivações e dosagem de troponina I e CK-MB durante a internação.

Insuficiência cardíaca descompensada: foi definida como congestão nova associada a sinais e sintomas de baixo débito cardíaco (oligúria, queda na saturação venosa de oxigênio, alteração do nível de consciência, acidose metabólica, piora da perfusão periférica) com necessidade de terapia diurética, vasodilatador ou uso de inotrópico⁶⁶.

Fibrilação atrial: foi definida como arritmia supraventricular devido a completa desorganização na atividade elétrica atrial caracterizada no eletrocardiograma como ausência de despolarização atrial organizada com a substituição das ondas P, por tremor de alta frequência da linha de base do eletrocardiograma associada a frequência ventricular rápida e irregular^{67,68}.

4.11.3 Complicações renais

Foi considerada complicação renal a insuficiência renal aguda com necessidade de terapia de substituição renal⁶⁹.

4.11.4 Complicações neurológicas

Acidente vascular cerebral: foi definido como um infarto cerebral de origem isquêmica ou hemorrágica. Diagnosticada na presença de qualquer novo déficit focal persistindo por mais de 24 horas, confirmado por presença de quadro clínico, associado a imagem cerebral compatível (tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética)⁷⁰.

Delirium hiperativo ou hipoativo foi diagnosticado por meio da escala de *Confusion assessment method - intensive care unit* (CAM-ICU) (Anexo M) realizada a cada período de 6h durante os primeiros 5 dias. Foi definida como **estado confusional agudo** por alteração cognitiva e comportamental secundárias ao déficit de atenção, com flutuação do nível de consciência e desorganização de pensamento⁷¹.

4.11.5 Complicações infecciosas

Choque séptico foi definido de acordo com a presença de mais que dois fatores definidores da síndrome da resposta inflamatória sistêmica associada a um foco infeccioso suspeito ou confirmado, e apresentação de hipotensão refratária com necessidade de vasopressor⁷².

4.11.6 Complicações cirúrgicas

As complicações cirúrgicas foram definidas como as ocorridas durante ou em decorrência do ato cirúrgico. Foram consideradas necessidade de reintervenção cirúrgica ou radiointervenção (drenagem de abscesso), surgimento de fístulas ou deiscência de anastomose e infecção do sítio cirúrgico⁷³.

4.12 Análise estatística

Considerando um alfa de 5% e um poder de 80%, calculamos que uma amostra de 304 pacientes seria necessária para demonstrar a redução da incidência do desfecho primário de 40% no grupo nutrição parenteral *Tardia* para 25% no grupo nutrição parenteral *Precoce*⁷⁴. Adicionamos 10% a este valor para corrigir eventuais perdas, alcançando número final de 335 pacientes. Todas as análises foram conduzidas de acordo com o princípio intenção de tratar.

Utilizou-se o teste de Kolmogorov-Smirnov para avaliação da distribuição gaussiana das variáveis quantitativas. Variáveis contínuas foram comparadas com o teste t-Student ou teste U de Mann-Whitney e as

variáveis categóricas com o teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher ou razão de verossimilhança. A comparação entre os momentos de avaliação basal, 7 dias e 15 dias, foi realizada por meio da análise de variância para medidas repetidas ou teste dos sinais de Wilcoxon.

Os resultados foram apresentados em média $\pm$ desvio padrão para variáveis de distribuição normal e em mediana e intervalo interquartilício (IQ) para variáveis que não apresentaram distribuição normal.

Os valores de $p < 0,05$ foram considerados significantes e todos os testes foram bicaudais. Utilizou-se o programa SPSS ("Statistical Package for the Social Sciences"), versão 18.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

5 RESULTADOS

5.1 População do estudo

No período de 8 de maio de 2013 a 7 de outubro de 2017, 658 pacientes foram analisados para elegibilidade. Destes, 335 pacientes preencheram os critérios de inclusão, não apresentaram nenhum critério de exclusão e foram incluídos no estudo (Figura 1).

ITT: intenção de tratar

Figura 1 - Fluxograma do estudo

Dos 335 pacientes randomizados, 167 foram alocados para a estratégia *Precoce* de nutrição parenteral e 168 para a estratégia *Tardia* de nutricional parenteral.

Os grupos foram homogêneos em relação às características pré-operatórias, demográficas e clínicas (Tabela 1). Os pacientes do estudo apresentaram mediana de idade de 63 anos (IQ 25-75%: 56-72) no grupo de NP *Precoce* e de 63 anos (IQ 25-75%: 56-70) no grupo NP *Tardia* ($P=0,486$), e houve predomínio do sexo masculino (51,5% vs 56,5%, $P=0,354$) em ambos os grupos, respectivamente. Em relação ao IMC, os grupos foram semelhantes (25 kg/m^2 [IQ 25-75%: 22-28] vs 26 kg/m^2 [IQ 25-75%: 24-29], $P=0,942$), respectivamente no grupo NP *Precoce* e NP *Tardia*.

Dentre as comorbidades, as mais frequentes foram hipertensão arterial (47,3 vs 49,4%, $P=0,701$), diabetes mellitus (23,4 vs 24,4%, $P=0,821$), cardiopatia (17,4 vs 15,5%, $P=0,641$), dislipidemia (15,6 vs 14,9%, $P=0,861$) e insuficiência renal crônica (1,8 vs 3,6%, $P=0,502$), respectivamente nos grupos NP *Precoce* e grupo NP *Tardia*. A prevalência de pacientes com história de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) foi de 7,2% no grupo NP *Precoce* e 8,3% no grupo NP *Tardio* ($P=0,695$) e a de asma brônquica foi de 3% no grupo NP *Precoce* e 4,2% no grupo NP *Tardia* ($P=0,491$). Em ambos os grupos houve predomínio de pacientes não obesos e a incidência foi de 50,9% no grupo NP *Precoce* e 41,1% no grupo de estratégia *Tardia* ($P=0,074$).

Quanto à avaliação da *performance* e *status* de desempenho, avaliados respectivamente pelas escalas de Karnofsky e ECOG, os grupos

foram semelhantes. O valor da mediana do Karnofsky foi de 90 em ambos os grupos ($P=0,656$) e a maioria dos pacientes incluídos apresentava ECOG 0 ou 1.

Tabela 1 - Características basais e demográficas dos pacientes do estudo de acordo com a estratégia nutricional parenteral

Variável	Precoce N=167	Tardio N=168	P
Sexo (masculino)	86 (51,5%)	95 (56,5%)	0,354 ^a
Idade (anos), mediana (IIQ)	63 (56 - 72)	63 (56 - 70)	0,486 ^b
IMC (kg/m ²), mediana (IIQ)	25 (22 - 28)	26 (24 - 29)	0,061 ^b
Obesidade			0,074 ^c
Não obesos	85 (50,9%)	69 (41,1%)	
Pré-obesidade (IMC: 25 a 29,9)	52 (31,1%)	63 (37,5%)	
Obesidade grau I (IMC: 30 a 34,9)	27 (16,2%)	26 (15,5%)	
Obesidade grau II (IMC: 35 a 39,9)	3 (1,8%)	7 (4,2%)	
Obesidade grau III (IMC: ≥ 40)	0 (0%)	3 (1,8%)	
Tabagismo	27 (16,2%)	27 (16,1%)	0,981 ^a
Etilismo	9 (5,4%)	6 (3,6%)	0,421 ^a
Comorbidades			
Hipertensão arterial sistêmica	79 (47,3%)	83 (49,4%)	0,701 ^a
Diabetes Mellitus	39 (23,4%)	41 (24,4%)	0,821 ^a
Dislipidemia	26 (15,6%)	25 (14,9%)	0,861 ^a
DPOC	12 (7,2%)	14 (8,3%)	0,695 ^a
Asma	5 (3%)	7 (4,2%)	0,564 ^a
Insuficiência Renal Crônica	3 (1,8%)	6 (3,6%)	0,502 ^d
Cardiopatia	29 (17,4%)	26 (15,5%)	0,641 ^a
Karnofsky	90 (90 - 90)	90 (90 - 100)	0,656 ^b
ECOG			0,679 ^c
0	84 (50,3%)	81 (48,2%)	
1	73 (43,7%)	71 (42,3%)	
2	9 (5,4%)	14 (8,3%)	
3	1 (0,6%)	2 (1,2%)	

^aTeste qui-quadrado; ^bTeste de Mann-Whitney; ^cTeste da razão de verossimilhança; ^dTeste exato de Fisher. IIQ: Intervalo interquartil; IMC: Índice de massa corpórea; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*

Os grupos foram semelhantes em relação às características nutricionais basais (Tabela 2). A maior parte dos pacientes avaliados em ambos os grupos apresentou, segundo a triagem de risco nutricional (NRS-2002), escore maior ou igual a 3 pontos, que revela pacientes com alto risco nutricional. Não houve diferenças entre os grupos em relação ao estado nutricional. Os grupos também foram semelhantes quanto à necessidade de intervenção nutricional pré-operatória. Ao Comparar os pacientes do grupo NP *Precoce* (71,2%) com os do grupo NP *Tardia* (73,2%), observou-se que a maioria não recebeu intervenção nutricional pré-operatório ($P=0,199$) com suplemento via oral ou com dieta enteral. Também não foram encontradas diferenças entre os grupos em relação à intervenção nutricional pré-operatória por suplemento via oral (26,9 vs 20,2%) ou por dieta enteral (2,3 vs 5,9%), respectivamente nos grupos nutrição *Precoce* e NP *Tardia* ($P=0,199$).

Tabela 2 - Características nutricionais basais dos pacientes do estudo de acordo com a estratégia nutricional parenteral

Variável	Precoce N=167	Tardio N=168	P
NRS-2002			0,683 ^c
1	0 (0%)	1 (0,6%)	
2	80 (47,9%)	80 (47,6%)	
3	56 (33,5%)	61 (36,3%)	
4	26 (15,6%)	23 (13,7%)	
5	5 (3,0%)	3 (1,8%)	
ASG			0,368 ^c
Nutrido	61 (70,1%)	64 (73,6%)	
Moderadamente desnutrido	22 (25,3%)	22 (25,3%)	
Gravemente desnutrido	4 (4,6%)	1 (1,1%)	
Nutrição pré-operatória			0,199 ^a
Sem intervenção	123 (73,7%)	119 (70,8%)	
Suplemento via oral	34 (20,4%)	45 (26,8%)	
Dieta enteral	10 (6,00%)	4 (2,4%)	

^aTeste qui-quadrado; ^cTeste da razão de verossimilhança. NRS-2002: *Nutritional Risk Screening*; ASG: Avaliação Subjetiva Global.

