



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

MAYRA BOSSA DOS SANTOS BORGES

**A BAIXA INGESTÃO PROTEICA ESTÁ ASSOCIADA AO PIOR
DESEMPENHO FÍSICO EM PACIENTES COM CÂNCER UROLÓGICO: UM
ESTUDO TRANSVERSAL**

Londrina
2024

MAYRA BOSSA DOS SANTOS BORGES

**A BAIXA INGESTÃO PROTEICA ESTÁ ASSOCIADA AO PIOR
DESEMPENHO FÍSICO EM PACIENTES COM CÂNCER UROLÓGICO: UM
ESTUDO TRANSVERSAL**

Dissertação de mestrado apresentado ao Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina - UEL, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Rafael Deminice

Londrina
2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

M474a Borges, Mayra .

A BAIXA INGESTÃO PROTEICA ESTÁ ASSOCIADA AO PIOR DESEMPENHO FÍSICO EM PACIENTES COM CÂNCER UROLÓGICO: UM ESTUDO TRANSVERSAL / Mayra Borges. - Londrina, 2024.
74 f. : il.

Orientador: Rafael Deminice.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2024.

Inclui bibliografia.

1. Câncer - Tese. 2. Desempenho físico - Tese. 3. Ingestão proteica - Tese. I. Deminice, Rafael . II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDU 61

MAYRA BOSSA DOS SANTOS BORGES

**A BAIXA INGESTÃO PROTEICA ESTÁ ASSOCIADA AO PIOR
DESEMPENHO FÍSICO EM PACIENTES COM CÂNCER UROLÓGICO: UM
ESTUDO TRANSVERSAL**

Dissertação de mestrado apresentado ao
Centro de Ciências da Saúde da
Universidade Estadual de Londrina - UEL,
como requisito parcial à obtenção do título de
Mestre em Ciências da Saúde.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Orientador Rafael Deminice
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Clisia Mara Carreira
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Thais Manfrinato Miola
A.C. Camargo Cancer Center

Londrina, 29 de abril de 2024.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus que me deu forças para seguir em frente. Obrigada por sempre proporcionar meus sonhos no momento mais oportuno.

Aos pacientes que participaram deste estudo, pois a cada coleta me senti mais humana e com mais vontade de me capacitar para contribuir cada vez mais na área da saúde.

A minha rede de apoio, meus pais Civaldo e Carmelina por sempre me apoiarem em meus estudos. Obrigada pela paciência, compreensão e suporte, principalmente no cuidado do meu filho para que eu pudesse ter disponibilidade para realização de todas as etapas do projeto.

Ao meu esposo, Gustavo e ao meu filho, Miguel, que são a razão da minha vida, obrigada pela paciência e por sempre me apoiarem. Agradeço por me darem forças para buscar sempre o meu melhor.

Ao meu orientador, que me ensinou a ter paciência e a entender que nem tudo acontece conforme o planejado. Me orientou com leveza, sempre me dando segurança para chegarmos até o resultado final. Obrigada Rafael pela parceria e por todo conhecimento compartilhado.

A minha parceira, Loriane, que sempre esteve comigo nos momentos bons e ruins, me ajudando nas coletas e compartilhando conhecimentos.

Ao Dr Fernando Terziotti que não mediu esforços em colaborar de forma engajada para o projeto.

Aos membros da banca examinadora de qualificação e defesa, Thaís e Clísia pela paciência, disponibilidade e por ter contribuído com este estudo.

A equipe do laboratório de fisiologia do exercício pela contribuição, seja em atitudes, palavras ou troca de conhecimentos.

Aos meus amigos de trabalho que sempre me apoiaram e torceram por mim.

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos é apenas uma gota no oceano. Mas, o oceano seria menor se lhe faltasse uma gota”. Madre Teresa de Calcutá.

RESUMO

BORGES, Mayra Bossa dos Santos. **A baixa ingestão proteica está associada ao pior desempenho físico em pacientes com câncer urológico: um estudo transversal.** 2024.74p. Qualificação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2024.

A incidência de câncer urológico no Brasil tem sido uma preocupação crescente devido ao aumento dos casos diagnosticados nos últimos anos. Uma complicação importante associada a essa doença é a sarcopenia, caracterizada por baixa força muscular, baixa quantidade ou qualidade muscular e baixo desempenho físico. Essa condição tem sido frequentemente observada em pacientes com câncer urológico e está associada à redução da qualidade de vida e sobrevida. O objetivo desse estudo foi verificar a associação entre massa muscular, força e função física, risco nutricional e consumo proteico em pacientes com câncer urológico. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal, realizado com 32 pacientes do sexo masculino (idade $64,0 \pm 12,4$), diagnosticados com câncer urológico (sendo 43,7% de bexiga, 34,3% de próstata, 15,6% de rim, 3,2% de testículo e 3,2% de pênis), todos com indicação cirúrgica, que foram divididos em dois grupos de acordo com a ingestão de proteínas: menor que 1,2g/kg ($n = 19$) e maior que 1,2g/kg ($n = 13$). A ingestão proteica foi avaliada através do recordatório de 24 horas e analisada através do programa *Diet Box®*. A separação dos grupos foi realizada considerando a recomendação de ingestão proteica mínima de 1,2g/kg para pessoas em tratamento oncológico de acordo com a diretriz Braspen (2019). Para determinar a força, foi utilizado o teste sentar e levantar, para verificar a massa muscular apendicular, foi utilizada a impedância bioelétrica, já a função muscular, foi utilizado o teste *Short Physical Performance Battery-SPPB*. **Resultados:** Os dados demonstraram que o grupo com baixa ingestão proteica apresentou um pior desempenho físico avaliado pelo SPPB ($8,26 \pm 2,82$ versus $10,15 \pm 1,81$, $p=0,042$). Além disso, a análise univariada revelou que esse grupo possui 46% mais probabilidade de desenvolver baixa função física quando comparado ao grupo com ingestão proteica recomendada ($p=0,04$). Ainda, 15,8% dos pacientes com baixa ingestão proteica apresentaram baixa massa muscular, enquanto 62,1% deles tinham baixa força muscular ($p=0,005$). Não houve diferenças significativas de desfechos clínicos entre os grupos. **Discussões:** O estudo evidenciou que pacientes com câncer urológico com baixa ingestão proteica apresentaram piora dos resultados em relação a função física, bem como menor força, porém não houve associação entre os desfechos clínicos. Ainda, apresentaram maior risco nutricional quando comparados com o grupo ingestão proteica adequada, reforçando a relevância do acompanhamento e suporte nutricional nessa população. **Conclusão:** Estes dados revelam a necessidade diagnóstico precoce e suporte nutricional adequado a fim de minimizar os desfechos negativos.

Palavras-chave: câncer urológico; sarcopenia; ingestão proteica; estado nutricional; tratamento cirúrgico.

ABSTRACT

BORGES, Mayra Bossa dos Santos. **Low protein intake is associated with impaired physical performance in patients with urological cancer: a cross-sectional study.** 2024. 74p. Qualification (Master's in Health Sciences) – Center for Health Sciences, State University of Londrina, Londrina, 2024

The incidence of urological cancer in Brazil has been a growing concern due to the increase in cases diagnosed in recent years. An important complication associated with this disease is sarcopenia, characterized by low muscle strength, low muscle quantity or quality and low physical performance. This condition has been frequently observed in patients with urological cancer and is associated with reduced quality of life and survival. The objective of this study was to verify the association between muscle mass, strength and physical function, nutritional risk and protein intake in patients with urological cancer. Methods: This is a cross-sectional study, carried out with 32 male patients (age 64.0 ± 12.4), diagnosed with urological cancer (43.7% bladder, 34.3% prostate, 15.6% kidney, 3.2% testicle and 3.2% penis), all with surgical indication, which were divided into two groups according to protein intake: less than 1.2g/kg ($n = 19$) and greater than 1.2g/kg ($n = 13$). Protein intake was assessed through a 24-hour recall and analyzed using the Diet Box® program. The groups were separated considering the recommendation of a minimum protein intake of 1.2g/kg for people undergoing cancer treatment in accordance with the Braspen guideline (2019). To determine strength, the sit-stand test was used, to check appendicular muscle mass, bioelectrical impedance was used, and for muscle function, the Short Physical Performance Battery-SPPB test was used. Results: The data demonstrated that the group with low protein intake had worse physical performance assessed by the SPPB (8.26 ± 2.82 versus 10.15 ± 1.81 , $p=0.042$). Furthermore, the univariate analysis revealed that this group is 46% more likely to develop low physical function when compared to the group with recommended protein intake ($p=0.04$). Furthermore, 15.8% of patients with low protein intake had low muscle mass, while 62.1% of them had low muscle strength ($p=0.005$). There were no significant differences in clinical outcomes between the groups. Discussions: The study showed that patients with urological cancer with low protein intake showed worse results in relation to physical function, as well as lower strength, but there was no association between clinical outcomes. Furthermore, they presented a higher nutritional risk when compared to the adequate protein intake group, reinforcing the relevance of monitoring and nutritional support in this population. Conclusion: These data reveal the need for early diagnosis and adequate nutritional support in order to minimize negative outcomes.

Key-words: urological cancer; sarcopenia; protein intake; nutritional status; surgical treatment.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	– Sistema proteossomo de degradação muscular.....	29
Figura 2	– Fluxograma de captação dos participantes, de acordo com o Guideline Strobe.....	36

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – Classificação TNM Câncer de bexiga.....	19
QUADRO 2 – Classificação TNM Câncer renal.....	22
QUADRO 3 – Classificação TNM Câncer de próstata.....	24

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Teste e pontos de corte para diagnóstico de cada componente da sarcopenia.....	27
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

RTU - Ressecção Transuretral do Tumor

TC - Tomografia Computadorizada

RM - Ressonância Magnética

TNM - Tumor, Nodos Regionais e Metástases

Ta - carcinoma papilar não invasivo

T1 - tumor com invasão subepitelial

TIS - tumor in situ

BCG - Bacillus Calmette –Guerin

CCR - Carcinoma de células renais

SG - Sobrevida global (SG)

ESMO - Sociedade Europeia de Oncologia Médica

EAU - Sociedade Europeia de Urologia

SBU - Sociedade Brasileira de Urologia

PSA - Antígeno Prostático Específico

PR - Prostatectomia radical

RT - Radioterapia

HT - Hormonioterapia

QT - Quimioterapia

GnRH – Hormônio liberador de gonadotrofina

LH - Hormônio luteinizante

FSH - Hormônio folículo estimulante

EWGSOP2 - Grupo Europeu de Trabalho de Sarcopenia em idosos 2

DPOC- Doença pulmonar obstrutiva crônica

CS - Células Satélites

HSL – Lipase hormônio-sensível

HGS – Hand Grip Strength

ATGL - Lipase de triglicerídeos de tecido adiposo

ERO - Espécies reativas de oxigênio

ESPEN – Sociedade Europeia de nutrição clínica e metabolismo

GER - Gasto Energético de Repouso

STROBE – Check list para aprimoramento de estudos observacionais em epidemiologia

TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido

PTN – Proteína

PCR - Proteína C reativa

EORTC – Organização Europeia para pesquisa e tratamento do câncer

IMC - Índice de massa corporal

PU - Peso usual

%PP- % perda de peso

CB - Circunferência do braço

DCT – Dobra cutânea tricipital

CP - Circunferência da panturrilha

BIA – Bioimpedância elétrica

FPP - Força de preensão palmar

SPPB – Testes físicos rápidos para verificar performance

ASG-PPP – Avaliação subjetiva global do próprio paciente

R24H – Recordatório de 24 horas

ASA- Sociedade Americana de Anestesiologia

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	16
1.1	Câncer Urológico.....	17
1.1.1	Câncer de Bexiga.....	17
1.1.2	Câncer Renal.....	21
1.1.3	Câncer de Próstata.....	23
1.1.4	Sarcopenia.....	27
1.1.5	Sarcopenia no Câncer Urológico.....	30
1.1.6	Consumo Alimentar e sua possível relação com a sarcopenia em pacientes oncológicos.....	31
2	OBJETIVOS.....	34
2.1	Objetivos Específicos.....	34
3	HIPÓTESE.....	34
4	MÉTODOS.....	35
4.1	Delineamento.....	35
4.2	Local do estudo.....	35
4.3	População do estudo.....	35
4.4	Amostra do estudo.....	35
4.5	Crterios de Seleção.....	35
4.6	Aspectos Éticos.....	35
4.7	Procedimentos e instrumentos de coleta de dados.....	35
4.7.1	Características gerais e desfechos clínicos e de saúde.....	36
4.7.2	Fadiga.....	36
4.7.3	Dimensões corpóreas.....	37
4.7.4	Massa magra apendicular e massa gorda.....	37
4.7.5	Testes físicos e diagnóstico de sarcopenia.....	38
4.7.6	Estado nutricional.....	38
4.7.7	Ingestão proteica.....	39
4.8	Análise Estatística.....	39
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	40
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	59