5.2 Características das neoplasias

Quanto às características da doença neoplásica, a frequência dos tipos de tumores foi semelhante entre os grupos (Tabela 3). Os tumores mais prevalentes foram os tumores colorretais (67,7% vs 64,9%) seguidos dos tumores de estômago (25,7% vs 23,8%), transição esôfago-gástrica e esôfago (6% vs 10,7%) e intestino delgado (0,6% vs 0,6%), respectivamente nos grupos nutrição parenteral *Precoce* e *Tardia* (P=0,476). Em relação ao estadiamento tumoral, não houve diferença entre os grupos. A maior parte dos pacientes foi classificada no estadiamento T3 da doença e a incidência foi de 48,3% no grupo NP *Precoce* e 55,8% no grupo NP *Tardia* (P=0,494). Da mesma forma, os grupos foram semelhantes quanto à ocorrência de

metástase linfonodal. A ausência da metástase linfonodal foi 62,4% no grupo NP *Precoce* e 57,6% no grupo NP *Tardia* ($P=0,318$). A maioria dos tumores foi classificada como moderadamente diferenciada e a frequência foi de 62,8% no grupo NP *Precoce* e 69,2% no grupo NP *Tardia* ($P=0,158$). Comparando os pacientes do grupo NP *Precoce* com os pacientes do grupo NP *Tardia* observou-se que não houve diferença entre os grupos em relação a utilização prévia de quimioterapia (44,9 vs 51,8%, $P=0,208$) nem de radioterapia (39,5 vs 44,6%, $P=0,342$), respectivamente.

Tabela 3 - Características das neoplasias dos pacientes do estudo de acordo com a estratégia nutricional parenteral

Variável	Precoce N=167	Tardio N=168	P
Local do tumor			0,476 ^c
Colorretal	113 (67,7%)	109 (64,9%)	
Estômago	43 (25,7%)	40 (23,8%)	
Transição esôfago-gástrica e esôfago	10 (6%)	18 (10,7%)	
Intestino delgado	1 (0,6%)	1 (0,6%)	
Classificação T			0,494 ^a
T1	18 (12,6%)	14 (9,5%)	
T2	25 (17,5%)	19 (12,9%)	
T3	69 (48,3%)	82 (55,8%)	
T4	31 (21,7%)	32 (21,8%)	
Classificação N			0,318 ^a
N0	103 (62,4%)	95 (57,6%)	
N1	36 (21,8%)	36 (21,8%)	
N2	20 (12,1%)	20 (12,1%)	
N3	7 (3,6%)	14 (8,5%)	
Grau de diferenciação			0,158 ^a
Pouco diferenciado (alto grau)	20 (15,5%)	24 (18,0%)	
Moderadamente diferenciado	81 (62,8%)	92 (69,2%)	
Bem diferenciado (baixo grau)	28 (21,7%)	17 (12,8%)	
Adenocarcinoma	134 (80,2%)	142 (84,5%)	0,303 ^a
Quimioterapia prévia	75 (44,9%)	87 (51,8%)	0,208 ^a
Radioterapia prévia	66 (39,5%)	75 (44,6%)	0,342 ^a

^aTeste qui-quadrado; ^cTeste da razão de verossimilhança

A maior parte dos pacientes avaliados foi submetida à cirurgia de retossigmoidectomia, seguido de gastrectomia total ou parcial, amputação abdominoperineal ou proctocolectomia total ou amputação de reto, colectomia total ou parcial, esofagectomia e exenteração pélvica. Os grupos ainda foram semelhantes quanto à extensão tumoral além do sítio primário e necessidade de derivação intestinal. Observou-se ainda que não houve diferença entre os grupos em relação ao tempo de duração de todo processo

cirúrgico. O grupo *Precoce* e o grupo NP *Tardia* foram semelhantes quanto ao encaminhamento para a UTI (50,9% vs 50%, $P=0,869$) (Tabela 4).

Tabela 4 - Características intraoperatórias dos pacientes do estudo de acordo com a estratégia nutricional parenteral

Variável	Precoce N=167	Tardio N=168	P
Procedimento cirúrgico			0,432 ^a
Amputação abdominoperineal ou proctocolectomia total ou amputação de reto	29 (17,4%)	21 (12,5%)	
Retossigmoidectomia	63 (37,7%)	64 (38,1%)	
Gastrectomia total ou parcial	43 (25,7%)	41 (24,4%)	
Colectomia total ou parcial	14 (8,4%)	17 (10,1%)	
Esofagectomia	9 (5,4%)	18 (10,7%)	
Exenteração pélvica	9 (5,4%)	7 (4,2%)	
Extensão tumoral além do sítio primário			0,540 ^a
Não	108 (64,7%)	106 (63,5%)	
Aderência tumoral em outra parte ou órgão	35 (21,0%)	35 (21,0%)	
Invasão de outros órgãos adjacentes	14 (8,4%)	9 (5,4%)	
Fígado	5 (3%)	10 (6%)	
Carcinomatose ou implante no peritoneo	5 (3%)	7 (4,2%)	
Derivação intestinal			0,583 ^a
Ileostomia de proteção	81 (48,5%)	91 (54,2%)	
Colostomia	44 (26,3%)	39 (23,2%)	
Sem derivação	42 (25,1%)	38 (22,6%)	
Tempo de cirurgia (min), mediana (IIQ)	400 (300 - 520)	418 (286 - 534)	0,568 ^b
Necessidade de UTI	85 (50,9%)	84 (50%)	0,869 ^a

^aTeste qui-quadrado; ^bTeste de Mann-Whitney

5.3 Características da intervenção nutricional

Na análise da população geral, observou-se que a proporção de pacientes que recebeu nutrição parenteral durante o período pós-operatório foi maior no grupo nutrição *Precoce* quando comparado ao grupo exposto à nutrição tardiamente randomizado para o grupo NP *Tardia* (95,8% vs 19,6%, $P<0,001$). Não houve diferenças entre os grupos em relação à

utilização da NP por acesso central (54,9% vs 54,5%, $P=0,967$) quando comparado ao uso da NP por acesso periférico (45,1% vs 45,5%, $P=0,967$), respectivamente nos grupos nutrição *Precoce* e *Tardia*. Em relação ao tempo de uso da nutrição parenteral, os grupos também foram semelhantes. A mediana do tempo de uso no grupo NP *Precoce* foi de 5 dias e no grupo NP *Tardia* a mediana de uso foi de 6 dias ($P=0,069$). Os grupos ainda foram semelhantes em relação às calorias por quilo de peso utilizadas como meta calórica, e o valor foi de 28Kcal/Kg (25-30 kcal/kg) ($P=0,929$).

Com relação ao alcance da meta calórica de 100%, pode-se observar que o grupo NP *Precoce* apresentou melhores resultados (98,8% vs 66,1%, $P<0,001$) quando comparado ao grupo NP *Tardia*. O grupo *Precoce* permaneceu mais dias com a meta acima de 100% quando comparado ao grupo NP *Tardia* (6 dias [IQ 25-75%: 4-10] vs 3 dias [IQ 25-75%: 2-5], $P<0,001$). De maneira similar, o alcance da meta nutricional acima de 80% também foi superior no grupo de NP *Precoce* (98,8 vs 87,5%, $P<0,001$) e a mediana do tempo com a meta acima de 80% foi maior no grupo NP *Precoce* (6 dias [IQ 25-75%: 4-12] vs 4 dias [IQ 25-75%: 2-5], $P<0,001$) quando comparado ao grupo NP *Tardia* (Tabela 5).

Tabela 5 - Análise da intervenção nutricional dos pacientes do estudo de acordo com a estratégia nutricional parenteral

Variável	Precoce	Tardio	P
	N=167	N=168	
Parenteral	160 (95,8%)	33 (19,6%)	<0,001 ^a
Tipo parenteral			0,967 ^a
Central	89 (54,9%)	18 (54,5%)	
Periférica	73 (45,1%)	15 (45,5%)	
Tempo de uso de parenteral em dias	5 (3 - 9)	6 (5 - 10)	0,069 ^b
Meta em calorias/Kg	28 (25 - 30)	28 (25 - 30)	0,929 ^b
Alcançou alvo >60%	167 (100%)	163 (97,0%)	0,061 ^d
Alcançou alvo 60% (dias)	2 (2 - 2)	5 (4 - 7)	<0,001 ^b
Meta nutricional > 80%	166 (99,4%)	146 (86,9%)	<0,001 ^a
Dias de meta nutricional > 80%	6 (4 - 12)	4 (2 - 5)	<0,001 ^b
Meta nutricional > 100%	165 (98,8%)	111 (66,1%)	<0,001 ^a
Dias de meta nutricional > 100%	6 (4-10)	3 (2-5)	<0,001 ^b

^aTeste qui-quadrado; ^bTeste de Mann-Whitney; ^dTeste exato de Fisher

5.4 Análise antropométrica

Em relação à análise antropométrica não houve diferença significativa entre os grupos NP *Precoce* e NP *Tardia* quanto aos dados da Prega Cutânea Tricipital e da Circunferência do Braço, bem como do cálculo da Área Muscular do Braço avaliadas no pré-operatório, e nos 7º e 15º dias após o procedimento cirúrgico (Tabela 6).