REFERENCIAS CITADAS NOS ITENS 1 e 3.....	60
ANEXOS.....	69
ANEXO A – Comitê de Ética.....	70

INTRODUÇÃO

O câncer é atualmente a segunda causa de morte na maioria dos países do mundo. O impacto do câncer no mundo, em 2020, baseado nas estimativas Globocan, aponta que ocorreram 19,3 milhões de casos novos de câncer no mundo e deve aumentar nos próximos 50 anos com previsão para 34 milhões de novos diagnósticos até 2070¹. No Brasil, para cada ano do triênio (2023 a 2025) estima-se que ocorrerão 704 mil novos casos. A incidência de câncer urológico no Brasil tem sido uma preocupação crescente devido ao aumento dos casos diagnosticados nos últimos anos. O câncer de próstata é o mais incidente com 72 mil casos seguido pelo câncer de bexiga com 11,3 mil casos², sendo que o sexo masculino já foi descrito como um fator de risco para este último tipo³. Já o câncer renal, câncer de testículo e câncer de pênis apresentam incidências menores, mas geralmente são mais agressivos, ou seja, o primeiro é caracterizado como um dos cânceres urológicos com maior letalidade⁴ e os dois últimos exercem grande impacto psicológico sobre os pacientes^{5,6}.

Uma complicação importante em pacientes oncológicos é a sarcopenia, classificada como secundária, quando está relacionada a outros fatores desencadeantes, como por exemplo a ingestão inadequada de proteínas presentes em distúrbios gastrointestinais de diversas doenças, a maioria crônicas, como é o caso do câncer e inatividade física. Nas diretrizes revisadas, a força muscular vem como principal parâmetro de sarcopenia e é atualmente a medida mais confiável da função muscular, podendo obter uma melhor previsão de resultados adversos quando comparado a massa muscular. É recomendado segundo *European Working Group on Sarcopenia in Old People 2* que o diagnóstico da sarcopenia seja baseado na confirmação de baixa força muscular (critério 1), somado a uma baixa quantidade ou qualidade muscular (critério 2) e baixo desempenho físico (critério 3)^{7,8}.

Também, a sarcopenia é reconhecida como um marcador de vulnerabilidade, fragilidade e desnutrição, sendo que as consequências clínicas para essa condição incluem piora da qualidade de vida, diminuição da resposta ao tratamento, aumento do risco de toxicidade induzida por quimioterapia e redução na sobrevivência ao câncer, levando assim a uma piora do prognóstico⁹.

A prevalência de sarcopenia entre as várias neoplasias é bastante variável, assim como para a mesma neoplasia. Nos pacientes com câncer de bexiga diagnosticados com pré-sarcopenia, ou seja, somente redução de massa muscular, foi reportado um percentual de 60 a 68% e para pacientes com câncer renal um percentual variável de 29 a 68%¹⁰. Em uma meta-análise realizada com 2.264 pacientes diagnosticados com câncer urológico, mostrou que os sarcopênicos no pré-operatório, apresentaram menor tempo de sobrevida. Esses autores relataram que a sarcopenia pode servir como um marcador de prognóstico promissor para os pacientes com câncer urológico, devido ao risco aumentado para morbimortalidade¹¹.

Alguns fatores relacionados à alimentação são determinantes para a perda de massa muscular, sendo que o balanço proteico muscular negativo, ou seja, desequilíbrio entre degradação e síntese proteica muscular, parece ser o principal fator contribuinte. Este balanço negativo ocorre principalmente por redução na ingestão de calorias e fontes proteicas, estimulando processos proteolíticos como a autofagia, responsáveis por elevar as taxas de degradação muscular proteica e diminuir a síntese de proteínas por ativação de mTOR no músculo¹². Ainda, o estado nutricional do paciente oncológico merece atenção especial, visto apresentar grande variação ao longo do tratamento e da doença. A desnutrição ocorre na maioria dos pacientes com câncer, também contribuindo para maior causa de morbimortalidade entre esses indivíduos¹³.

Entender os mecanismos que corroboram para um desfecho negativo no diagnóstico é de fundamental importância para atenuar a evolução da doença, bem como identificar condutas terapêuticas preventivas multiprofissionais para este progresso. Portanto é necessária a realização de mais pesquisas, com o intuito de contribuir para melhor prognóstico dos pacientes e qualidade de vida.

1.1 Câncer urológico

1.1.1 Câncer de Bexiga

Foram estimados cerca de 580 mil casos novos de câncer de bexiga (3%) no mundo entre todos os tipos de câncer. Foi o sexto mais frequente entre homens, com uma estimativa de 440 mil casos novos, correspondendo ao risco estimado de 9,50 casos a cada 100 mil homens. As maiores taxas de incidência de câncer de bexiga deram-se no Sul da Europa e na Europa Ocidental^{14,15}.

O número estimado de casos novos de câncer de bexiga para o Brasil, para cada ano do triênio de 2023 a 2025, é de 11.370 casos, correspondendo a um risco estimado de 5,25 casos a cada 100 mil habitantes, sendo 7.870 casos em homens, correspondendo há um risco estimado de 7,45 casos a cada 100 mil homens².

Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de bexiga ocupa a 12ª posição entre os tipos de câncer mais frequentes, e a Região Sudeste apresenta as maiores taxas de incidência estimadas. Em homens, ocupa a sexta posição na Região Sudeste (9,71 por 100 mil). Nas Regiões Sul (10,43 por 100 mil) e Centro-oeste (6,38 por 100 mil), ocupa a sétima posição. Nas Regiões Nordeste (4,44 por 100 mil) e Norte (2,23 por 100 mil), ocupa a 12ª posição. Nas Regiões Centro-oeste (2,61 por 100 mil) e Nordeste (2,06 por 100 mil), é o 16º na Região Sul (3,50 por 100 mil), ocupa a 17ª posição².

Em termos de mortalidade no Brasil, conforme última atualização, ocorreram, em 2020, 4.595 óbitos por câncer de bexiga (2,17 por 100 mil), sendo 3097 apenas no sexo masculino (2,99 por 100 mil) ^{15,16}.

Os fatores de risco estabelecidos para câncer de bexiga incluem sexo masculino, idade avançada, raça branca, exposição ocupacional a certos produtos químicos, radiação pélvica, uso de medicamentos como ciclofosfamida, infecção/irritação crônica da bexiga, história pessoal ou familiar de câncer de bexiga e tabagismo. Além do consumo excessivo de produtos processados e carne vermelha também que pode aumentar ligeiramente o risco³.

Os sinais e sintomas, em 85% dos casos, incluem hematúria, e outros indícios envolvem disúria e polaciúria. No entanto, frequentemente a suspeita inicial do câncer de bexiga advém de uma imagem suspeita durante o exame de ultrassonografia vesical¹⁷. O diagnóstico baseia-se na cistoscopia e na biopsia do tecido ressecado durante o exame, procedimento denominado Ressecção Transuretral do Tumor (RTU). A ressecção completa de todo o tecido tumoral deve ser realizada quando possível, definindo ainda uma margem de segurança¹⁸.

O tratamento do câncer de bexiga baseia-se nos achados patológicos da biopsia, com atenção à histologia, ao grau e à profundidade de invasão. O estadiamento deve ocorrer de acordo com o sistema TNM (Quadro 1). Uma vez confirmada a histologia, a invasão do músculo e o estadiamento local podem ser realizados mediante outros métodos de imagem, como Tomografia Computadorizada (TC) ou Ressonância Magnética (RM). A TC pode verificar a existência de invasão muscular e eventual metástase para órgãos circunvizinhos e linfonodos regionais¹⁹.

QUADRO 1 – Classificação TNM Câncer de bexiga

T - Tumor primário
TX - O tumor primário não pode ser avaliado
T0 - Não há evidência de tumor primário
T1 - Tumor não palpável e não visível por imagem
Ta - Carcinoma papilífero não invasivo
Tis - Carcinoma <i>in situ</i> : “tumor plano”.
T1 - Tumor que invade o tecido conjuntivo subepitelial.
T2 - Tumor que invade músculo
T2a – Tumor que invade a musculatura superficial (metade interna)
T2b – Tumor que invade a musculatura profunda (metade externa)

T3 – Tumor que invade tecido perivesical
T3a – microscopicamente
T3b – macroscopicamente (massa extravesical)
T4 – Tumor que invade qualquer uma das seguintes estruturas: próstata, útero,vagina, parede pélvica ou parede abdominal
T4a – Tumor que invade próstata, útero ou vagina
T4b – Tumor que invade parede pélvica ou parede abdominal
N - Linfonodos regionais
NX – Os lifonodos regionais não podem ser avaliados
N0 – Ausência de metástase em linfonodo regional
N1 – Metástase, em um único linfonodo, com 2 cm ou menos em sua maior dimensão.
N2 – Metástase, em um único linfonodo, com mais de 2 cm e até 5cm em sua maior dimensão, ou em múltiplos linfonodos, nenhum com mais de 5 cm em sua maior dimensão.
N3 – Metástase em linfonodo com mais de 5 cm em sua maior dimensão.
M - Metástases a distância
MX - A presença de metástase a distância não pode ser avaliada
M0 - Ausência de metástase a distância
M1- Metástase a distância

Fonte: American Joint Committee on Cancer (AJCC) ¹⁹

Os tumores de bexiga podem ser classificados em carcinoma urotelial ou de células de transição, representando 70%-80% dos casos; em carcinoma de células escamosas, sendo equivalente a 10%-15% dos casos; ou em adenocarcinoma, correspondendo a 10%-15% dos casos. De acordo com o padrão de crescimento e com a característica da profundidade de invasão, o câncer de bexiga é classificado em Ta (carcinoma papilar não invasivo), T1 (tumor com invasão subepitelial) e TIS (tumor in situ)¹⁷.

Tumores Ta não penetram a membrana basal, permanecendo apenas ao urotélio. São lesões de baixo grau que, após muitas recorrências, possuem potencial para se tornarem músculos invasivos. Os tumores TIS são severas displasias celulares que são muitas vezes encontrados em associação com a doença músculo invasiva. Regiões na mucosa adjacente aos tumores Ta ou T1 têm grau elevado para risco de progressão para doença invasiva. Já os tumores T1 são cânceres invasivos e com extensão para a lâmina própria, mas sem envolvimento da muscular própria. A maioria dos tumores T1 são de alto grau e,

aproximadamente, metade se associa ao TIS. As taxas de recorrência de tumores T1 são de 50% para um ano, 70%-80% para 3 anos e 90% para 5 anos. Além disso, 20%-25% evoluem para a doença músculo invasiva¹⁸.

Na fase precoce, o tratamento envolve um procedimento chamado RTU (ressecção transuretral) que é um exame cirúrgico com uso de anestésico. É constituído por uma raspagem interna da bexiga para retirar o tumor através do uso de uma câmera e de alça elétrica para identificar onde contém uma lesão e retirar para a patologia. Este procedimento é indicado quando há tumores pequenos e únicos e deve retornar para uma “revisão” a cada três meses²⁰.

Para maiores tumores é necessário realizar a imunoterapia. Neste caso, há uma associação com BCG (Bacillus Calmette –Guerin), a bactéria da Tuberculose, é a terapia mais eficaz/recomendada, pois é fundamental para o combate do tumor da bexiga. O líquido do bacilo de Koch é inserido dentro da bexiga através de um cateter. A partir deste momento, as células cancerígenas em crescimento serão afetadas/destruídas. A associação com BCG promove uma resposta inflamatória na mucosa (irrita e promove a descamação da mesma) e evita a progressão dos próximos tumores para a profundidade da bexiga (camada muscular). Este tratamento é feito durante várias sessões²¹.