Tabela 6 - Análise antropométrica dos pacientes do estudo de acordo com a estratégia nutricional parenteral

Variável	Precoce N=167	Tardio N=168	P
Prega Cutânea Tricipital (mm)			
T0	12 (9 - 18)	12 (8 - 20)	0,989
T7	12 (8 - 16)	12 (9 - 20)	0,646
T15	11 (8 - 16)	12 (9 - 20)	0,379
Circunferência do braço (cm)			
T0	29 (27 - 32)	30 (27 - 32)	0,060
T7	28 (26 - 31)	29 (26 - 32)	0,138
T15	28 (26 - 30)	29 (26 - 33)	0,101
Área muscular do braço			
T0	39 (31 - 48)	41 (34 - 52)	0,063
T7	37 (31 - 47)	38 (31 - 47)	0,291
T15	35 (29 - 42)	38 (32 - 49)	0,143

Valores expressos em mediana e intervalo interquartilico. ^bTeste de Mann-Whitney.
T0 - Pré-operatório; T7 - 7 dias após cirurgia; T15 - 15 dias após cirurgia

5.5 Desfechos

O desfecho primário ocorreu em 27,5% dos pacientes do grupo NP *Precoce* e em 40,5% dos pacientes do grupo NP *Tardia* ($P=0,013$). Não houve diferença significativa entre os grupos NP *Precoce* nem NP *Tardia* respectivamente, em relação à ocorrência de complicações: respiratórias (3,6% vs 3,0%, $P=0,752$), cardiovasculares (1,8% vs 0,6%, $P=0,371$), renais (1,8% vs 0,6%, $P=0,371$), neurológicas (7,2% vs 7,1%, $P=0,988$), ou infecciosas (4,2% vs 8,9%, $P=0,080$) (Tabela 7). Observou-se incidência menor de complicações cirúrgicas no grupo NP *Precoce* em relação ao grupo NP *Tardia* (21,6% vs 33,3%, $P=0,016$) (Tabela 7). Em relação aos desfechos secundários, não houve diferença significativa entre os grupos NP *Precoce* nem NP *Tardia* quanto à ocorrência de: óbito (1,2% vs 2,4%, $P=0,685$), necessidade de vasopressores (34,1% vs 29,2%, $P=0,329$), necessidade de ventilação mecânica (11,4% vs 13,7%, $P=0,523$), necessidade de reinternação na UTI (8,4% vs 6%, $P=0,388$) e ocorrência de disfunção hepática (1,8% vs 1,8%, $P=1,000$). Também não houve diferença entre os grupos quanto ao tempo de: internação na UTI (4 [3–6] vs 4 dias [2–6], $P=0,186$) e no hospital (11 [8–17] vs 11 dias [9–16], $P=0,919$), uso de vasopressores (3 [2–4] vs 4 dias [2–5], $P=0,418$) e uso de ventilação mecânica (2 [2–5] vs 2 dias [1–4], $P=0,177$) (Tabela 7).

Desfechos	Precoce	Tardio	Diferença absoluta (IC95%)	P
	N=167	N=168		
Desfecho primário				
Complicações	46 (27,5%)	68 (40,5%)	-12,9 (-22,7 a -2,8)	0,013 ^a
Respiratórias	6 (3,6%)	5 (3,0%)	0,6 (-5,0 a 3,7)	0,752 ^a
Cardiovasculares	3 (1,8%)	1 (0,6%)	1,2 (-1,7 a 4,6)	0,371 ^d
Renais	3 (1,8%)	1 (0,6%)	1,2 (-1,7 a 4,6)	0,371 ^d
Neurológicas	12 (7,2%)	12 (7,1%)	0,04 (-5,7 a 5,8)	0,988 ^a
Infeciosas	7 (4,2%)	15 (8,9%)	-4,7 (-10,4 a 0,7)	0,080 ^a
Cirúrgicas	36 (21,6%)	56 (33,3%)	-11,8 (-21,1 a -2,2)	0,016 ^a
Desfechos secundários				
Mortalidade	2 (1,2%)	4 (2,4%)	-1,2 (-4,9 a 2,2)	0,685 ^d
Tempo de internação na UTI (dias)	4 (3 - 6)	4 (2 - 6)	-	0,186 ^b
Tempo de internação hospitalar	11 (8 - 17)	11 (9 - 16)	-	0,919 ^b
Reinternação na UTI	14 (8,4%)	10 (6%)	2,4 (-3,3 a 8,3)	0,388 ^a
Necessidade de vasopressores	57 (34,1%)	49 (29,2%)	4,9 (-4,9 a 14,8)	0,329 ^a
Tempo de uso de vasopressores (dias)	3 (2 - 4)	4 (2 - 5)	-	0,418 ^b
Duração da ventilação mecânica (dias)	2 (2 - 5)	2 (1 - 4)	-	0,177 ^b
Disfunção hepática	3 (1,8%)	3 (1,8%)	0,01 (-3,5 a 3,6)	1,000 ^d

^aTeste qui-quadrado; ^bTeste de Mann-Whitney; ^dTeste exato de Fisher. UTI: Unidade de terapia intensiva.

Tabela 7 - Incidência dos desfechos primários e secundários nos pacientes do estudo de acordo com a estratégia nutricional parenteral

Os exames laboratoriais realizados no pré-operatório, e nos 7º e 15º dias após procedimento cirúrgico foram semelhantes entre os grupos (Tabelas 8, 9, 10 e 11 e Gráficos 1 a 11).

Tabela 8 - Análise seriada das variáveis laboratoriais nos pacientes do estudo

Variável	Precoce N=167	Tardio N=168	P
Albumina (g/dL)			
T0	4,1 (3,7 - 4,4)	4,2 (3,8 - 4,5)	0,249
T7	2,9 (2,6 - 3,3)	2,9 (2,7 - 3,3)	0,409
T15	2,6 (2 - 3,1)	2,5 (2,3 - 3,1)	0,813
Bilirrubina direta (mg/dL)			
T0	0,15 (0,1 - 0,19)	0,14 (0,11 - 0,2)	0,769
T7	0,14 (0,1 - 0,22)	0,15 (0,1 - 0,21)	0,820
T15	0,19 (0,13 - 0,3)	0,14 (0,1 - 0,21)	0,059
Bilirrubina indireta (mg/dL)			
T0	0,24 (0,16 - 0,38)	0,26 (0,17 - 0,37)	0,744
T7	0,10 (0,05 - 0,16)	0,10 (0,07 - 0,19)	0,286
T15	0,13 (0,07 - 0,15)	0,12 (0,07 - 0,17)	0,936
Bilirrubina Total (mg/dL)			
T0	0,40 (0,27 - 0,58)	0,42 (0,29 - 0,57)	0,720
T7	0,24 (0,16 - 0,36)	0,24 (0,18 - 0,34)	0,638
T15	0,34 (0,21 - 0,49)	0,23 (0,19 - 0,44)	0,164
Colesterol total (mg/dL)			
T0	175 (151 - 210)	186 (152 - 217)	0,256
T7	114 (95 - 138)	121 (92 - 152)	0,296
T15	112 (95 - 137)	129 (99 - 151)	0,202
HDL (mg/dL)			
T0	47 (36 - 62)	47 (38 - 57)	0,451
T7	24 (18 - 31)	25 (19 - 34)	0,396
T15	16 (8 - 30)	20 (13 - 28)	0,340
LDL (mg/dL)			
T0	106 (81 - 129)	111 (85 - 139)	0,123
T7	67 (48 - 82)	71 (52 - 89)	0,112
T15	64 (47 - 84)	76 (51 - 90)	0,294
VLDL (mg/dL)			
T0	20 (15 - 28)	22 (16 - 28)	0,526
T7	22 (17 - 30)	21 (17 - 29)	0,249
T15	28 (20 - 34)	26 (19 - 33)	0,795

Valores expressos em mediana e intervalo interquartilico. ^bTeste de Mann-Whitney. T0 - Pré-operatório; T7 - 7 dias após cirurgia; T15 - 15 dias após cirurgia

Tabela 9 - Análise seriada das variáveis laboratoriais nos pacientes do estudo

Variável	Precoce N=167	Tardio N=168	P
Triglicérides			
T0	102 (74 - 143)	112 (76 - 147)	0,338
T7	126 (94 - 171)	107 (88 - 156)	0,037
T15	164 (111 - 211)	147 (105 - 213)	0,426
AST (U/L)			
T0	18 (14 - 23)	18 (16 - 24)	0,136
T7	22 (17 - 29)	22 (16 - 30)	0,742
T15	22 (16 - 38)	23 (17 - 39)	0,447
ALT (U/L)			
T0	15 (12 - 21)	17 (12 - 23)	0,388
T7	20 (14 - 34)	20 (13 - 37)	0,991
T15	20 (13 - 36)	23 (12 - 35)	0,904
Proteína total (g/dL)			
T0	6,7 (6,2 - 7,3)	6,9 (6,5 - 7,5)	0,030
T7	5,2 (4,8 - 5,8)	5,2 (4,9 - 5,9)	0,521
T15	5,05 (4,4 - 5,6)	5,2 (4,7 - 6,0)	0,381
Globulina (g/dL)			
T0	2,7 (2,4 - 3,0)	2,8 (2,5 - 3,2)	0,083
T7	2,3 (2,1 - 2,6)	2,3 (2,1 - 2,6)	0,793
T15	2,5 (2,2 - 2,73)	2,6 (2,4 - 2,9)	0,117
Transferrina (mg/dL)			
T0	242 (214 - 275)	253 (220 - 285)	0,108
T7	159 (127 - 181)	150 (121 - 179)	0,397
T15	123 (91 - 152)	124 (101 - 150)	0,915
Ferro (mg/dL)			
T0	60 (38 - 86)	68 (50 - 92)	0,053
T7	41 (25 - 63)	43 (28 - 63)	0,410
T15	34 (21 - 58)	43 (22 - 63)	0,429
Ferritina (ng/mL)			
T0	96 (32 - 192)	87 (36 - 185)	0,983
T7	213 (99 - 373)	236 (107 - 467)	0,208
T15	360 (258 - 642)	424 (184 - 753)	0,712
K (mmol/L)			
T0	4,3 (4,0 - 4,7)	4,3 (4,03 - 4,6)	0,632
T7	3,8 (3,6 - 4,2)	3,7 (3,4 - 4,0)	0,009
T15	4,0 (3,6 - 4,4)	3,8 (3,4 - 4,13)	0,181

Valores expressos em mediana e intervalo interquartilico. ^bTeste de Mann-Whitney.
T0 - Pré-operatório; T7 - 7 dias após cirurgia; T15 - 15 dias após cirurgia