Quando a patologia é diagnosticada na fase 2, ou seja, quando a camada muscular da bexiga é atingida e não responde ao tratamento da imunoterapia e as células dão origem a metástases, a quimioterapia (QT) é utilizada antes da Cistectomia, com uso de duas ou três drogas por via venosa no período de doze semanas. Esses medicamentos devem ter acompanhamento por um especialista, sendo utilizados com frequência a Mitomicina, Gencitabina, Valrubicina, entre outros. Uma vantagem da quimioterapia intravesical é que esses medicamentos são de ação local, evitando assim grandes efeitos colaterais²².

A radioterapia (RT) visa a cura ou proporciona uma melhor sobrevida ao paciente, quando não há condições de cura. Com altas doses, a radiação ionizante danifica o DNA das células, pode provocar a morte ou reduzir o crescimento de células cancerígenas²³.

Já a cistectomia no tratamento do câncer de bexiga pode ocorrer de forma parcial ou radical. A cistectomia parcial pode ser feita em casos excepcionais, como a invasão muscular em uma limitada área, e essa deve sempre ser acompanhada de linfadenectomia uni ou bilateral. Suas indicações se restringem a tumor único, ausência de carcinoma *in situ*, não recidivados e em local passível de ressecção. Os resultados são semelhantes aos da cistectomia radical, com a vantagem da preservação da bexiga²⁴.

Em contrapartida, a radical permanece como a opção de escolha para tumor de bexiga com invasão de extensa camada muscular, ou em casos de TIS ou T1 de alto grau falhando com BCG²⁵. De forma associada faz-se a linfadenectomia pélvicobilateral combinada com cistoprostatovesiculectomia no homem. O objetivo é realizar uma ampla ressecção,

incluindo toda a gordura perivesical e os tecidos adjacentes, para obter margens cirúrgicas negativas²⁶.

A quimioterapia tem um importante papel como adjuvante e neoadjuvante no câncer de bexiga de alto grau. O carcinoma urotelial de bexiga apresenta alta taxa de resposta a vários esquemas de quimioterapia combinada, tendo por base a cisplatina. Na adjuvância, a administração de quimioterapia ocorre após a cistectomiaradical em pacientes de alto risco (T2-T4) para tratamento de possíveis micrometástases, com diminuição de recorrência tumoral e consequente aumento da sobrevida²⁷.

1.1.2 Câncer Renal

Estimou-se que o câncer renal tenha sido responsável por 2,2% dos novos casos de neoplasias malignas no adulto no mundo no ano de 2018. No Brasil, o câncer renal, representa de 2 a 3% dos casos de câncer em adultos, com risco estimado de 7 a 10 casos para cada 100 mil habitantes². Já a taxa bruta de mortalidade foi de 1,9%, caracterizando um dos cânceres urológicos com maior letalidade²⁸.

Devido ao alto grau de incerteza que acompanha a projeção de pequenos números, não se recomenda estimar o número de casos de câncer de baixa incidência, como o câncer renal. Assim, por demanda específica, em 2018, o Instituto Nacional de Câncer, do Ministério da Saúde, estimou, em todo Brasil, 6.270 casos de câncer de rim, sendo 3.760 entre homens²⁹.

A maioria dos tumores primários de rim tem origem no parênquima renal, sendo o carcinoma de células renais (CCR) o subtipo tumoral de maior prevalência, representando quase 90% dos casos, é muito raro em indivíduos com menos de 40 anos e tem seu pico de incidência entre os 60 e 70 anos. A razão de casos entre homens e mulheres é 1,5:1. Homens são mais acometidos devido a fatores de risco bem estabelecidos, como tabagismo, hipertensão, obesidade³⁰. Em relação a fatores genéticos, parentes de primeiro grau que são diagnosticados com CCR podem apresentar até 4 vezes risco de desenvolver câncer renal³¹.

A maioria dos casos é diagnosticada incidentalmente, pelo uso frequente de exames de imagens indicados para uma variedade de sintomas ou doenças não relacionadas ao câncer. Os tumores renais diagnosticados de forma repentina perfazem em torno de 75% dos casos e se associam a melhor prognóstico. A tríade clássica de dor em flanco, hematuria e massa abdominal palpável é rara (6% a 10% dos casos) e está correlacionada a tipo histopatológico neoplásico agressivo e a doença avançada³².

Alguns pacientes com CCR apresentam manifestações de doença metastática³³. Os pulmões são o sítio mais comum de metástases em pacientes com CCR, as quais ocorrem em estágios mais tardios e indicam pior prognóstico³³. Cerca de 35% a 40% dos pacientes

com CCR metastático apresentam metástases ósseas. A metástase óssea (lesões osteoblásticas e mistas) pode causar dor, fratura patológica, compressão da medula espinhal, hipercalcemia e outros eventos relacionados ao esqueleto, que podem afetar significativamente a qualidade de vida dos pacientes. Metástases hepáticas também são comuns em casos de CCR e têm piores resultados de sobrevida em comparação com pacientes com metástases em outros órgãos³⁴.

A atual classificação de tumores malignos da UICC 2009 - TNM (Tumor Linfonodo Metástase) é a recomendação para o estadiamento do CCR, conforme quadro 2.

QUADRO 2 – Classificação TNM câncer renal

T - Tumor primário
TX - O tumor primário não pode ser avaliado
T0 - Não há evidência de tumor primário
T1 - Tumor até 1 cm limitado ao rim
T2 - Tumor até 7 cm limitado ao rim
T3 – Tumor estende-se para os grandes vasos e invade a supra-renal ou os tecidos perinefréticos, mas não além da gerota.
T3a - Tumor invade a supra-renal ou os tecidos perinefréticos, mas não além da gerota.
T3b - Tumor invade macroscopicamente a veia renal ou a veia cava inferior
T4 – Tumor que invade tecidos além da gerota
N - Linfonodos regionais
NX – Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0 – Não há metástases para linfonodos regionais
N1 – Metástase em um único linfonodo de até 2 cm
N2 – Metástase, em um único linfonodo maior de 2 cm, menor que 5 cm, ou múltiplos nodos, nenhum maior que 5 cm.
N3 – Metástase em um linfonodo maior que 5 cm
M - Metástases a distância
MX - Metástase não pode ser avaliada
M0 - Ausência de metástase
M1- Metástase a distância

Fonte: American Joint Committee on Cancer (AJCC)³⁵

Apesar da escassez de ensaios clínicos e da heterogeneidade dos estudos, a nefrectomia parcial coloca-se como tratamento preferencial no tratamento da doença

localizada, apresentando aparentemente benefício desta técnica em termos de sobrevida global (SG), sobrevida específica (sem morte pelo CCR) e preservação da função renal³⁶.

A nefrectomia radical é indicada para pacientes com CCR localizado, nos quais não é possível uma cirurgia parcial, devido ao crescimento tumoral, ou tumor localmente avançado, localização desfavorável do tumor, ou quando o estado clínico geral do paciente estiver significativamente deteriorado. A ressecção completa do CCR primário, seja por via aberta, seja laparoscópica, apresenta uma razoável chance de cura^{37,38}.

Até cerca de 30% dos pacientes podem apresentar-se com doença disseminada na ocasião do diagnóstico do tumor, levando a um pior prognóstico. Nos casos de metástases solitárias ou de múltiplas metástases, acessíveis à remoção cirúrgica, os pacientes são candidatos à nefrectomia radical e à remoção da(s) metástase(s). A nefrectomia radical é uma medida paliativa eficaz em pacientes com hematúria, dor ou síndromes paraneoplásicas^{37,38}.

1.1.3 Câncer de Próstata

Baseado nas estimativas do Globocan, ocorreram 1,4 milhão de novos casos de câncer de próstata (7,3%) no mundo¹. O número estimado de casos novos de câncer de próstata no Brasil, para o triênio de 2023 a 2025, é de 71.730, correspondendo a um risco estimado de 67,86 casos novos a cada 100 mil homens. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de próstata ocupa a segunda posição entre os tipos mais frequentes de câncer. Entre os homens, é o câncer mais incidente no país e em todas as Regiões, com risco estimado de 77,89 casos a cada 100 mil homens na Região Sudeste; 73,28 casos a cada 100 mil na Região Nordeste; 61,60 casos a cada 100 mil na Região Centro-oeste; 57,23 casos a cada 100 mil na Região Sul; e 28,40 casos a cada 100 mil na Região Norte².

Embora a etiologia definitiva dessa neoplasia ainda esteja indefinida, fatores genéticos, idade, raça, exposição ao cádmio e radiação têm sido relacionadas ao desenvolvimento dessas lesões. Além desses, parece que a atividade hormonal é o fator de maior associação com o adenocarcinoma de próstata^{39,40}.

Quando há sintomatologia, os sintomas mais comuns são a disfunção miccional, hematúria e hemospermia. A dor óssea, fraturas ósseas patológicas, edema de membros inferiores e da genitália externa, anemia e emagrecimento, são manifestações decorrentes do comprometimento metastático⁴⁰.

O rastreamento populacional para o câncer de próstata baseado no antígeno prostático-específico (PSA) tem sido discutido na comunidade científica, o qual tem redução de mortalidade comprovada, porém com diagnóstico e tratamento excessivo. Dessa forma, importantes entidades científicas recomendam não realizar o rastreamento, por exemplo, a Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO), que registrou esta orientação no *guideline*

de 2016. Também a Sociedade Europeia de Urologia (EAU) e a Sociedade Brasileira de Urologia (SBU) preconizam a detecção precoce baseada em uma estratégia risco-orientada e individualizada⁴¹.

No que se refere ao diagnóstico da doença, ainda que o toque retal seja desconfortável, trata-se de uma importante ferramenta diagnóstica. Cerca de 80% dos tumores localizados na zona periférica da glândula prostática podem ser detectados pelo toque⁴². Um exame de toque anormal ou uma medida sérica de PSA (Antígeno Prostático Específico) elevada é sugestivo de neoplasia, mas o diagnóstico definitivo depende da verificação histopatológica do adenocarcinoma presente na biopsia. O método de biopsia prostática guiada por ultrassom transretal tem sido o padrão. Nessa, são coletados em média de dez a doze fragmentos prostáticos que serão enviados para análise histopatológica. O resultado histopatológico identificará o grau de displasia e o percentual de comprometimento das amostras, o que auxiliará no estadiamento⁴³.

Posteriormente à constatação histopatológica, inicia-se o estadiamento tumoral, que segue o sistema TNM (Quadro 3). O estágio clínico T refere-se ao tamanho do tumor primário, que deve ser avaliado pelo toque retal ou exame de ressonância magnética (RM) quando disponível, o qual proporciona um estadiamento T mais preciso. O N diz respeito ao comprometimento dos linfonodos regionais pela neoplasia. Essa avaliação em pacientes com câncer de próstata só ocorre quando o resultado pode influenciar diretamente as decisões de tratamento ou naqueles que apresentam alto risco para metástase nodal. No M, é possível avaliar presença de metástase tumoral a distância⁴⁴.

QUADRO 3 – Classificação TNM Câncer de próstata

Tumor primário(T)
pTX - Lesão primária não classificada
pT0 - Sem evidência de tumor
T1 - Tumor não palpável e não visível por imagem
-T1a: tumor incidental em 5% ou menos do tecido ressecado
-T1b: tumor incidental em mais de 5% do tecido ressecado
-T1c: tumor descoberto em biopsia por agulha
T2 - Tumor limitado à próstata
- T2a: tumor envolve um lobo
- T2b: tumor envolve mais da metade de um lobo
- T2c: tumor envolve os dois lobos

T3 - Tumor com extensão
- T3a: extensão extracapsular uni ou bilateral
- T3b: invasão de vesícula seminal
T4 - tumor fixo ou com invasão de estrutura adjacente: bexiga, reto, parede pélvica, músculos elevadores;
Linfonodos regionais (N)
NX - Linfonodos não avaliados
N0 - Linfonodos não acometidos
N1 - Metástase linfonodal regional
Metástases a distância (M):
- MX A presença de metástase a distância não pode ser avaliada
- M0 Ausência de metástase a distância
- M1 Metástase a distância
*M1a Linfonodo(s) não regional(ais)
*M1b Osso(s)
*M1c Outra(s) localização(ões)

Fonte: American Joint Committee on Cancer (AJCC)⁴⁵

As principais modalidades de tratamento para doença localizada incluem prostatectomia radical (PR), radioterapia (RT), braquiterapia, vigilância ativa, hormonioterapia (HT) e quimioterapia (QT), sendo esta última utilizada somente no cenário metastático^{45,46}.

A cirurgia de PR apresenta como vantagem a capacidade de erradicar, de maneira imediata, populações de células tumorais, mesmo as radiorresistentes. Atualmente, a PR é o único tratamento para o câncer de próstata localizado que mostrou benefício na sobrevida quando comparada à conduta conservadora, pois oferece um resultado efetivo e durável^{39,40}.

A RT é um tratamento que utiliza a radiação ionizante com finalidade terapêutica. O objetivo é atingir as células malignas, agindo diretamente no DNA, nas proteínas intracelulares e nos lipídios, para impedir que se multipliquem e a fim de ocasionar morte celular. É realizada basicamente de duas formas: a externa, denominada teleterapia, que utiliza os aceleradores lineares que produzem radiação por meio da aceleração de elétrons, e a braquiterapia, terapia de curta distância, em que uma fonte ionizante encapsulada é utilizada para liberação de radiação a uma distância de poucos centímetros do tumor. Apresenta também alta porcentagem de complicações pós-tratamento na vida dos sobreviventes do câncer de próstata: alterações urinárias com disfunção da bexiga, morbidade intestinal e retal e disfunção erétil⁴⁶.

O câncer de próstata é um tumor hormônio-dependente, sendo que a testosterona é o hormônio masculino que estimula seu crescimento. Como os andrógenos são responsáveis pela iniciação, manutenção e progressão do câncer de próstata, estratégias que bloqueiam a produção ou a ação da testosterona têm sido estabelecidas como condutas terapêuticas em pacientes com esta doença. A HT tem um papel bem definido em indivíduos com doença metastática ou doença localizada de alto risco e que estejam sendo submetidos à RT⁴⁷.

A administração contínua de GnRH (leuprorrelina e goserrelina) inibe a liberação do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio folículo estimulante (FSH) e, portanto, também os níveis de testosterona. Atualmente, esse tem sido o método prevalente de privação androgênica. O tratamento com esses agentes resulta na elevação temporária da LH e FSH endógenas a partir do hipotálamo na primeira e segunda semana de tratamento, com liberação de testosterona dos testículos. Dessa forma, é necessário coadministrar antagonistas do receptor de androgênio periférico (bicalutamida ou flutamida) que se ligam diretamente ao receptor, inibindo competitivamente a ligação da testosterona e da diidrotestosterona. Essa administração combinada ocorre antes e durante as primeiras quatro semanas de terapia, com o intuito de prevenir o crescimento tumoral durante o intervalo de alta dos níveis de testosterona. Ainda que a hormonioterapia apresente resultados terapêuticos satisfatórios, não é isenta de efeitos adversos, sendo os mais comuns: fadiga, perda da libido, diminuição da densidade óssea, alterações musculares, anemia, fogachos e complicações cardiovasculares^{48,49}.

Enquanto nos pacientes de alto risco, a combinação de RT e HT é considerada padrão, nos pacientes classificados como risco intermediário, o conhecimento do real benefício do uso de hormônio por período curto, em torno de seis meses, nesses casos, é limitado e permanece controverso⁴⁹.

Outra opção terapêutica de castração é a cirúrgica com a orquiectomia bilateral. No entanto, ainda que essa conduta apresente o benefício rápido na palição dos sintomas, em geral não é o padrão de escolha devido à sua irreversibilidade e ao potencial sofrimento psicológico que pode acarretar⁵⁰.

No tratamento quimioterápico, são utilizadas drogas que possibilitam atingir células tumorais em diferentes estágios do ciclo celular. A quimioterapia possibilita a destruição de células tumorais, impossibilitando, dessa forma, seu desenvolvimento, entretanto atingem células circunvizinhas saudáveis, conseqüentemente favorecendo o aparecimento dos efeitos colaterais. Os medicamentos que normalmente são utilizados no tratamento quimioterápico do câncer de próstata são docetaxel, cabazitaxel, mitoxantrona, estramustina. O docetaxel e o cabazitaxel são agentes citostáticos que impedem a formação do fuso mitótico durante a mitose^{50,51}.

1.1.4 Sarcopenia

A palavra sarcopenia deriva do grego sarkós (carne) + penía (pobreza, privação). O termo foi empregado pela primeira vez em 1889, por Inwin Rosenberg, para descrever a diminuição da massa muscular relacionada ao envelhecimento. Em 2010, o Grupo Europeu de Trabalho de Sarcopenia (EWGSOP) publicou uma nova definição de sarcopenia, que visava promover avanços na identificação e cuidado de pessoas com sarcopenia, como uma “síndrome caracterizada por perda progressiva e generalizada da massa muscular esquelética e da força, com um risco de desfechos adversos como incapacidade física, pior qualidade de vida e morte”. Portanto, baseado nesta última definição, a sarcopenia estaria presente apenas quando existir uma combinação de perda de massa muscular com perda da função muscular, seja através de perda da força ou do desempenho muscular⁷.

Em 2018, o grupo se reuniu novamente (EWGSOP2), a fim de atualizar a definição de sarcopenia, a partir da nova classificação, o indivíduo pode ser classificado em quatro categorias, levando em conta a presença e gravidade da sarcopenia. Para a determinação da baixa força, massa muscular e função muscular, o EWGSOP2 apresenta ainda a possibilidade de diferentes testes e pontos de corte conforme a tabela 1. Assim, os indivíduos avaliados podem ser classificados como^{7,8}.

a) Sem sarcopenia: quando a força muscular está acima do ponto de corte estabelecido;

b) Sarcopenia provável: quando a força muscular está abaixo, mas a massa muscular está acima do ponto de corte estabelecido;

c) Sarcopenia: quando a força e a massa muscular estiverem abaixo do ponto de corte;

d) Sarcopenia severa: quando além da força e massa muscular, o indivíduo ainda apresenta performance física abaixo do ponto de corte estabelecido.

Tabela 1 – Testes e pontos de corte para diagnóstico de cada componente da sarcopenia

	Homens	Mulheres
Baixa Força Muscular Aperto de mão Sentar e levantar da cadeira	<27kg >15s para 5 repetições	<16kg >15s para 5 repetições
Baixa Massa Muscular MMA IMMA	<20kg <7kg/m ²	<15kg <5,5kg/m ²
Baixa Função Muscular Marcha (4m)	≤0,8m/s	

SPPB	≤ 8 pontos
TUG	≥ 20 segundos
Caminhada (400m)	≥ 6 minutos
Legenda: MMA: Massa muscular apendicular, IMMA: índice de Massa Muscular Apendicular; SPPB: Bateria curta de desempenho físico (Short Physical Performance Battery), TUG (Teste sentar e caminhar cronometrado (Timed Up and Go Test)).	

Fonte: (European Working Group on Sarcopenia in Older People), 2019^{7,9}

A sarcopenia pode ser dividida em duas categorias “primária” e “secundária”, podendo ser útil na prática clínica. A sarcopenia primária acomete principalmente os idosos, não havendo outra causa específica evidente e suas alterações revelam a fragilidade, aumento do número de quedas e fraturas, limitação para atividades diárias, influenciando em desfechos negativos na hospitalização e resultando em risco de morte⁷.

Para a secundária, menciona-se a inatividade física que leva ao acúmulo de gordura visceral com ativação de vias inflamatórias, mediadas pela interleucina-6, atuantes nas mudanças da composição muscular (redução da produção das miocinas a partir da contração muscular) e diminuição da funcionalidade. Podem estar associadas à sarcopenia, as doenças crônicas (obesidade, insuficiência renal crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), diabetes tipo 2, câncer, insuficiência cardíaca congestiva); doenças neurológicas (demência e depressão), fragilidade e desnutrição⁵².

Outro importante fator para a sarcopenia secundária é a associação aos aspectos nutricionais, como ingestão inadequada de energia, macro e micronutrientes, desordens gastrointestinais (má absorção), ou uso de medicações que causam anorexia. Ademais, condições semelhantes à sarcopenia como obesidade sarcopênica, fragilidade e desnutrição compreendem um ciclo para agravar suas consequências adversas⁷.

Essas diversas condições contribuem à perda de massa muscular, pois envolvem distintas cascatas de sinalização intracelular como por exemplo, sistema de proteases lisossomais (catepsinas), de sinalização das calpaínas dependentes de cálcio, de sinalização das caspases e o sistema ubiquitina-proteassoma⁵³.

O sistema de proteases lisossomais possui um papel fundamental na degradação de proteínas de membranas, incluindo receptores, ligantes, canais e transportadores⁵⁴. O sistema calpaína (proteases cisteínas dependentes de Ca^{2+}) atua com o sistema ubiquitina-proteossoma para a degradação de miofibrilas intactas. Esse sistema atua na clivagem de proteínas do sarcômero, que permite a liberação das miofibrilas para serem ubiquitinadas e, consequentemente, degradadas no proteassoma. As caspases também possuem papel na degradação do complexo actina-miosina, sugerindo uma função similar das calpaínas, tornando as mioproteínas disponíveis para a degradação pelo sistema ubiquitina-proteossoma⁵⁵. Além disso, as caspases também estão envolvidas na apoptose de

mionúcleos, as quais podem ser induzidas por alterações na dinâmica do retículo sarcoplasmático, por receptores específicos de apoptose e por alterações na função mitocondrial⁵⁶.

O Sistema Ubiquitina-Proteassoma é a principal via responsável pela degradação extralissossomal de proteínas citosólicas e de proteínas que residem no núcleo e no retículo endoplasmático de células eucarióticas. O processamento rápido e preciso de uma vasta extensão de proteínas permite um controle preciso das funções celulares críticas como o reparo do DNA, a progressão do ciclo celular, desenvolvimento, apoptose, transcrição gênica, transdução de sinal, senescência, resposta imune, metabolismo e controle de qualidade da proteína^{57,58}.

A Ubiquitinação é um processo no qual um ou várias porções de ubiquitina estão covalentemente ligadas a um substrato através de uma cascata enzimática envolvendo uma enzima ativadora de ubiquitina (E1), uma proteína transportadora de ubiquitina (E2), e uma ubiquitina-proteína ligase (E3).⁵⁹ Inicialmente, a E1 é ativada e, em uma reação dependente de energia, transfere, através da E2, a ubiquitina para a E3, que catalisa a ligação da ubiquitina à proteína, marcando-a para ser degradada^{60,61,62} conforme a figura 1.

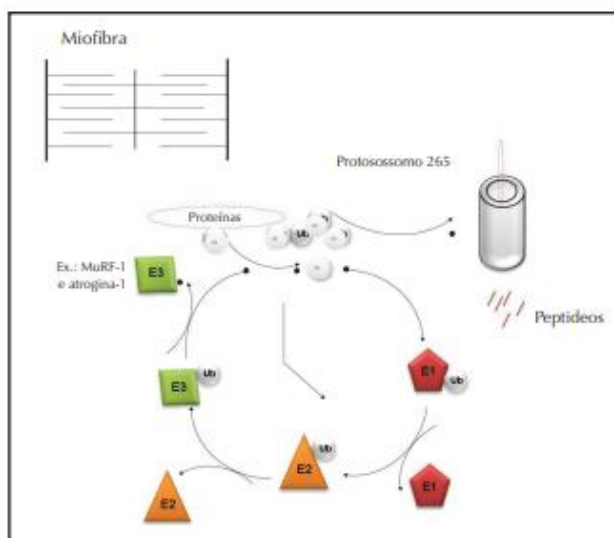


Figura 1 - Sistema proteossomo de degradação muscular⁶⁰

Evidências recentes sugeriram que a regulação transcricional das ligases MAFbx / atrogin-1 e MuRF1 Ub está intrinsecamente ligada ao estado metabólico celular e ao estado inflamatório através de uma via coordenada de eventos de sinalização. A atrofia muscular que ocorre pela superexpressão do sistema ubiquitina-proteossomo parece envolver vias distintas^{61,62}.