Tabela 10 - Análise seriada das variáveis laboratoriais nos pacientes do estudo

Variável	Precoce N=167	Tardio N=168	P
Na (mmol/L)			
T0	140 (138 - 142)	140 (139 - 142)	0,105
T7	140 (138 - 142)	141 (139 - 144)	0,001
T15	140 (136 - 143)	140 (136 - 143)	0,758
Glicemia (mg/dL)			
T0	99 (87 - 121)	99 (88 - 115)	0,947
T7	112 (98 - 143)	106 (89 - 126)	0,022
T15	111 (91 - 140)	118 (89 - 138)	0,977
Vitamina D (ng/mL)			
T0	21 (14 - 27)	19 (14 - 24)	0,101
T7	14 (11 - 18)	16 (12 - 20)	0,072
T15	12 (9 - 15)	14 (11 - 19)	0,155
Vitamina B12 (pg/mL)			
T0	377 (286 - 528)	376 (268 - 511)	0,620
T7	558 (441 - 714)	484 (326 - 778)	0,062
T15	728 (502 - 1187)	578 (424 - 928)	0,122
Vitamina B (pg/mL)			
T0	14 (11 - 18)	15 (12 - 19)	0,396
T7	9 (6 - 11)	8 (6 - 11)	0,747
T15	7 (5 - 10)	6 (4 - 8)	0,075
Hemoglobina (g/dL)			
T0	13 (11 - 14)	13 (11 - 14)	0,864
T7	11 (9 - 12)	10 (9 - 12)	0,667
T15	9 (8 - 11)	9 (8 - 11)	0,523
Hematócrito (%)			
T0	39 (34 - 42)	38 (34 - 42)	0,907
T7	32 (29 - 36)	32 (28 - 36)	0,567
T15	27 (25 - 32)	29 (25 - 33)	0,610

Valores expressos em mediana e intervalo interquartilico. ^bTeste de Mann-Whitney.
T0 - Pré-operatório; T7 - 7 dias após cirurgia; T15 - 15 dias após cirurgia

Tabela 11 - Análise seriada das variáveis laboratoriais dos pacientes no estudo

Variável	Precoce N=167	Tardio N=168	P
Leucócitos ($10^3/L$)			
T0	6,33 (4,92 - 7,64)	6,39 (4,91 - 7,82)	0,850
T7	9,17 (6,97 - 12,04)	7,38 (6,25 - 10,36)	0,003
T15	11,65 (8,47 - 16,45)	10,28 (7,69 - 12,85)	0,200
Linfócitos (/mm ³)			
T0	1,4 (0,98 - 2,04)	1,4 (0,92 - 2,06)	0,910
T7	1,1 (0,75 - 1,5)	0,9 (0,6 - 1,4)	0,007
T15	1,03 (0,63 - 1,48)	1,12 (0,79 - 1,4)	0,585
Neutrófilos (/mm ³)			
T0	3,83 (2,8 - 4,93)	3,8 (2,77 - 5,14)	0,852
T7	6,4 (4,86 - 9,09)	5,5 (4,47 - 7,8)	0,006
T15	8,84 (6,13 - 13,63)	7,71 (5,89 - 10,58)	0,217
Fosfatase alcalina (U/L)			
T0	75 (61 - 93)	76 (62 - 97)	0,703
T7	74 (58 - 103)	71 (58 - 84)	0,140
T15	91 (69 - 134)	85 (63 - 105)	0,136
Gama GT (U/L)			
T0	24 (16 - 46)	26 (17 - 41)	0,793
T7	108 (55 - 189)	69 (44 - 128)	0,001
T15	148 (85 - 317)	155 (88 - 232)	0,496
Proteína C reativa (mg/L)			
T0	4 (2 - 11)	3 (1 - 10)	0,117
T7	47 (24 - 97)	51 (26 - 88)	0,798
T15	60 (31 - 113)	59 (26 - 100)	0,671
Creatinina (mg/dL)			
T0	0,8 (0,71 - 0,97)	0,82 (0,71 - 0,97)	0,784
T7	0,8 (0,66 - 0,99)	0,8 (0,62 - 1,03)	0,720
T15	0,93 (0,63 - 1,17)	0,81 (0,65 - 1,25)	0,716
Uréia (mg/dL)			
T0	32 (26 - 38)	32 (26 - 39)	0,668
T7	35 (25 - 46)	31 (21 - 45)	0,034
T15	41 (26 - 62)	36 (21 - 46)	0,074

Valores expressos em mediana e intervalo interquartilico. ^bTeste de Mann-Whitney. T0 - Pré-operatório; T7 - 7 dias após cirurgia; T15 - 15 dias após cirurgia

Gráfico 1 - Níveis plasmáticos de proteína C reativa

T0 - Pré-operatório; T7 - 7 dias após cirurgia; T15 - 15 dias após cirurgia

Gráfico 2 - Níveis plasmáticos de creatinina

T0 - Pré-operatório; T7 - 7 dias após cirurgia; T15 - 15 dias após cirurgia

Gráfico 3 - Níveis plasmáticos de proteína albumina

T0 - Pré-operatório; T7 - 7 dias após cirurgia; T15 - 15 dias após cirurgia

Gráfico 4 - Níveis plasmáticos de bilirrubina

T0 - Pré-operatório; T7 - 7 dias após cirurgia; T15 - 15 dias após cirurgia

Gráfico 5 - Níveis plasmáticos de colesterol

T0 - Pré-operatório; T7 - 7 dias após cirurgia; T15 - 15 dias após cirurgia

Gráfico 6 - Níveis plasmáticos de triglicérides

T0 - Pré-operatório; T7 - 7 dias após cirurgia; T15 - 15 dias após cirurgia

Gráfico 7 - Níveis plasmáticos de ferritina

T0 - Pré-operatório; T7 - 7 dias após cirurgia; T15 - 15 dias após cirurgia

Gráfico 8 - Níveis plasmáticos de globulina

T0 - Pré-operatório; T7 - 7 dias após cirurgia; T15 - 15 dias após cirurgia

Gráfico 9 - Níveis plasmáticos de proteína total

T0 - Pré-operatório; T7 - 7 dias após cirurgia; T15 - 15 dias após cirurgia

Gráfico 10 - Níveis plasmáticos de glicemia

T0 - Pré-operatório; T7 - 7 dias após cirurgia; T15 - 15 dias após cirurgia

Gráfico 11 - Níveis plasmáticos de gama GT

T0 - Pré-operatório; T7 - 7 dias após cirurgia; T15 - 15 dias após cirurgia

6 DISCUSSÃO

Em pacientes com câncer submetidos à cirurgia gastrointestinal eletiva, uma estratégia de nutrição parenteral *Precoce* foi superior à estratégia de nutrição parenteral *Tardia* na redução das complicações pós-operatórias, especificamente como consequência da menor ocorrência de complicações cirúrgicas. Não houve diferença entre as estratégias em relação à mortalidade em 30 dias, ao tempo de internação, tempo de ventilação mecânica invasiva, uso de vasopressores, readmissão na UTI e ocorrência de insuficiência hepática.

Trata-se do primeiro estudo randomizado e controlado que analisou estratégia de nutrição parenteral *Precoce* em comparação com estratégia de nutrição *Tardia* em população com câncer submetida à cirurgia gastrointestinal. A maior parte dos pacientes incluídos no estudo tratava-se de pacientes com alto risco nutricional, e nessa população específica de pacientes, a estratégia de nutrição *Precoce* foi segura e reduziu a ocorrência de complicações cirúrgicas.

Pacientes com câncer representam população de alto risco para complicações cirúrgicas^{29,36,38}. Distúrbios imunológicos, disfunção endotelial associada ao tumor, estado inflamatório crônico além do estresse cirúrgico são fatores que resultam em aumento em até três vezes o risco de morbimortalidade nessa população^{40,42}. A caquexia e a sarcopenia são condições frequentemente presentes nos pacientes oncológicos²⁵⁻²⁷.

As diretrizes atuais recomendam a precocidade da introdução da dieta pelo trato gastrointestinal como um dos fatores associados à melhora do prognóstico no paciente de alto risco cirúrgico^{51,52}. Essa recomendação deve ser sempre seguida, porém na maioria dos casos, fatores inflamatórios, íleo prolongado, hipertensão abdominal, além de protocolos previamente estabelecidos resultam no não alcance da meta calórica em até 7 dias de pós-operatório nesses pacientes apenas com a dieta pelo trato gastrointestinal⁵². Esse estudo teve como objetivo promover no grupo *Precoce* o alcance da meta calórica por meio da nutrição parenteral. A estratégia resultou em redução de complicações cirúrgicas sem aumentar complicações relacionadas à nutrição parenteral como por exemplo disfunção hepática e infecção.

Na literatura, embora controversa, muitos estudos avaliaram populações diversas e mostram que há maior risco para usar nutrição parenteral precocemente, propiciando assim na perpetuação de insuficiência nutricional por períodos prolongados^{42,56}. Porém, os pacientes oncológicos não são analisados de modo individualizado na maioria dos estudos, contudo não há protocolos padronizados institucionais aplicados para progressão da dieta nem antes e nem após a cirurgia oncológica conforme é proposto pelo grupo *Enhanced Recovery After Surgery Society*⁸.

Complicações diversas acontecem no pós-operatório dessas cirurgias que envolvem vasoplegia, choque e íleo prolongado, condições que inviabilizam a oferta nutricional por via enteral ou oral, e por isso, a nutrição parenteral passa a ser opção, principalmente naqueles com maior risco

nutricional ou previamente desnutridos^{24,41,50}. O jejum prolongado pode ser fator determinante da má evolução pós-operatória, resultando em aumento da translocação bacteriana e aumento da ocorrência de complicações infecciosas.

Por outro lado, estudos prévios que analisam de maneira comparativa a nutrição parenteral *Precoce* com a nutrição parenteral *Tardia* mostram, em sua maioria, maior benefício da nutrição parenteral de modo tardio na prevenção de complicações^{42,75}.

Entretanto, a população incluída no nosso estudo está pouco representada nos estudos anteriores. Nossa população, em sua maioria, era formada por pacientes com alto risco para desnutrição, submetidos a ressecções gastrointestinais de grande porte. Nessa população, estratégia nutricional de alcance de meta precocemente por meio da utilização de nutrição parenteral resultou em menor incidência de complicações.

Os riscos infecciosos não foram maiores no grupo parenteral *Precoce*, contradizendo muitos dados da literatura pois a contaminação e a infecção do cateter venoso central são limitações para o uso da nutrição parenteral *Precoce*⁵⁶. No nosso estudo, a incidência de infecção de corrente sanguínea foi baixa, não havendo diferença entre os grupos.

Favorecer a oferta de nutrientes precocemente na população operada por câncer gastrointestinal colabora para a preservação da sua reserva muscular e fisiológica dando melhores condições para se adequar às alterações metabólicas do jejum intestinal prolongado e prevenir infecções.

O alcance mais precoce da meta calórica protegeu os pacientes do estudo quanto às complicações cirúrgicas como reoperação, fístulas e deiscência.

Limitações do nosso estudo incluem o fato de ser unicêntrico e de ter sido realizado em centro de referência para tratamento oncológico, o que pode comprometer a generalização dos resultados. Porém, por outro lado, a característica unicêntrica assegurou que o protocolo fosse seguido rigorosamente. Também, outra limitação do estudo deve-se ao fato dos pacientes não terem recebido intervenção pré-cirúrgica nutricional reconhecidamente indicada na literatura como favorável para os bons resultados cirúrgicos. Outra limitação foi a não aplicação de questionários de qualidade de vida, o que inviabiliza a análise de custos indiretos e da capacidade funcional dos pacientes. A meta nutricional calculada não foi guiada por calorimetria, hoje bastante recomendada para determinação do gasto energético em repouso.⁷⁶

Nosso estudo demonstra que em pacientes com câncer submetidos à cirurgia gastrointestinal, uma estratégia de nutrição parenteral *Precoce* foi superior à estratégia de nutrição parenteral *Tardia* na redução das complicações pós-operatórias, especificamente como consequência da menor ocorrência de complicações cirúrgicas, sem resultar em aumento de eventos adversos.

7 CONCLUSÃO

Em pacientes com câncer submetidos à cirurgia eletiva do trato gastrointestinal, a estratégia *Precoce* de nutrição parenteral em comparação a estratégia *Tardia* resultou em redução significativa da taxa de complicações pós-operatórias em 30 dias à custa de redução significativa da taxa de complicações cirúrgicas. A estratégia *Precoce* de nutrição parenteral foi semelhante à estratégia *Tardia* de nutrição parenteral em 30 dias quanto à mortalidade, necessidade de readmissão na UTI, necessidade e tempo de uso de vasopressores, tempo de uso de ventilação mecânica, tempo de internação hospitalar e na UTI e ocorrência de disfunção hepática.

Assim, estratégia *Precoce* de nutrição parenteral deve ser considerada em pacientes com câncer submetidos à cirurgia eletiva do trato gastrointestinal.

Anexo A - Aprovação do Estudo pela Comissão Científica do ICESP

INSTITUTO DO CANCER DO ESTADO DE SÃO PAULO
Octávio Frias de Oliveira
Secretaria de Estado da Saúde
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Memo ICESP – Pesquisa 1090/2012

São Paulo, 31 de julho de 2012

Para : *Dra. Ludhimila A. Hajjar / Dra. Patrícia Carmargo*
 A/C: Marcia Ferreira
 Disciplina : UTI / ICESP

Referente ao projeto – NP290/12: “Estudo Randomizado Comparativo entre Nutrição Precoce e Tardia em Pacientes com Câncer Submetidos a Cirurgia Abdominal Eletiva.”

Pesquisador responsável: *Dra. Ludhimila A. Hajjar / Dra. Patrícia Carmargo*

Encaminhamos Parecer do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo referente à solicitação de execução do projeto supracitado no ICESP para que seja encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa.

Por gentileza, após aprovação/ciência do Comitê de Ética em Pesquisa, solicitamos que nos envie os documentos citados abaixo:

- Envio da carta de aprovação/ciência do CEP referente a participação do ICESP;
- Cópia dos Relatórios Semestrais/Final e publicação;

Por gentileza, protocolar esta carta confirmando o recebimento e enviar por fax 55 (11) 3893-3504

Agradecemos à colaboração e estamos disponíveis para maiores esclarecimentos.

Roberto Jun Arai
 Gerente de Pesquisa
 Instituto do Câncer do Estado de São Paulo- ICESP
 “Octávio Frias de Oliveira”

Juliana de Paula
 Assistente de Gerência – Núcleo de Pesquisa
 Instituto do Câncer do Estado de São Paulo- ICESP
 “Octávio Frias de Oliveira”

Pesquisa Clínica do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo “Octávio Frias de Oliveira”
 Av. Dr. Arnaldo, 251, 12º Andar, Cerqueira César, São Paulo – SP, 01246-000 Brasil
 Telefone: 55 11 3983-2619/2628, Fax: 55 11 3893-3504
 www.icesp.org.br

Anexo B - Aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMUSP

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 27/03/2013, APROVOU o Protocolo de Pesquisa nº 423/12 intitulado: "ESTUDO RANDOMIZADO COMPARATIVO ENTRE NUTRIÇÃO PRECOCE E TARDIA EM PACIENTES COM CÂNCER SUBMETIDOS À CIRURGIA ABDOMINAL ELETIVA," apresentado pelo Departamento de CIRURGIA

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: Ludhmila Abrahão Hajjar

Pesquisador (a) Executante: Patrícia Camargo Marques

CEP-FMUSP, 28 de Março de 2013.

Prof. Dr. Paulo Eurípedes Marchiori
Vice-Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

1

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº: APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº: APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Estudo randomizado comparativo entre nutrição precoce e tardia em pacientes com câncer submetidos a cirurgia abdominal eletiva.

2. PESQUISADOR: PATRÍCIA CAMARGO MARQUES

CARGO/FUNÇÃO: MÉDICO I - NUTRÓLOGO INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 115.094

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – "Octavio Frias de Oliveira" – ICESP

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO X RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA:

24 meses.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável

Rubrica do pesquisador

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Convidamos você a participar voluntariamente do estudo que visa "a estratégia nutricional mais adequada para portadores de câncer que foram submetidos a cirurgia". Precisamos traçar estratégias para a melhor maneira e o melhor momento de oferecer alimento após cirurgia.

Serão estudados dois grupos e nós não poderemos escolher quem participará de um grupo ou do outro. Será feito por um sorteio. Um dos grupos receberá alimento, no terceiro dia após a cirurgia. Entretanto este alimento não pode atrapalhar a cirurgia feita nem provocar reações como vômito e dor, por isso deverá ser dada através da veia. Este tipo de nutrição especial e fabricado para ser dado na veia é chamado de nutrição parenteral. Dessa forma não há alimento presente dentro do trato gastro intestinal e assim não irá atrapalhar a cirurgia feita. Mas se o cirurgião permitir que você coma, nós não vamos impedir. A nutrição parenteral será retirada quando você conseguir comer adequadamente e o suficiente para não sentir-se enfraquecido. O outro grupo será esperado que o organismo reaja naturalmente e esteja pronto para receber alimento comendo ou com a sonda e somente será usada a maneira pela veia se com 8 dias o organismo rejeitar as tentativas de comer ou receber comida por sonda. Na verdade esta é a maneira como é feita hoje em dia. De toda forma, nenhum grupo ficará sem ser alimentado, ninguém passará fome, a diferença será quando receber e qual tipo de comida será a melhor respeitando as condições de saúde e da cirurgia. Buscamos aprimorar os conhecimentos no sentido de melhorar o pós operatório e a reabilitação sob o ponto de vista nutricional às pessoas que foram operadas de câncer abdominal.

Depois de dois anos, faremos um levantamento de todas as pessoas que colaboraram com a pesquisa.

Os riscos a saúde ou o consequências da doença e da cirurgia são considerados mínimos, ou seja, não causa morte nem piora a saúde. Não vai atrapalhar a cirurgia ou a doença.

Não há benefício financeiro ao participante. Trata-se de uma pesquisa científica em que o participante colabora para melhorar os tratamentos futuros. É uma ajuda ao próximo e a si mesmo.

Em qualquer etapa do estudo você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas que possam surgir enquanto estiver sendo observado. O principal investigador é a Dra. Patrícia Camargo, que pode ser encontrada no hospital (ICESP) em horário comercial, no telefone (11) 3893-3267. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o comitê de ética em pesquisa (CEP) – Av. Dr. Arnaldo, 455, Cerqueira César - CEP: 01246-903, telefone/fax: 3061-8004 - e-mail: cep_fm@usp.br.

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na instituição.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não é divulgada a identificação de nenhum paciente.

Há o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais da pesquisa ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas, ninguém pagará nada para receber os benefícios dos exames, raios x ou dietas especiais. Os benefícios são de responsabilidade do hospital em que está internado pois de maneira geral faz parte do tratamento oferecer nutrição a qualquer pessoa que esteja internada bem como a realização de exames. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Há o compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Estar incluso neste programa não irá atrasar sua alta quando ela vier nem solicitará que você volte ao hospital especificamente para este estudo.

Se você entendeu o que está escrito aqui e foi devidamente esclarecido quando suas perguntas foram respondidas pelo pesquisador que lhe apresentou este termo, preciso que você assine abaixo.

Certifico que Eu discuti com o Dra. Patrícia Camargo sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei desistir a qualquer momento, antes ou durante, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável_____

Rubrica do pesquisador_____

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Assinatura do paciente /representante legal com data: _____

Assinatura do legal com data: _____

Assinatura da testemunha com data: _____

para casos de pacientes analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo projeto com data: _____

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

Anexo D - Fórmulas auxiliares para cálculo da meta nutricional

Fórmula para peso ajustado

Peso ajustado = é o peso ideal corrigido para a determinação da necessidade energética e de nutrientes quando a adequação do peso atual for inferior a 95% ou superior a 115% do peso ideal. É obtida por meio da equação: $\text{Peso ajustado} = (\text{peso ideal} - \text{peso atual}) \times 0,25 + \text{peso atual}$ - Mudança de peso: A perda de peso involuntário

$$\text{Peso ajustado} = (\text{peso ideal} - \text{peso atual}) \times 0,25 + \text{peso atual}$$