Já as células satélites são precursores miogênicos quiescentes que apresentam algumas propriedades de células-tronco e desempenham um papel importante na reparação e crescimento muscular. Podem ser ativadas através de estímulos de crescimento,

remodelamento a lesão muscular⁶³. Na ativação, elas entram no ciclo celular, dividem-se, diferenciam-se em mioblastos e fundem-se para formar miotubos, que então se desenvolvem em uma nova fibra ou se fundem com fibras musculares já existentes para reparar miofibras danificadas e/ou para aumentar a hipertrofia das fibras musculares⁶⁴.

Existe uma aparente contradição entre o aumento de ativação dessas células regenerativas e o resultado final, que é atrofia muscular. Há necessidade de mais estudos para esclarecer se essa ativação de CS, que ocorre provavelmente como uma tentativa de regenerar o músculo atrofado, é insuficiente para compensar a perda proteica ou se o processo de miogênese não se completa devido, por exemplo, à apoptose⁵⁹.

1.1.5 Sarcopenia no câncer urológico

Na oncologia urológica, a proporção de pacientes que apresentam sarcopenia pode diferir muito entre os tipos de câncer e regimes de tratamento, sendo difícil realizar comparação entre os estudos. Nos pacientes com câncer de bexiga diagnosticados com pré-sarcopenia, ou seja, somente redução de massa muscular, foi reportado um percentual de 60 a 68%¹¹, podendo chegar a 81% no câncer de bexiga músculo-invasivo após quimioterapia e cistectomia⁶⁵, 47% no câncer de células renais pós-nefrectomia⁶⁶ e 51,9% em pacientes com câncer de próstata inicial⁶⁷.

As consequências clínicas incluem piora da qualidade de vida, diminuição da resposta ao tratamento, aumento do risco de toxicidade induzida por quimioterapia e redução na sobrevivência ao câncer, levando a uma piora do prognóstico⁶⁸.

Algumas evidências sugerem que a massa tumoral seja responsável por produção de citocinas inflamatórias como fator de necrose tumoral e interleucina-1, que leva à liberação de diversas proteínas miofibrilares relacionadas à sarcopenia, já que, por exemplo, a ativina A age em seu receptor, ativando as SMADs 2/3, inibindo a sinalização de AKT/mTOR e levando à atrofia muscular e ocorre também a ativação da MuRF-1-muscle RING *finger-containing protein* 1 e da proteína MAFbx (atrofina), potencializando perda do músculo esquelético e da velocidade da marcha, e, consequentemente, aumento da fragilidade. Há também redução do apetite devido a moléculas inflamatórias e indução da lipólise através de mediadores lipolíticos por meio da ativação de vias adrenérgicas como a estimulação da proteína quinase A, lipase hormônio-sensível (HSL) e lipase de triglicerídeos de tecido adiposo (ATGL), liberando ácidos graxos livres^{69,70,71}.

Recentes estudos também têm demonstrado que o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) é um fator que contribui para a atrofia muscular e perda de força durante o tratamento do câncer. O estresse oxidativo é resultado do desequilíbrio no *status redox* da célula, devido ao aumento das concentrações de ERO ou à diminuição na

atividade de um ou mais sistemas antioxidantes - ou seja, sob determinadas condições patológicas, a taxa de produção de ERO é maior que a resposta antioxidante, alterando o equilíbrio oxidante-antioxidante⁷¹.

Numerosos agentes quimioterápicos também produzem direta ou indiretamente um estado de estresse oxidativo. Drogas que incluem uma porção quinona em sua estrutura química podem produzir diretamente um estado de estresse oxidativo, pois interagem com o oxigênio molecular e se submetem a ciclagem redox, levando à geração de ERO. Outros agentes quimioterápicos podem indiretamente produzir um estado de estresse oxidativo, diminuindo os níveis de antioxidantes e incapacitando as defesas celulares contra o aumento de oxidantes⁷².

Os tratamentos sejam quimioterápico, cirúrgico e/ou radioterápico apresentam inúmeros efeitos colaterais, resultando em baixa ingestão alimentar e consequente piora do estado nutricional, elevando assim os índices de morbimortalidade⁷³.

Estudos como o de Fukushima et al⁷⁴ mostraram que a sarcopenia estava associada a pior sobrevida global em pacientes com câncer das células renais (CCR) metastático. A sobrevida global em 3 anos para pacientes sem sarcopenia foi de 73%, em comparação com 31% para pacientes com sarcopenia [$p < 0,001$]. Psutka et al⁷⁵ descobriram que a sarcopenia estava associada a resultados inferiores em pacientes com CCR localizado submetidos a nefrectomia radical. Pacientes com sarcopenia tiveram uma sobrevida específica do câncer em 5 anos de 79%, em comparação com 85% para pacientes sem sarcopenia, ($p = 0,05$).

Estudos incorporando 771 pacientes avaliaram a diferença de sobrevida global entre pacientes CCR com ou sem sarcopenia. Cerca de metade dos pacientes (47%) apresentava sarcopenia, e estes apresentaram uma pior sobrevida global em comparação com aqueles sem sarcopenia, o HR agrupado foi de 1,76 (IC 95%, 1,35-2,31; $P < 0,001$)⁷⁶.

Miyake et al⁷⁷ relataram que a perda de 10% no volume do músculo psoas tanto antes quanto após a cirurgia de cistectomia radical, é um preditor independente para menor sobrevida global.

Recentemente, um estudo retrospectivo multicêntrico da Alemanha demonstrou que a sarcopenia é um preditor independente tanto para pior sobrevivência específica de câncer quanto para sobrevida global em 500 pacientes com câncer de bexiga submetidos a uma cistectomia radical⁷⁸.

1.1.6 Consumo alimentar e sua possível relação com a sarcopenia em pacientes oncológicos.

A desnutrição e desordens metabólicas, muitas vezes presentes em pacientes com câncer, podem impactar negativamente na evolução do próprio tratamento da doença

(cirurgia, radioterapia e terapias farmacológicas). O déficit do estado nutricional está associado à diminuição da resposta ao tratamento oncológico e da qualidade de vida do paciente. O desenvolvimento e o grau da desnutrição estão relacionados com diversos fatores, tais como, idade do paciente, tipo de câncer, estágio da doença e tipo de tratamento⁷⁹.

A Ingestão nutricional inadequada é frequentemente observada e está associada à perda de peso, por vezes grave. Muitos fatores contribuem para prejudicar a ingestão de alimentos, aumentar as necessidades energéticas e proteicas, diminuir os estímulos anabólicos, como a atividade física, e alterar o metabolismo em diferentes órgãos ou tecidos⁸⁰.

A necessidade de intervenção nutricional antes, durante e após o tratamento acaba sendo indispensável quando se trata da recuperação do estado nutricional de pacientes oncológicos, pois é de extrema importância uma oferta calórica ideal e individualizada, assim como à ingestão de nutrientes e líquidos para a sua evolução clínica⁸¹. Além disso, a relação do indivíduo com o alimento pode mudar durante o tratamento oncológico, preparações antes apetitosas podem se tornar desagradáveis ou provocar mal-estar⁸².

É um desafio determinar as necessidades energéticas de pacientes com câncer. A diretriz da BRASPEN para paciente com câncer não diferencia o cálculo da necessidade calórica para pacientes submetidos à cirurgia, radio e/ou quimioterapia a partir de fórmulas preditivas, uma vez que existem poucos e inconsistentes dados sobre os efeitos do tratamento sobre o câncer no Gasto Energético de Repouso (GER). Para o cálculo da oferta energética, deve ser considerado o valor semelhante a indivíduos saudáveis, entre 25 a 30 kcal/kg/dia⁸³.

Os níveis de energia são necessários para evitar perda de peso, manter massa muscular e estimular a síntese proteica, suprimindo assim a degradação proteica. A estimativa imprecisa das necessidades energéticas impacta diretamente nas prescrições dietéticas e, conseqüentemente, na capacidade de otimizar o estado nutricional do paciente. Pacientes com baixa massa muscular e obesidade, ou seja, obesidade sarcopênica, representam um desafio adicional, pois esses indivíduos podem se beneficiar de uma dieta calórica controlada e com alto teor proteico. No entanto, sem uma compreensão completa do gasto energético total, as intervenções nutricionais baseiam-se na estimativa do peso corporal, o que pode exacerbar a perda de massa muscular ou aumentar a massa gorda⁸⁴.

Ainda a hipótese de que o aumento do gasto energético leva à perda de peso experimentada por pacientes com câncer tem sido apoiada na literatura. No entanto, outros estudos mostraram que o efeito do câncer no gasto energético é variável e complexo, ou seja, os pacientes com câncer podem estar em estado fisiologicamente hipermetabólico, hipometabólico ou eumetabólico. O estado particular de um paciente individual não é totalmente explicado pelas diferenças no tipo de tumor, estado nutricional ou duração da doença. No entanto, o tipo de tumor foi considerado mais preditivo. Os cânceres gástricos,

pancreáticos e biliares são tipicamente mais hipermetabólicos do que os outros tipos, como é o caso dos cânceres urológicos⁸⁵.

Já a necessidade proteica dietética é individualizada e seu aporte se faz necessário para manter ou recuperar a massa magra. A oferta de proteína busca compensar sua perda associada com condições inflamatórias e catabólicas devidos a doenças agudas e crônicas como o câncer. Déficit no suprimento de proteína em relação às necessidades proteicas pode acarretar em perda de muscular. Como resultado, o paciente com câncer pode apresentar maior risco de diminuição da imunidade, quedas e fraturas, incapacidade física e aumento de morbimortalidade^{83,86}.

A ingestão proteica recomendada para o paciente com câncer varia entre 1g/kg/dia a 2,0g/kg/dia, principalmente quando houver inflamação sistêmica. As recomendações baseadas em evidências para indivíduos idosos com doenças agudas ou crônicas exigem oferta proteica maior na dieta, ou seja, 1,2 a 1,5g/kg/dia. Em indivíduos com função renal normal, a ingestão de proteínas em doses até acima de 2g/kg/d é segura⁸³.

No estudo de Ishikawa et al.⁸⁷, foi encontrado resultados positivos ao utilizar suplementação de aminoácidos durante o ciclo de radioquimioterapia, durante 4 semanas. Ainda que o estudo avaliasse a progressão da sarcopenia de maneira secundária, notou-se um aumento significativo da massa magra no grupo intervenção (P=0,07). Semelhante a Mazzuca et al.⁸⁸, que, ao empregar Whey Protein em sua pesquisa, concluiu que dos 84% dos pacientes com sarcopenia no grupo intervenção no início do processo, restaram 54% na avaliação final. Enquanto no grupo placebo as taxas são de 83% no início para 77% ao final. A maioria dos estudos que investigam a ingestão de proteínas e aminoácidos centraram-se em parâmetros metabólicos, como a síntese proteica, e poucos examinaram alterações na composição corporal em relação ao consumo de proteínas e parâmetros clínicos⁸⁹.

A oferta adequada de nutrientes, apesar de não conseguir reverter a proteólise, a gliconeogênese e a lipólise associadas ao estresse, pode reduzir as consequências do catabolismo exacerbado e melhorar a evolução clínica⁹⁰.

2 OBJETIVOS

2. 1 OBJETIVO GERAL

Verificar a associação entre baixa massa muscular, força e função física, risco nutricional e consumo proteico em pacientes com câncer urológico.

2. 2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar a prevalência de baixa massa, força e função física nos pacientes com câncer urológico;
- Verificar a associação entre o consumo proteico, a ocorrência de baixa massa, força e função física e o desfecho clínicos e de saúde;
- Determinar o impacto da baixa massa, força e função física sobre desfechos clínicos e de saúde pós-operatórios.

3. HIPÓTESE

Pacientes com câncer urológico que apresentam ingestão de proteínas abaixo do recomendado e risco nutricional comprometido estão mais susceptíveis a apresentarem baixa massa, força e função física e piores desfechos clínicos pós-operatório.

4. MÉTODOS

4.1 Delineamento

Este foi um estudo observacional, transversal prospectivo, realizado segundo as recomendações do *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE), com coleta de dados do período de novembro de 2022 a novembro de 2023.

4.2 Local do estudo

O estudo foi realizado no Hospital do Câncer de Londrina, um hospital filantrópico terciário, de grande porte, que realiza mais de 800 mil atendimentos anualmente.

4.3 População do estudo

Pacientes adultos com diagnóstico de câncer urológico do ambulatório de urologia do Hospital do Câncer de Londrina.

4.4 Amostra do estudo

Amostragem de conveniência dos pacientes admitidos no ambulatório de urologia de forma consecutiva no período do estudo.