Idade em anos					
Altura (cm)	acima de 25	23 a 24	21 a 22	19 a 20	18
137-139	40-48	39-47	39-47	38-46	38-45
140-141	41-49	40-48	39-47	39-46	38-46
142-144	42-49	41-48	40-48	40-47	39-46
145-146	43-50	42-49	41-48	41-47	41-46
147-149	44-51	43-51	42-50	42-48	41-48
150-151	45-53	44-52	43-51	43-51	42-50
152-154	46-54	46-53	45-52	44-51	44-51
155-156	48-56	47-55	46-54	46-53	46-53
157-159	49-57	49-57	48-56	48-55	47-54
160-162	51-59	50-59	49-58	49-57	48-57
163-164	52-61	51-61	51-60	50-60	50-59
165-167	54-63	53-63	52-62	51-61	51-61
168-169	56-65	55-65	54-64	53-63	53-62
170-172	57-67	56-66	56-66	56-65	55-64
173-174	59-69	58-68	57-67	56-66	56-66
175-177	61-71	61-70	60-69	60-68	59-67
178-179	63-72	62-72	62-71	61-70	61-69
180-182	65-74	64-74	64-73	63-72	63-71
183-184	66-76	66-76	66-75	65-74	65-73
185-187	68-78	68-77	67-76	67-76	66-75
188	70-80	70-79	69-78	69-77	68-76

Anexo E - Bula dos Microelementos e Multivitaminas para infusão parenteral

COMPOSIÇÃO CERNE-12

Vitamina	Quantidade
B1 (tiamina)	3,51mg
B2 (riboflavina)	4,14mg
B3 (nicotinamida)	46mg
B5 (ácido pentotênico)	17,25mg
B6 (piridoxina)	4,53mg
B8 (biotina)	69mcg
B9 (ácido fólico)	0,414mg
B12 (cianocobalamina)	6mcg
C (ácido ascórbico)	125mg
A (retinol)	3.500UI
D3 (colecalfiferol)	220UI
E (dextroalfatocoferol)	11,20UI

Composição Microelementos (HC)

Fórmula	
Sulfato de zinco	13mg
Sulfato de cobre	1,2mg
Fluoreto de sódio	0,11mg
Iodeto de sódio	0,12mg
Sulfato de manganês	1,63mg
Veículo q.s.p	5mL
Cada 5mL contém	
Zinco	3mg
Cobre	0,3mg
Flúor	0,05mg
Iodo	0,1mg
Manganês	0,5mg

Anexo F - Bula das Emulsões de Nutrição Parenteral marcas Oliclinomel® e Olimel® (N4 e N7)

	Oliclinomel N7	Oliclinomel N4	Olimel N7	Olimel N4
Aminoácidos (g)	40	22	44,3	25,3
Carboidratos (g)	160	80	140	75
Lípides (Kcal)	400	200	560	300
Nitrogênio (g)	6,6	3,65	7	4
Osmolaridade (mOsm/L)	1450	750	1360	760
Calorias totais (Kcal)	1200	607,5	1140	700

Os pacientes do protocolo receberam nutrição parenteral Oliclinomel® N4 ou N7 até o ano de 2016 quando a formulação foi mudada pela indústria com apresentação de fórmula chamada Olimel®.

Os pacientes receberam a nutrição parenteral na velocidade de infusão que era adequada para sua meta calórica calculada.

Anexo G - Classificação de obesidade e magreza pelo índice de massa corporal

Classification	BMI(kg/m ²)	
	Principal cut-off points	Additional cut-off points
Underweight	<18.50	<18.50
Severe thinness	<16.00	<16.00
Moderate thinness	16.00 - 16.99	16.00 - 16.99
Mild thinness	17.00 - 18.49	17.00 - 18.49
Normal range	18.50 - 24.99	18.50 - 22.99
		23.00 - 24.99
Overweight	≥25.00	≥25.00
Pre-obese	25.00 - 29.99	25.00 - 27.49
		27.50 - 29.99
Obese	≥30.00	≥30.00
Obese class I	30.00 - 34.99	30.00 - 32.49
		32.50 - 34.99
Obese class II	35.00 - 39.99	35.00 - 37.49
		37.50 - 39.99
Obese class III	≥40.00	≥40.00

Source: Adapted from WHO, 1995, WHO, 2000 and WHO 2004.

http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html

Anexo H - Escore de triagem nutricional (NRS-2002)

Perguntas de triagem simples:

- (1) o IMC é < 20,5?
- (2) a ingestão foi reduzida durante a última semana?
- (3) houve uma perda de peso recente? e
- (4) o paciente é gravemente doente?

Se a resposta for sim a alguma destas quatro perguntas, a triagem formal é realizada:

Estado nutricional debilitado		Gravidade da doença (~ metabolismo da doença)	
Ausente Escore 0	Estado nutricional normal	Ausente Escore 0	Requerimentos nutricionais normais
Leve Escore 1	Perda de peso > 5% em 3 meses OU Ingestão alimentar abaixo de 50 - 75% do requerimento normal na semana anterior	Leve Escore 1	Fratura de quadril Pacientes crônicos, em particular com complicações agudas: cirrose (11), DPOC (12) <i>Hemodiálise crônica, diabetes, câncer</i>
Moderado Escore 2	Perda de peso > 5% em 2 meses OU IMC 18,5 - 20,5 + condição geral debilitada OU Ingestão alimentar entre 25-50% do requerimento normal na semana anterior	Moderado Escore 2	Cirurgia abdominal grande (13-15). AVC (16) <i>Pneumonia grave, câncer hematológico</i>
Grave Escore 3	Perda de peso > 5% em 1 mês (~ > 15% em 3 meses (17)) OU IMC < 18,5 + condição geral debilitada (17) OU Ingestão alimentar entre 0-25% do requerimento normal na semana anterior	Grave Escore 3	Traumatismo craniano (18,19) Transplante de medula óssea (20) <i>Pacientes de terapia intensiva (APACHE 10)</i>
Escore:		+	
Escore Total:			
Calcule o escore total:			
1. Encontre um escore (0 - 3) para Estado nutricional debilitado (somente um: escolha a variável com o escore mais elevado) e Gravidade da doença (~ metabolismo do estresse, isto é aumento nos requerimentos nutricionais)			
2. Some os dois escores (⇒ escore total)			
3. Se idade ≥ 70 anos: adicione 1 ao escore total para corrigir a fragilidade das pessoas idosas			
4. Se o total com a idade corrigida ≥ 3: inicie o suporte nutricional			
Fonte: KONDRUP et al. (2003).			

Anexo I - Instrumento de avaliação subjetiva global

Avaliação subjetiva global do estado nutricional

(Selecione a categoria apropriada com um X ou entre com valor numérico onde indicado por "#")

A. História

1. Alteração no peso

Perda total nos últimos 6 meses: total = # _____ kg; % perda = # _____

Alteração nas últimas duas semanas: _____ aumento _____ sem alteração _____ diminuição.

2. Alteração na ingestão alimentar

_____ sem alteração

_____ alterada _____ duração = # _____ semanas.

_____ tipo: _____ dieta sólida sub-ótima _____ dieta líquida completa _____ líquidos hipocalóricos _____ inanição.

3. Sintomas gastrintestinais (que persistam por > 2 semanas)

_____ nenhum _____ náusea _____ vômitos _____ diarreia _____ anorexia.

4. Capacidade funcional

_____ sem disfunção (capacidade completa)

_____ disfunção _____ duração = # _____ semanas.

_____ tipo: _____ trabalho sub-ótimo _____ ambulatório _____ acamado.

5. Doença e sua relação com necessidades nutricionais

Diagnóstico _____ primário

(especificar) _____

Demanda metabólica (stress): _____ sem stress _____ baixo stress _____ stress moderado _____ stress elevado.

B. Exame Físico (para cada categoria, especificar: 0 = normal, 1+ = leve, 2+ = moderada, 3+ = grave).

_____ perda de gordura subcutânea (tríceps, tórax)

_____ perda muscular (quadríceps, deltóide)

_____ edema tornozelo

_____ edema sacral

_____ ascite

C. Avaliação subjetiva global (selecione uma)

_____ A = bem nutrido

_____ B = moderadamente (ou suspeita de ser) desnutrido

_____ C = gravemente desnutrido

FIGURA 1 – Avaliação subjetiva global segundo DETSKY et al.⁽¹⁸⁾

Anexo J - Escala de Índice de Karnofky

Performance		
Score	Lansky (LPS) (pacientes < 16 anos)	Lansky (LPS) (pacientes < 16 anos)
100	Totalmente ativo, normal	Sem queixas; sem evidência doença
90	Restrições leves em atividades físicas vigorosas	Atividade normal; sinais ou sintomas da doença leves
80	Ativo, mas cansa mais rápido	Atividade normal com esforço; alguns sinais ou sintomas da doença
70	Grandes restrições e tempo menor nas atividades físicas	Cuida-se; incapaz de exercer atividades normais ou de fazer trabalho ativo
60	Em pé e caminhando, mas mínima atividade; ocupa-se com atividades mais calmas	Necessita de assistência ocasional, mas tem capacidade de se cuidar para muitas necessidades pessoais
50	Veste-se, mas fica muito deitado durante o dia; capaz de participar em todas as atividades calmas	Necessita de assistência considerável e cuidados médicos frequentes; atividades calmas
40	Maior parte na cama; participa de atividades calmas	Incapacitado; necessita de cuidado e assistência especiais
30	Na cama; necessita de assistência mesmo para atividades calmas	Gravemente incapacitado; é indicada internação embora a morte não seja iminente
20	Dorme com frequência; atividades passivas	Muito doente; necessária internação; necessário tratamento de suporte ativo
10	Sem atividade; não deixa a cama	Moribundo
0	Não responsivo	Morto

Anexo K - Escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)

Score	Assessment Criteria
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction.
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work.
2	Ambulatory and capable of all self care but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours.
3	Capable of only limited self care, confined to bed or chair more than 50% of waking hours.
4	Completely disabled. Cannot carry on any self care. Totally confined to bed or chair.
5	Dead.