4.5 Critérios de Seleção

- Inclusão: pacientes do sexo masculino acima de 18 anos, com diagnóstico de câncer urológico que compareceram ao ambulatório e apresentaram indicação cirúrgica.
- Exclusão: pacientes com dificuldades em responder aos questionários sem acompanhante ou com qualquer disfunção física severa que impedisse a realização dos testes.

4.6 Aspectos Éticos

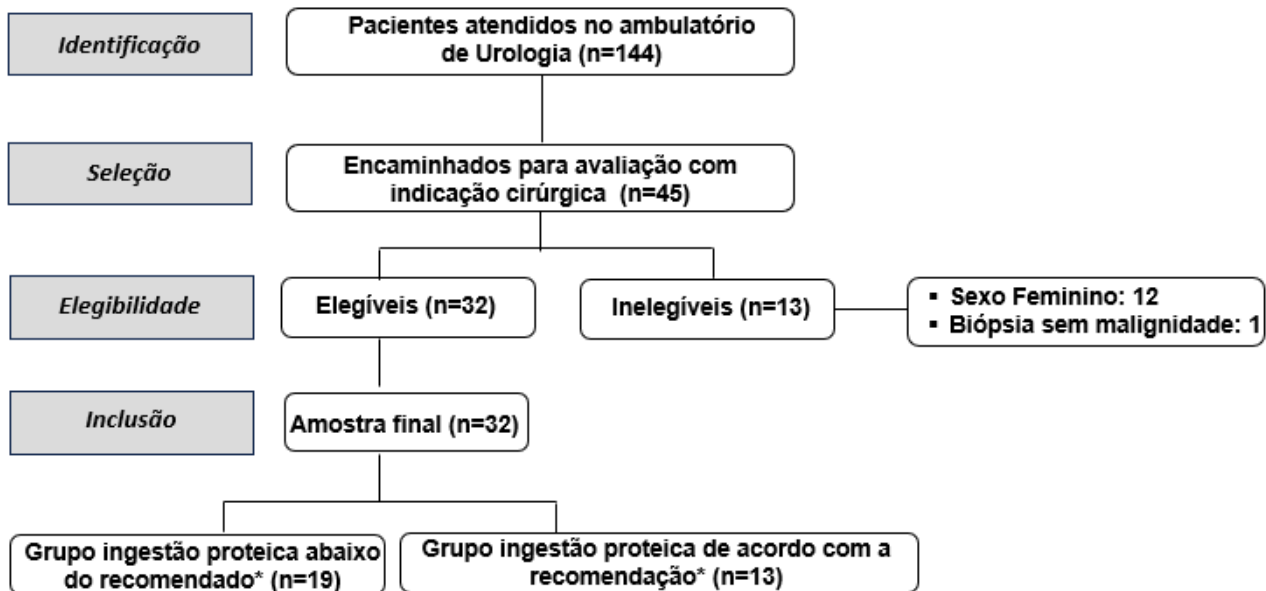
O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UEL, sob parecer de aprovação nº 5.618.904 e CAAE 60614422.0.0000.5231 de 01 de setembro de 2022 (Anexo A).

4.7 Procedimentos e instrumentos de coleta de dados

O atendimento ambulatorial dos pacientes urológicos ocorreu 1x na semana durante todo o período do estudo. A triagem era realizada pelo médico especialista, usando como princípio a indicação cirúrgica. O médico era responsável por verificar se os pacientes eram elegíveis para a avaliação conforme critérios de inclusão. Os pacientes foram então encaminhados para a equipe que realizaram uma nova triagem, verificando se o paciente havia condições físicas para aplicação dos testes conforme os critérios de exclusão apresentados.

A coleta de dados foi realizada por nutricionistas e profissionais de educação física da equipe do laboratório de bioquímica e fisiologia do exercício, devidamente treinados. Os pacientes receberam informações sobre o projeto, explicação sobre as avaliações e tempo estimado para realização dos procedimentos. Aqueles que demonstraram interesse em participar do estudo,

assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Passaram por atendimento no ambulatório de urologia 144 pacientes, sendo 45 com indicação cirúrgica. De acordo com os critérios de inclusão, 32 pacientes foram elegíveis para o estudo, sendo esses, divididos *a posteriori* em 2 grupos de acordo com a sua ingestão proteica habitual: ingestão proteica abaixo do recomendado (n=19) e grupo de ingestão proteica de acordo com o recomendado (n=13) conforme a figura 2 abaixo.



*Recomendação proteica: 1,2g/kg de peso

Figura 2. Fluxograma de captura dos participantes, de acordo com o Guideline Strobe.

4.7.1 Características gerais e desfechos clínicos e de saúde.

Foi aplicado um questionário para caracterização incluindo dados referente a idade, raça, escolaridade; e variáveis clínicas como patologias pré-existentes, medicações e hábitos como tabagismo e etilismo. Foi verificado através do prontuário eletrônico o diagnóstico oncológico, estadiamento do câncer (TNM), tratamento prescrito, classificação Sociedade Americana de Anestesiologistas (ASA) (I – paciente saudável, II-paciente com doença sistêmica leve, III- paciente com doença sistêmica grave), Performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-ferramenta utilizada para avaliar o impacto da doença oncológica sobre a capacidade funcional do indivíduo, R-status (tumor residual), tamanho do tumor, retirada de linfonodos, tempo de cirurgia, tempo de internação e desfecho clínico (complicações, transfusões, retorno ao pronto socorro em 30 dias, óbito). Foram coletadas as informações referentes aos exames laboratoriais disponíveis no prontuário eletrônico: hemoglobina, proteína C reativa (PCR) e creatinina.

4.7.2 Fadiga

A fadiga foi avaliada através do questionário *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-FA12* e apresenta 12 perguntas divididas em 3 dimensões

(física, psicológica e cognitiva) para identificação de sintomas ou problemas referentes a última semana.

4.7.3 Dimensões corpóreas

Os dados antropométricos foram obtidos por peso corporal (kg) e altura (cm). Para verificar o peso dos pacientes, foi utilizada uma balança digital portátil (150kg), sendo pesado sem sapatos. A altura foi aferida por um estadiômetro digital ultrassônico, com o paciente em posição ereta. A partir dessas medidas, calculou-se o índice de massa corporal (IMC) - relação entre a massa corporal total (kg) e a estatura ao quadrado (m²). Os pontos de corte adotados para pacientes <60 anos foram propostos pela Organização Mundial de Saúde (OMS)⁹¹, já para pacientes ≥ 60 anos, foi utilizada a classificação da Organização Panamericana de Saúde (OPAS)⁹².

Para avaliação do percentual de perda de peso (%PP) foi utilizada a fórmula ($\%PP = (\text{Peso habitual} - \text{Peso atual} / \text{Peso habitual}) * 100$). Através desses dados, foi calculado o percentual de perda de peso de 1 mês e 6 meses. Os valores de referência utilizados foram de Blackburn et al⁹³.

Foi aferida a circunferência do braço (CB) utilizando fita métrica no braço não dominante e em um ângulo de 90° graus. A medida foi realizada no ponto médio entre o acrômio e o olécrano. Através da medida da CB e dobra cutânea tricipital (DCT) foi a área muscular do braço (AMB) que forneceram o percentual de massa muscular através de fórmula específica de acordo com percentil por idade e sexo.

A DCT foi aferida com adipômetro no lado posterior do braço não dominante, no mesmo ponto da CB com o braço relaxado ao lado do corpo, com a palma da mão para frente.

Os valores dos percentis utilizado foram os propostos por Frisancho⁹⁴ e Frisancho⁹⁵ para pacientes com até 60 anos de idade. Pacientes com idade superior a 60 anos, foram classificados de acordo com os percentis propostos por Barbosa et al.⁹⁶.

Também foi realizada a circunferência da panturrilha (CP), utilizando a fita métrica, com os pés afastados, na máxima circunferência no plano perpendicular à linha longitudinal da panturrilha, sendo recomendada como marcador muscular para detecção de casos de sarcopenia⁹⁷.

4.7.4 Massa magra apendicular, ângulo de fase e massa gorda

As medidas e pontos de corte para força muscular, massa muscular e função física foram selecionados seguindo a definição e diagnóstico de sarcopenia do *European Working Group on Sarcopenia in Old People 2*. A força de preensão manual foi mensurada por meio de dinamômetro Jamar®. Os pacientes receberam uma explicação visual de como o dinamômetro funciona antes do teste. Ficaram sentados em uma cadeira e o braço ao lado do corpo estava flexionado em um ângulo de 90°. Cada paciente tentou duas tentativas com cada mão e todos os resultados foram registrados. Os valores reportados representam a média de quatro tentativas. Foi considerada força baixa quando os valores de preensão manual ficaram abaixo de 27 kg para homens⁷.

Para medir a Massa Muscular Apendicular (AMM), utilizamos um dispositivo de impedância bioelétrica (Bia Analyzer, fabricado pela Rushford NanoElectroChemistry Co., Rushford, MN, EUA). O procedimento foi realizado com os sujeitos deitados em decúbito dorsal, com pernas e braços afastados, enquanto quatro eletrodos foram colocados no lado direito do corpo. A estimativa da MMA foi calculada utilizando a equação descrita por Kyle et al¹⁰⁰: $MMA = -4,221 + (0,267 \times altura^2 / resistência) + (0,095 \times massa\ corporal) + (1,909 \times sexo) + (-0,012 \times idade) + (0,058 \times reatância)$, sendo considerada como baixa massa muscular abaixo de 20kg⁷.

Também, foi possível obter o ângulo de fase através da impedância elétrica, que tem sido interpretado como indicador da integridade da membrana celular e da distribuição de água entre sistemas intracelular e extracelular. A diminuição da integridade celular, ou morte celular, é indicado por menor ângulo de fase, enquanto membranas celulares intactas são sugeridas por maiores valores de ângulo de fase, considerado um marcador confiável para avaliar o estado nutricional e os resultados clínicos⁹⁸.

Para determinar a massa magra foi utilizada a equação de Kotler⁹⁹ através da equação: $=0,88 [altura\ (cm)^2 / 20,63 \times 1,0 / 37,63] + 0,16 \text{ peso (kg)} + 3,96$. Para a massa gorda (MG), foi utilizada a equação de Kyle et al¹⁰⁰: $MG = \text{Peso} - \text{massa magra}$. Já a % Gordura corporal foi verificada através da equação $= \text{massa gorda} \times 100 / \text{peso}$ ¹⁰¹.

4.7.5 Testes físicos e diagnóstico de baixa massa, força e função física

Para avaliar a função física, foi utilizado o Short Physical Performance Battery (SPPB), que compreende três testes diferentes: 1) Equilíbrio estático: os pacientes foram solicitados a assumir as três seguintes posições, em pé com os pés juntos (lado a lado em pé), em pé com um pé parcialmente à frente (stand semi-tandem) e em pé com um pé à frente (stand tandem). Cada posição deve ser mantida por até 10 segundos. 2) Teste de levantar da cadeira (cinco vezes sentar-levantar): Os pacientes foram instruídos a levantar-se completamente da cadeira o mais rápido possível, cinco vezes seguidas, sem pausa entre as repetições. 3) Teste de velocidade da marcha: Os pacientes foram solicitados a caminhar quatro metros duas vezes, e o tempo mais rápido foi utilizado para calcular a velocidade da marcha (metros por segundo). Com base nos resultados dos três testes, os pacientes foram classificados de acordo com as recomendações do SPPB, recebendo uma pontuação que varia de 0 a 12. Baixa função física foi definida como uma pontuação do SPPB ≤ 8 pontos⁷.

A baixa massa muscular ocorreu quando a AMM foi < 20 kg. A baixa força muscular ocorreu quando o desempenho no teste de levantar da cadeira foi > 15 segundos. A baixa função física ocorreu quando o SPPB foi ≤ 8 pontos ou a velocidade da marcha foi $\leq 0,8$ m/s.

4.7.6 Estado Nutricional

Para avaliação do risco estado nutricional, foi utilizada a ASG-PPP desenvolvida por Ottery¹⁰², porém utilizada na versão traduzida para a língua portuguesa e validada por Gonzalez et

al.¹⁰³ que permite uma rápida avaliação do estado nutricional, identificação de sintomas de impacto nutricional, facilitando a implementação da terapia nutricional adequada¹⁰⁴.