Anexo L - Instrumento de coleta de dados do estudo

leito		
Etiqueta		
<u>Pré-operatório e data da internação</u>		
Nome do câncer		
Estadiamento		
Comorbidades:		Karnofsky: ECOG:
Radioterapia PRÉ: PÓS:	Quimioterapia: PRÉ: PÓS:	
Peso na internação	Altura	IMC
ASG	NRS	meta nutricional:
Pregas cutanea tricipital	Circunferência do braço	AMB
Nutrição pré operatória.		
albumina	proteínas totais	Hb
BD	globulinas	Ht
BI	transferrina	leucócitos
BT	ferro	linfócitos
colesterol	ferritina	neutrófilos
HDL	K	FA
LDL	Na	GGT
VLDL	glicemia	PCR
triglicérides	vitamina D	creatinina
TGO/AST	vitamina B12	uréia
TGP/ALT	vitamina B9	
Cirurgias prévias:		
Cirurgia Tipo/data		
Transusão intra operatória/quantidade	Tempo operatório	Ascite fígado peritoneo
colostomia/ileostomia / anastomose primária		
Tabagismo:		
Etilismo:		
UTI de: / / a / /		
Re-UTI de: : / / a / /		

Pós-operatório = tardio ou precoce						
data		cal/Kg	Dieta	alcançada cal e %	VET para pessoa	
	D1					
	D2					
	D3					
	D4					
	D5					
	D6					
	D7					
	D8					
	D9					
	D10					
	D11					
	D12					
	D13					
	D14					
	D15					
	D16					
	D17					
	D18					
	D19					
	D20					
	D21					
	D22					
	D23					
	D24					
	D25					
	D26					
	D27					
	D28					
	D29					
	D30					
	D31					
	D32					
	D33					
	D34					
	D35					
	D36					
	D37					
	D38					
	D39					
	D40					
Complicações cirúrgicas:						
EAP		IRA		Confusão mental		
TVP		convulsão		ChoqueSéptico		
IAM		AVC/meta		Candidemia		
FAARV		Delirium hiper ou hipo		Endocardite		
TQT						

07 dias depois		
Peso atual	Altura	IMC
Pregas cutanea tricipital	Circunferência do braço	AMB
albumina	proteínas totais	Hb
BD	globulinas	Ht
BI	transferrina	leucócitos
BT	ferro	linfócitos
colesterol	ferritina	neutrófilos
HDL	K	FA
LDL	Na	GGT
VLDL	glicemia	PCR
triglicérides	vitamina D	creatinina
TGO/AST	vitamina B12	uréia
TGP/ALT	vitamina B9	
15 dias depois		
Peso atual	Altura	IMC
Pregas cutanea tricipital	Circunferência do braço	AMB
albumina	proteínas totais	Hb
BD	globulinas	Ht
BI	transferrina	leucócitos
BT	ferro	linfócitos
colesterol	ferritina	neutrófilos
HDL	K	FA
LDL	Na	GGT
VLDL	glicemia	PCR
triglicérides	vitamina D	creatinina
TGO/AST	vitamina B12	uréia
TGP/ALT	vitamina B9	
data alta do hospital	tempo de internação	
IOT/VM (tempo / data dia de PO)	DVA (tempo / data dia de PO)	
Antibiótico/data de início e término		
Complicações clínicas com 30 dias – para depois da alta.		

Anexo M - Escala de *delirium* Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU)

Tabela 3: Escala de avaliação de delirium Confusion Assessment Method (CAM)

Diagnostica-se delirium se os itens 1 e 2 estiverem presentes, associadamente à presença dos itens 3 ou 4. Outras alterações (itens 5 a 9) também podem estar presentes	
1) Início agudo	Há evidência de uma mudança aguda no estado mental de base do paciente?
2) Distúrbio da atenção	<p>A) O paciente teve dificuldade em focalizar sua atenção, por exemplo, distraiu-se facilmente ou teve dificuldade em acompanhar o que estava sendo dito?</p> <p>B) Se presente ou anormal, esse comportamento variou durante a entrevista, isto é, tendeu a surgir e desaparecer ou aumentar e diminuir de gravidade?</p> <p>C) Se presente ou anormal, descreva o comportamento:</p>
3) Pensamento desorganizado	O pensamento do paciente era desorganizado ou incoerente, com a conversação dispersiva ou irrelevante, fluxo de idéias pouco claro ou ilógico, ou mudança imprevisível de assunto?
4) Alteração do nível de consciência	Em geral, como você classificaria o nível de consciência do paciente? Alerta (normal), vigilante (hiperalerta, hipersensível a estímulos ambientais, assustando-se facilmente), letárgico (sonolento, facilmente acordável), estupor (dificuldade para despertar), coma, incerto.
5) Desorientação	O paciente ficou desorientado durante a entrevista, por exemplo, pensando que estava em outro lugar que não o hospital, que estava no leito errado, ou tendo noção errada da hora do dia?
6) Distúrbio (prejuízo) da memória	O paciente apresentou problemas de memória durante a entrevista, como incapacidade de se lembrar de eventos do hospital, ou dificuldade para se lembrar de instruções?
7) Distúrbios de percepção	O paciente apresentou sinais de distúrbios de percepção, por exemplo, alucinações, ilusões ou interpretações errôneas (pensando que algum objeto fixo se movimentava)?
8A) Agitação psicomotora	Durante a entrevista, o paciente apresentou aumento anormal da atividade motora, como agitação, beliscar de cobertas, tamborilar com os dedos ou mudança súbita e freqüente de posição?
8B) Retardo psicomotor	Durante a entrevista, o paciente apresentou diminuição anormal da atividade motora, como letargia, olhar fixo no vazio, permanência na mesma posição por longo tempo, ou lentidão exagerada de movimentos?
9) Alteração do ciclo sono-vigília	O paciente apresentou sinais de alteração do ciclo sono-vigília, como sonolência diurna excessiva e insônia noturna?

Anexo N - Grade de recomendação e níveis de evidência**Table 3** Grades of recommendations and levels of evidence. ^{7,8}

Grades of recommendations	Levels of evidence	Requirement
A	Ia	Meta-analysis of randomized controlled trials
	Ib	At least one randomized controlled trial
B	IIa	At least one well-designed controlled trial without randomization
	IIb	At least one other type of well-designed, quasi-experimental study
	III	Well-designed non-experimental descriptive studies such as comparative studies, correlation studies, case-control studies
C	IV	Expert opinions and/or clinical experience of respected authorities

Anexo O – Classificação TNM

Tumor primário (T)	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : intra-epitelial ou invasão da lâmina própria*
T1	Tumor invade a submucosa
T2	Tumor invade a muscular própria
T3	Tumor invade além da muscular própria, sem ultrapassar a subserosa ou os tecidos desperitonizados pericólicos ou perirretais
T4	Tumor invade diretamente outros órgãos ou estruturas e/ou perfura o peritônio visceral** ***
Linfonodos regionais (N)	
NX	N não pode ser avaliado
N0	Ausência de metástase linfonodal
N1	Metástase para 1 – 3 linfonodos
N2	Metástase para mais de 4 linfonodos
Metástase (M)	
MX	M não pode ser avaliada
M0	Ausência de metástase
M1	Presença de metástase

9 REFERÊNCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 24/02/2018.
2. Ministério da Saúde. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva [internet]. [acesso em 2017 dez 15] Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA, 2017. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>.
3. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, Bannon F, Ahn JV, Johnson CJ, Bonaventure A, Marcos-Gragera R, Stiller C, Azevedo e Silva G, Chen WQ, Ogunbiyi OJ, Rachet B, Soeberg MJ, You H, Matsuda T, Bielska-Lasota M, Storm H, Tucker TC, Coleman MP; CONCORD Working Group. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet*. 2015; 385(9972):977-1010.
4. International Surgical Outcomes Study group.. Global patient outcomes after elective surgery: prospective cohort study in 27 low-, middle- and high-income countries. *Br J Anaesth*. 2016; 117(5):601-99.

5. Pearse RM, Moreno RP, Bauer P, Pelosi P, Metnitz P, Spies C, Vallet B, Vincent JL, Hoeft A, Rhodes A; European Surgical Outcomes Study (EuSOS) group for the Trials groups of the European Society of Intensive Care Medicine and the European Society of Anaesthesiology. Mortality after surgery in Europe: a 7-day cohort study. *Lancet*. 2012; 22(380):1059-65.
6. Sankar A, Beattie WS, Wijeyesundera DN. How can we identify the high-risk patient? *Curr Opin Crit Care*. 2015;21(4):328-35.
7. Sungurtekin H, Sungurtekin U, Balci C, Zencir M, Erdem E. The influence of nutritional status on complications after major intraabdominal surgery. *J Am Coll Nutr*. 2004;23(3):227-32.
8. Sandrucci S, Beets G, Braga M, Dejong K, Demartines N. Perioperative nutrition and enhanced recovery after surgery in gastrointestinal intestinal cancer patients. A position paper by the position paper by the position paper by the ESSO Task Force in collaboration with the Task Force in collaboration with the ERAS Society ERAS Society Society (ERAS Coalition Coalition Coalition). *Eur J Surg Oncol*. 2018; pii: S0748-7983(18)30041-6.
9. Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, Demartines N, Roulin D, Francis N, McNaught CE, MacFie J, Liberman AS, Soop M, Hill A, Kennedy RH, Lobo DN, Fearon K, Ljungqvist O; Enhanced RecoveryAfter Surgery Society. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: enhanced recovery after surgery (ERAS) society recommendations. *Clin Nutr*. 2012;31(6):783-800.

10. Nygren J, Thacker J, Carli F, Fearon KC, Norderval S, Lobo DN, Ljungqvist O, Soop M, Ramirez J; Enhanced Recovery After Surgery Society. Guidelines for perioperative care in elective rectal/pelvic surgery: enhanced recovery after surgery (ERAS) society recommendations. *Clin Nutr.* 2012;31(6):801-16.
11. Sungurtekin H, Sungurtekin U, Balci C, Zencir M, Erdem E. The influence of nutritional status on complications after major intraabdominal surgery. *J Am Coll Nutr.* 2004;23(3):227-32
12. Weimann A, Braga M, Carli F, Fearon KC, Norderval S, Lobo DN, Martindale R, Waitzberg DL, Bischoff SC, Singer P. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr.* 2017;36(3):623-650.
13. Bond-Smith G, Belgaumkar AP, Davidson BR, Gurusamy KS. Enhanced recovery protocols for major upper gastrointestinal, liver and pancreatic surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2:CD011382.
14. Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced Recovery After Surgery: A Review. *JAMA Surg.* 2017;152(3):292-8.
15. Ljungqvist O, Young-Fadok T, Demartines N. The History of Enhanced Recovery After Surgery and the ERAS Society. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2017;27(9):860-2.
16. Leandro-Merhi VA, de Aquino JL. Determinants of malnutrition and post-operative complications in hospitalized surgical patients. *J Health Popul Nutr.* 2014;32(3):400-10.