É composta por um questionário de duas partes, onde a primeira parte é respondida pelo próprio paciente, e a segunda parte é preenchido por profissional treinado. O questionário contempla perguntas sobre perda de peso, ingestão alimentar, sintomas, capacidade física e funcional. A segunda parte apresenta condições clínicas, febre e exame físico.

Conforme ASG-PPP, o paciente foi classificado como: A (bem nutrido); B (risco de desnutrição ou desnutrição moderada); ou C (gravemente desnutrido).

4.7.7 Ingestão proteica

A ingestão alimentar foi avaliada a partir de 1 (um) Recordatório de 24 horas (R24H). Os pacientes foram entrevistados por nutricionistas para verificar os alimentos consumidos no dia anterior a avaliação. Porém, quando o paciente relatava uma ingesta alimentar atípica a sua rotina, foi considerado outro dia mais próximo para coletar dados acurados e confiáveis de consumo alimentar. Foi utilizado um manual fotográfico com as medidas caseiras para auxiliar no relato do paciente.

Os dados foram inseridos no programa Diet Box®. Para determinar todas as recomendações referente ao consumo alimentar, foi utilizada a Diretriz BRASPEN de terapia nutricional no paciente com câncer (2019)⁸³. Para valor energético foi utilizado a oferta de 25-30kcal/kg/dia e proteína 1,2g/kg de peso, conforme as recomendações para pacientes adulto e idoso com câncer, em tratamento antineoplásico. A recomendação para Carboidratos foi de 45-65% e lipídeos de 25-35% com base nas recomendações oficiais IDRs - Ingestão Dietética de Referência¹⁰⁵ seguindo ainda a diretriz da BRASPEN.

4.8 Análise Estatística

Após a verificação dos dados por meio de um banco criado no programa Excel, foram determinados os testes estatísticos adequados para cada variável. A análise exploratória dos dados incluiu média e desvio-padrão. A distribuição normal das variáveis contínuas foi analisada pelo teste Shapiro-Wilk. Já o coeficiente de correlação de Pearson foi utilizado para verificar a relação entre as variáveis e o teste qui-quadrado para verificar associação entre as variáveis categóricas, o nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$.

Para o teste dos potenciais fatores de risco associados aos desfechos, foram realizadas análises univariadas (regressão logística ou regressão de riscos proporcionais de Cox). Variáveis com valor de $P < 0,05$ foram incluídas. O software Jamovi (versão: 2.2.5) foi utilizado para análise dos dados.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO – ARTIGO CIENTÍFICO

5.1 ARTIGO CIENTÍFICO

Low protein intake is associated with impaired physical performance in patients with urological cancer: a cross-sectional study

Mayra B. S. Borges¹, Loriane R. L. Costa Godinho¹, Fernando Terzioti², Rafael Deminice¹
Physical Education and Sports Institute, State University of Londrina¹, Londrina, PR, Brazil.

Corresponding author: Rafael Deminice. Department of Physical Education, Faculty of Physical Education and Sport, State University of Londrina, Rodovia Celso Garcia Cid, Pr 445 km 380, Campus Universitário, Londrina, PR, Brazil. E-mail: rdeminice@uel.br

Orcid Number ID: Rafael Deminice: 0000-0002-9246-1079

Hospital do Câncer de Londrina², Rua Lucilla Ballalai, 212 - Jardim Petrópolis, Londrina - PR, 86015-520

Abstract

Introduction: Sarcopenia poses a significant concern in oncology due to its link to increased hospitalization rates, complications during surgery, and higher mortality rates. While protein intake has been correlated with mass, strength, and muscle function, its specific relationship in urological cancer patients remains poorly understood. The objective of this study was to verify the association between mass, strength and physical function, nutritional risk, and protein intake in patients with urological cancer. **Methods:** This is a cross-sectional study, carried out with 32 male patients (age $64.0 \pm 12.$), diagnosed with urological cancer (43.7% bladder, 34.3% prostate, 15.6% kidney, 3.2% testicle, and 3.2% penis), all with surgical indication, which were divided into two groups according to protein intake: less than 1.2g/kg ($n = 19$) and greater than 1.2g/kg ($n = 13$). Protein intake was assessed through a 24-hour recall and analyzed using the Diet Box® program. The groups were separated considering the recommendation of a minimum protein intake of 1.2g/kg for people undergoing cancer treatment following the Braspen guideline (2019). To determine strength, the sit-stand test was used, to check appendicular muscle mass, bioelectrical impedance was used, and for muscle function, the Short Physical Performance Battery-SPPB test was used. **Results:** The data demonstrated that the group with low protein intake had worse physical performance assessed by the SPPB (8.26 ± 2.82 versus 10.15 ± 1.81 , $p=0.0420$). Furthermore, the univariate analysis revealed that this group is 46% more likely to develop low physical function when compared to the group with recommended protein intake ($p=0.04$). Furthermore, 15.8% of patients with low protein intake had low muscle mass, while 62.1% of them had low muscle strength ($p=0.005$). There were no significant differences in clinical outcomes between the groups. **Conclusion:** The study showed that patients with urological cancer with low protein intake showed worse results in relation to physical function, as well as lower strength. Furthermore, they presented a higher nutritional risk when compared to the adequate protein intake group, reinforcing the relevance of monitoring and nutritional support in this population. These data reveal the need for early diagnosis and adequate nutritional support in order to minimize negative outcomes.

Key-words: Keywords: urological cancer; sarcopenia; protein intake; nutritional risk; surgical treatment.

Introduction

The global incidence of urological cancer has been steadily increasing, raising concerns due to the growing number of diagnosed cases in recent years. Prostate cancer stands out as the most prevalent type among men and bladder cancer tends to occupy a relevant position among types of cancer. While less common, kidney, testicular, and penile cancers tend to be more aggressive. Notably, renal cancer carries a high lethality rate, and testicular and penile cancers often have a significant psychological impact on patients^{1,2,3}.

Sarcopenia, a muscle skeletal disorder characterized by low muscle strength, muscle wasting, and impaired physical performance⁴, is nowadays a growing concern among cancer patients because it is recognized as a marker of vulnerability, frailty, and malnutrition. Clinical consequences of sarcopenia include worsening quality of life, decreased response to treatment, increased risk of chemotherapy-induced toxicity, and reduced cancer survival, thus leading to a worsening of the prognosis⁵. Sarcopenia prevalence among urological cancer patients is high, about 60 to 68% among bladder cancer patients and 29 to 68% among kidney cancer patients⁶. A meta-analysis carried out with 2.264 patients diagnosed with urological cancer demonstrated that patients with preoperative sarcopenia had a shorter survival time. These authors concluded that sarcopenia may serve as a promising prognostic marker for patients with urological cancer, due to the increased risk of morbidity and mortality⁷. Corroborating the study by Psutka et al⁸, which also demonstrated that sarcopenia is an independent predictor of both increased cancer-specific and all-cause mortality in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy. In a cohort of 387 patients with renal cell cancer who underwent radical nephrectomy, a lower prognosis was demonstrated in sarcopenic patients compared to non-sarcopenic patients in terms of cancer-specific survival at 5 years⁹.

Reduced protein and energy intake is also a significant factor that often leads to sarcopenia in cancer patients. Reduced protein intake is associated with muscle wasting, frailty, and mortality in cancer patients. Studies show that a higher protein intake can be beneficial in cancer¹⁰. Ishikawa et al.¹¹ evaluated the use of amino acid supplementation for 4 weeks during treatment (radio and chemotherapy) of patients, verifying that there was a significant increase in lean mass in the intervention group. Similarly, Mazzuca et al.¹² demonstrated whey protein supplementation reduced the prevalence of sarcopenia from 84% to 54% (versus 83% to 77%) in colorectal cancer patients, undergoing 5-fluorouracil-based chemotherapy. However, the connection between reduced protein intake, sarcopenia, and impaired physical performance in urological patients remains poorly understood. Therefore, the present study aimed to verify the association between low muscle mass, strength and muscle function, nutritional risk and food consumption in patients with urological cancer. We hypothesized that urological cancer patients with protein intake below recommended levels are more susceptible to developing low muscle mass, strength, and muscle function and experiencing poorer postoperative clinical outcomes.

Material and methods

Population study

This is a cross-sectional study, carried out with patients diagnosed with urological cancer at the urology outpatient clinic of the Londrina Cancer Hospital. Patients were recruited from November 2022 to November 2023. The inclusion criteria were over 18 years old, male, diagnosed with urological cancer who attended the outpatient clinic and had an indication for surgery. Patients who presented no physical minimal conditions to perform the physical tests were excluded. They received information about the project, and those who showed interest in participating in the study signed the Free and Informed Consent Form. The study protocol was approved by the State University of Londrina Research Ethics Committee (#5,618,904 and CAAE 60614422.0.0000.5231).

Design and instruments

Outpatient care for urological patients occurred once a week throughout the study period. The screening was carried out by the specialist doctor, using surgical indication as the principle. The doctor was responsible for checking whether patients were eligible for evaluation according to the inclusion criteria. The patients were then referred to the team who checked whether the patient was physically fit to apply the tests according to the exclusion criteria. They received information about the project and were invited to participate. Once accepted, patients had their fatigue, nutritional risk, muscle strength, muscle mass, physical function, and food intake determined.

Figure 1 presents the patient eligibility flowchart. 144 patients underwent follow-up at the Londrina Cancer Hospital urology outpatient clinic, of which 45 patients required surgical intervention. Of these, 12 women were excluded according to the criteria established at the beginning of the study, and 1 patient was excluded due to the biopsy not showing malignancy. The final sample of this study included 32 men, who were allocated into one of two groups according to their habitual protein intake: patients that had recommended dietary protein intakes ($>1,2$ g/kg, $n=13$), and patients that had low protein dietary intakes ($<1,2$ g/kg, $n=19$).

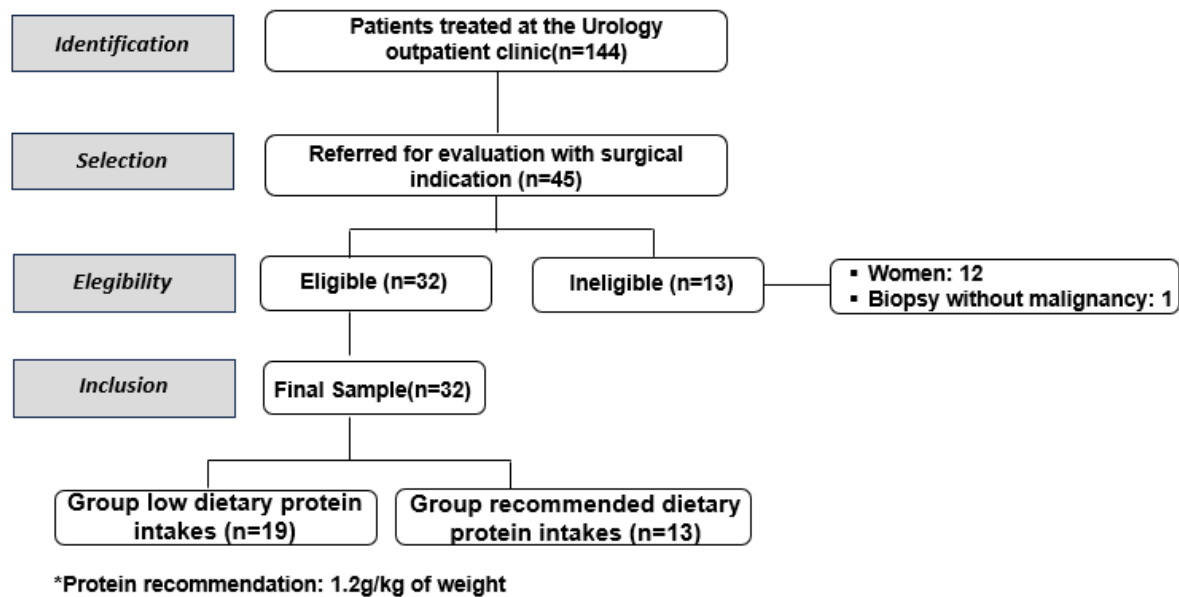


Figure 1. Flowchart for capturing participants, according to the Strobe Guideline.