17. Shpata V, Prendushi X, Kreka M, Kola I, Kurti F, Ohri I. Malnutrition at the time of surgery affects negatively the clinical outcome of critically ill patients with gastrointestinal cancer. *Med Arch*. 2014;68(4):263-7.
18. Martin D, Roulin D, Addor V, Blanc C, Demartines N, Hubner M. Enhanced recovery implementation in colorectal surgery-temporary or persistent improvement ? *Arch Surg*. 2016;401(8):1163-9.
19. Fearon KC, Ljungqvist O, Von Meyenfeldt M, Revhaug A, Dejong CH, Lassen K, Nygren J, Hausel J, Soop M, Andersen J, Kehlet H. Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. *Clin Nutr*. 2005;24(3):466-77.
20. Smith MD, McCall J, Plank L, Herbison GP, Soop M, Nygren J. Preoperative carbohydrate treatment for enhancing recovery after elective surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 14;(8):CD009161.
21. Gustafsson UO, Ljungqvist O. Perioperative nutritional management in digestive tract surgery. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011;14(5):504-9.
22. Vidal Casariego A, Calleja Fernández A, Villar Taibo R, Urioste Fondo A, Pintor de la Maza B, Hernández Moreno A, Cano Rodríguez I, Ballesteros Pomar MD. Efficacy of enteral nutritional support after hospital discharge in major gastrointestinal surgery patients: a systematic review. *Nutr Hosp*. 2017;34(3):719-26.

23. Delano, MJ, Moldawer, LL. The origins in cachexia in acute and chronic inflammatory diseases. *Nutr Clin Pract*. 2006;21(1):68-81.
24. Yang ZH, Li GN. Clinical analysis of perioperative enteral nutrition in patients with gastrointestinal tumor. *App J Gen Prac*. 2008;6:483-4.
25. Anderson LJ, Albrecht ED, Garcia JM. Update on management of cancer-related cachexia. *Curr Oncol Rep*. 2017;19(1):3.
26. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, Baracos VE. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2008;9(7):629-35.
27. Lieffers JR, Bathe OF, Fassbender K, Winget M, Baracos VE. sarcopenia is associated with postoperative infection and delayed recovery from colorectal cancer resection surgery. *Br J Cancer*. 2012;107(6):931-6.
28. Mosquera C, Koutlas NJ, Edwards KC, Strickland A, Vohra NA, Zervos EE, Fitzgerald TL. Impact of malnutrition on gastrointestinal surgical patients. *J Surg Res*. 2016;205(1):95-101.
29. Zhou W, Xu X, Yan J, Mou Y. Nutritional risk is still a clinical predictor os postoperative outcomes in laparoscopic abdominal surgery. *Surg Endosc*. 2013;27(7):2569-74.
30. Davies, M. Nutritional screening and assessment in cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs*. 2005;(9)Suppl2:S64-73.

31. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z. Nutritional risk screening (NRS-2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr.* 2003;22(3):321-36.
32. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, McCarthy MS, Davanos E, Rice TW, Cresci GA, Gervasio JM, Sacks GS, Roberts PR, Compher C; Society of Critical Care Medicine; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Guidelines for the provision and assessment of Nutrition Support Therapy in the Acute Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016;40(2):159-211.
33. Cuthbertson DP. Second Annual Jonathan E. Rhoads Lecture. The metabolic response to injury and its nutritional implication: retrospect and prospect. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1979;3(3):108-29.
34. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and the systemic response to inflammation. *N Engl J Med.* 1999;340(6):448-54.
35. Finnerty CC, Mabvuure NT, Ali A, Kozar RA, Herndon DN. The Surgically Induced Stress Response. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013; 37(5 Suppl):21S-9S.
36. Barton RG. Nutrition support in critical illness. *Nutr Clin Pract.* 1994;9(4):127-39.

37. Stephenson JA, Gravante G, Butler NA, Sorge R, Sayers RD, Bown MJ. The Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) – number and type of positive criteria predict interventions and outcomes in acute surgical admissions. *World J Surg.* 2010;34(11):2757-64.
38. Noblett SE, Watson DS, Huong H, Davison B, Hainsworth PJ, Horgan AF. Pre-operative oral carbohydrate loading in colorectal surgery: a randomised control trial. *Colorectal Dis.* 2006;8(7):563-9.
39. Xu Y, Yu X, Chen Q, Mao W. Neoadjuvant versus adjuvant treatment: which one is better for resectable esophageal squamous cell carcinoma? - *World J Surg Oncol.* 2012;10:173.
40. Takagi K, Yamamori H, Morishima Y, Toyoda Y, Nakajima N, Tashiro T. Preoperative immunosuppression: its relationship with high morbidity and Mortality in patients receiving thoracic esophagectomy. *Nutrition* 2001;17(1):13-7.
41. van Bokhorst-de van der Schueren MA, van Leeuwen PA, Kuik DJ, Klop WM, Sauerwein HP, Snow GB, Quak JJ. The impact of nutritional status on the prognoses of patients with advanced head and neck cancer. *Cancer.* 1999;86(3):519-27.
42. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, Wouters PJ, Schetz M, Meyfroidt G, Van Cromphaut S, Ingels C, Meersseman P, Muller J, Vlasselaers D, Debaveye Y, Desmet L, Dubois J, Van Assche A, Vanderheyden S, Wilmer A, Van den Berghe G. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2011;365(6):506-17.

43. Wilmore DW. Metabolic response to severe surgical illness: overview. *World J Surg.* 2000; 24(6):705-11.
44. Nakonoko T, Kakeji Y, Ando K, Nakshima Y, Ohgaki K, Kimura Y, Saeki H, Oki E, Morita M, Maehara Y. Assessment of surgical treatment and post-operative nutrition in gastric cancer patientsolder than 80 years. *Anticancer Res.* 2015;35(1):511-5.
45. Rosenthal MD, Moore FA. Persistent inflammatory, immunossupressed, catabolica syndrome (PICS): A new phenotype of multiple organ failure. *J Adv Nutr Hum Metab.* 2015;1(1).pii: e784.
46. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J. A metaanalysis of treatment outcomes of early enteral versus early parenteral nutrition in hospitalized patients. *Crit Care Med.* 2005;33(1):213-20.
47. Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, Weekers F, Verwaest C, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycemic control. *Critical Care Med.* 2003;31(2):359-66.
48. Jabbar A, Chang WK, Dryden GW, McClave SA. Gut immunology and the differential response to feeding and starvation. *Nutr Clin Pract.* 2003;18(6):461-82.
49. Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, Fearon K, Weimann A, Bozzetti F; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Surgery. *Clin Nutr.* 2009;28(4):378-86.

50. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: intensive care. *Clin Nutr.* 2009;28(4):387-400.
51. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P; Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines Committee. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2003;27(5):355-73.
52. ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2002;26(1 Suppl):1SA-138SA.
53. Heyland DK, MacDonald S, Keefe L, Drover JW. Total parenteral nutrition in the critically ill patients: a meta-analysis. *JAMA.* 1998;280(23):2013-9.
54. Marik PE, Zaloga JP. Early Enteral Nutrition in Acutely Ill Patients: a systematic review. *Crit Care Med.* 2001;29(12):2264-70.
55. Braunschweig CL, Levy P, Sheean PM, Wang X. Enteral compared with parenteral nutrition: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2001;74(4):534-42.
56. van Puffelen E, Polinder S, Vanhorebeek I, Wouters PJ, Bossche N, Peers G, Verstraete S, Joosten KFM, Van den Berghe G, Verbruggen SCAT, Mesotten D. Cost-effectiveness study of early versus late

- parenteral nutrition in critically ill children (PEPaNIC): preplanned secondary analysis of a multicentre randomised controlled trial. *Critical Care*. 2018;22(1):4
57. Huang D, Sun Z, Huang J, Shen Z. Early enteral nutrition in combination with parenteral nutrition in elderly patients after surgery due to gastrointestinal cancer. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(8):13937-45.
58. Chen W, Zhang Z, Xiong M, Meng X, Dai F, Fang J, et al. Early enteral nutrition after gastrectomy for gastric cancer. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2014;23(4):607-11.
59. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet*. 2004;363(9403):157-63.
60. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M; Educational and Clinical Practice Committee, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN). ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr*. 2003; 22(4):415-21.
61. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, Jeejeebhoy KN. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1987;11:8-13.
62. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity And response criteria of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-55.

-
63. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(3 Pt 1):818-24.
 64. Calandra T, Cohen J. The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2005;33(7):1538-48.
 65. Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(22):2173-95.
 66. Gheorghiade M, Zannad F, Sopko G, Klein L, Pina IL, Konstam MA, Massie BM, Roland E, Targum S, Collins SP, Filippatos G, Tavazzi L; International Working Group on Acute Heart Failure Syndromes. Acute heart failure Syndromes: current state and framework for future research. *Circulation*. 2005;112(25):3958-68.
 67. Bellet S. Clinical Disorders of the Heart Beat. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1971.
 68. Prystowsky EN, Katz AM. Atrial fibrillation. In: Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998.
 69. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and

- information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8(4):R204-12.
70. Mashour GA, Woodrum DT, Avidan MS. Neurological complications of surgery and anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2015;114(2):194-203.
71. Fabbri RM, Moreira MA, Garrido R, Almeida OP. Validity and reliability of the Portuguese version of the Confusion Assessment Method (CAM) for the detection of delirium in the elderly. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001;59(2-A):175-9.
72. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003;31(4):1250-6.
73. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240(2):205-13.
74. de Almeida JP, Vincent JL, Galas FR, de Almeida EP, Fukushima JT, Osawa EA, Bergamin F, Park CL, Nakamura RE, Fonseca SM, Cutait G, Alves JI, Bazan M, Vieira S, Sandrini AC, Palomba H, Ribeiro U Jr, Crippa A, Dalloglio M, Diz Mdel P, Kalil Filho R, Auler JO Jr, Rhodes A, Hajjar LA. Transfusion requirements in surgical oncology patients: a prospective, randomized controlled trial. *Anesthesiology*

2015;122(1):29-38.

75. Favez T, Kerklaan D, Mesotten D, Verbruggen S, Wouters PJ, Vanhorebeek I, Debaveye Y, Vlasselaers D, Desmet L, Casaer MP, Garcia Guerra G, Hanot J, Joffe A, Tibboel D, Joosten K, Van den Berghe G. Early versus late parenteral nutrition in critically ill children. *N Engl J Med*. 2016;374(12):1111-22.
76. Psota T, Chen KY. Measuring energy expenditure in clinical populations: rewards and challenges. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67(5):436-42.