General and cancer-related characteristics

Data regarding age, race, education; and clinical variables such as pre-existing pathologies, medications, and habits such as smoking, and alcohol consumption were obtained using an anamnesis questionnaire. The oncological diagnosis, cancer staging (TNM), prescribed treatment, American Society of Anesthesiologists (ASA) classification (I- healthy patient, II- patient with mild systemic disease, III- patient with severe systemic disease), Performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) - tool used to assess the impact of oncological disease on the individual's functional capacity, R-Status (residual tumor), tumor size, time to complete the surgery, hospitalization stay, and clinical outcome such as surgical complications, systemic complications, number of lymph nodes removed, return emergency room (ER) in 30 days, transfusions, death (3 months) were obtained through the electronic medical record. Hemoglobin, C-reactive protein (CRP), and creatinine were also obtained in the medical records.

Fatigue and nutritional status

Fatigue was assessed using the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-FA12 questionnaire which presents 12 questions divided into 3 dimensions (physical, psychological, and cognitive) to identify symptoms or problems relating to the last week.

Anthropometric data were obtained by body weight (kg) and height (cm). To check the weight of the patients, a portable digital scale (150kg) was used, on which the patient was weighed without shoes. Height was measured using a digital ultrasonic stadiometer, with the patient in an upright position. From these measurements, the body mass index (BMI) was calculated - the relationship between total body mass (kg) and height squared (m²).

To evaluate the percentage of weight loss (%WL) the formula was used $\%WL = (\text{Usual weight} - \text{Current weight} / \text{Usual weight}) * 100$. Using these data, the percentage of weight loss over 1 month and 6 months was calculated. The reference values used were from Blackburn et al¹³.

Arm circumference (AC) was measured using a measuring tape on the non-dominant arm at a 90° angle. The measurement was taken at the midpoint between the acromion and the olecranon. By measuring the AC and triceps skinfold it was the arm muscle area (AMA) that provided the percentage of muscle mass through a specific formula according to percentile by age and sex.

Triceps skinfold was measured with an adipometer on the posterior side of the non-dominant arm, at the same point as the AC with the arm relaxed at the side of the body, with the palm of the hand facing forward.

The percentile values used were those proposed by Frisancho¹⁴ and Frisancho¹⁵ for patients up to 60 years of age. Patients over 60 years of age were classified according to the percentiles proposed by Barbosa et al¹⁶.

The calf circumference (CC) was also measured using a measuring tape, with the feet apart, at the maximum circumference in the plane perpendicular to the longitudinal line of the calf, being recommended as a muscle marker for detecting cases of sarcopenia¹⁷.

To assess nutritional risk, the Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) developed by Ottery¹⁸ was used, but used in the translated and validated version by Gonzalez et al.¹⁹ which allows a rapid assessment of nutritional risk, identification of symptoms of nutritional impact, facilitating the implementation of adequate nutritional therapy²⁰.

It consists of a two-part questionnaire, where the first part is answered by the patient themselves, and the second part is completed by a trained professional. The questionnaire includes questions about weight loss, food intake, symptoms, physical and functional capacity. The second part presents clinical conditions, fever and physical examination.

According to PG-SGA, the patient was classified as: A (well nourished); B (risk of malnutrition or moderate malnutrition); or C (severely malnourished).

Physical testing and diagnosis of low mass, strength and physical function

The Measurements and cut-off points for muscle strength, muscle mass, and physical function were selected following the revised definition and diagnosis of sarcopenia from the EWGSOP2. Handgrip strength was measured using a Jamar® dynamometer. Patients were given a visual explanation of how the dynamometer works before testing. Patients were seated in a chair and the arm at their side was flexed at a 90° angle. Each participant attempted two trials with each hand and all results were recorded. The reported values represent the average of four attempts. Strength was considered low when handgrip values were below 27 kg.

To measure Appendicular Muscle Mass (AMM), we used a bioelectrical impedance device (Bia Analyzer, manufactured by Rushford NanoElectroChemistry Co., Rushford, MN, USA). The procedure was performed with the subjects lying in the supine position, with legs and arms apart,

while four electrodes were placed on the right side of the body. The MMA estimate was calculated using the equation described by Kyle et al²¹. The MMA was then divided by the squared height of the patients, resulting in the appendicular skeletal muscle mass index (MMA/m^2)⁴.

Also, it was possible to obtain the phase angle through electrical impedance, which has been interpreted as an indicator of the integrity of the cell membrane and the distribution of water between intracellular and extracellular systems. Decreased cellular integrity, or cell death, is indicated by a lower phase angle, while intact cell membranes are suggested by higher phase angle values, considered a reliable marker to assess nutritional status and clinical outcomes²².

To determine the lean mass, the Kotler²³ equation was used using the equation: $=0.88 [\text{height (cm)}^{2.24}/20.63 \times 1.0/37.63] + 0.16 \text{ weight (kg)} + 3.96$. For fat mass (FM), the equation by Kyle et al²⁴ was used: $\text{FM} = \text{Weight} - \text{lean mass}$. The % body fat was verified using the equation $= \text{fat mass} \times 100/\text{weight}$.

To evaluate the physical function, we used the Short Physical Performance Battery (SPPB), which comprises three different tests: 1) Static balance: participants were asked to assume the three following positions, standing with the feet together (side-by-side standing), standing with one foot partially in front (semi-tandem stand), and standing with one foot forward (tandem stand). Each position should be held for up to 10 seconds. 2) Chair stand test (five times sit-to-stand): Patients were instructed to stand up completely from a chair as quickly as possible, five times in a row, without pausing between repetitions. 3) Gait speed test: Patients were asked to walk four meters twice, and the fastest time was used to calculate the gait speed (meters per second). Based on the results of the three tests, patients were classified according to the SPPB recommendations, receiving a score ranging from 0 to 12. Low physical function was defined as an SPPB score of ≤ 8 points⁴.

Low muscle mass occurred when <20 kg. Low muscle strength occurred when the chair stand test performance was > 15 seconds for both sexes. Low physical function occurred when SPPB was ≤ 8 points score or gait speed was ≤ 0.8 m/s.

Food and protein intake

Food intake was assessed based on (1) one 24-hour recall (R24H). Patients were interviewed by nutritionists to check the foods consumed the day before the assessment. However, when the patient reported a food intake that was atypical of their routine, another closer day was considered to collect accurate and reliable food consumption data. A photographic manual with home measurements was used to assist in the patient's report.

The data was entered into the Diet Box® program. To determine all recommendations regarding food consumption, the BRASPEN Guideline for Nutritional Therapy in cancer patients (2019)²⁵ was used. For energy value, the supply of 25-30kcal/kg/day and protein 1.2g/kg of weight was used, following the recommendations for adult and elderly patients with cancer undergoing antineoplastic treatment. The recommendation for Carbohydrates was 45-65% and lipids 25-35%

based on the official recommendations IDRs - Dietary Reference Intake²⁶ following the BRASPEN guidelines.

Statistical analysis

After checking the data through a database created in the Excel program, the appropriate statistical tests were determined for each variable. Exploratory data analysis included mean and standard deviation. The normal distribution of continuous variables was analyzed using the Shapiro-Wilk test. The Pearson correlation coefficient was used to verify the relationship between the variables and the chi-square test to verify the association between the categorical variables, the significance level was established at $p < 0.05$. To test potential risk factors associated with outcomes, univariate analyses were performed (logistic regression or Cox proportional hazards regression) Variables with P value < 0.05 were included. Jamovi software (version: 2.2.5) was used for data analysis.

Results

The demographic and clinical characteristics of the patients are listed in Table 1. The age of the participants ranged from 24 to 87, with an average of 64 ± 12.4 years. Most patients had bladder tumors (43.7%), followed by prostate (34.3%), kidney cancer (15.6%), penile cancer (3.1%) and testicular cancer (3.1%). No significant differences were found regarding age, BMI, comorbidities, staging, R-Status, ASA, and ECOG-status between the groups.

Table 1. Sample demographics and clinic characteristics.

Variable	All (n=32)	Group low dietary protein intakes (n=19)	Group recommended dietary protein intakes (n=13)	p-value
Age	64.0 $\pm$ 12.4	65.3 $\pm$ 13.4	62.7 $\pm$ 10.8	0.47
BMI (kg/m2)	28.5 $\pm$ 4,5	28.6 $\pm$ 3,9	28.4 $\pm$ 5.3	0.91
Education				
Unlettered	2 (6.2%)	1 (5.2%)	1 (7.6%)	0.47
Primary incomplete	15 (46.9%)	10 (52.6%)	5 (38.4%)	
Primary complete/ Secondary incomplete	8 (25.0%)	4 (21.0%)	4 (30.8%)	
Hi School	7 (21.9%)	4 (21.05%)	3 (23.1%)	
Race				
Black	2 (6.2%)	1 (5.3%)	1 (7.7%)	

Mixed	7 (21.8%)	4 (21.1%)	3 (23.0%)	0.34
White	23 (71.8%)	14 (73.6%)	9 (69.2%)	
Comorbidities				
Diabetes	14 (43.7%)	10 (52.6%)	4 (30.7%)	0.45
Hypertension	17 (53.1%)	12 (63.2%)	5 (38.4%)	0.42
Dyslipidemia	10 (31.2%)	8 (42.1%)	2 (15.3%)	0.21
Smoking history	17 (53.1%)	12 (63.2%)	5 (38.4%)	0.50
Drinking History	25 (78.1%)	16 (84.2%)	9 (69.2%)	0.48
Type of cancer				0.01*
Bladder	14 (43.7%)	8 (42.1%)	6 (46.2%)	
Prostate	11 (34.3%)	7 (36.84%)	4 (30.8%)	
Kidney	5 (15.6%)	3 (15.7%)	2 (15.3%)	
Testicle	1 (3.1%)	1 (5.2%)	0 (0.0%)	
Penis	1 (3.1%)	0 (0.0%)	1 (7.7%)	
Stage T				
T1 -T2	11 (34.3%)	6 (31.5%)	5 (38.4%)	
T3 - T4	1 (2.1%)	1 (5.2%)	0 (0.0%)	
Stage N				
N1- N2	2 (6.2%)	2 (10.5%)	0 (0,0%)	
Stage M				
M1- M2	2 (6.2%)	2 (10.5%)	0 (0.0%)	
Chemotherapy	4 (12.5%)	4 (21.0%)	0 (0.0%)	
R-status				
R0	20 (62.5%)	10 (52.6%)	10 (76.9%)	0.10
R2	3 (9.3%)	3 (15.7%)	0 (0.0%)	
ASA				
I	5 (15.6%)	2 (10.5%)	3 (23.0%)	0.16
II	16 (50.0%)	10 (52.6%)	6 (46.1%)	
III	2 (6.2%)	1 (5.2%)	1 (7.6%)	
ECOG - PS				
0	17 (53.1%)	9 (47.3%)	8 (61.5%)	0.65
1	6 (18.7%)	4 (21.0%)	2 (15.3)	

Legend: BMI (Body Mass Index), R-Status (Residual tumor), ASA: (American Society of Anesthesiologists), ECOG- PS (scale do Eastern Cooperative Oncology Group- Performance Status).

As expected, urological cancer patients with protein intake below recommended levels presented significantly ($p < 0.05$) lower protein intake compared to urological cancer patients with adequate protein intake (62.2 ± 25.9 versus 151 ± 60.3 , $p < 0.0001$). It is also demonstrated lower energy (1528.0 ± 454.7 versus 2782.3 ± 930.7 , $p < 0.0001$), carbohydrates (203.2 ± 78.4 versus 315.1 ± 127.9 , $p = 0.004$), and lipids (45.5 ± 21.9 versus 98.0 ± 46.0 , $p = 0.0002$) intake in patients with protein intake below recommended compared with those with adequate protein intake (Table 2). Patients

with protein intake below the recommended had also insufficient intake of energy; however, carbohydrate and lipid intake aligned with the recommendations. On the other hand, the group adhering to the recommended dietary protein intake met the recommended ranges for energy, protein, and lipids, albeit with a slightly lower carbohydrate intake.

Table 2. Intake food.

Variable	Group low dietary protein intakes (n=19)	Group recommended dietary protein intakes (n=13)	p-value	Recommendation
Total energy (kcal)	1528.0 $\pm$ 454.7	2782.3 $\pm$ 930.7	< 0.01*	
kcal/kg	19.1 $\pm$ 5.7	35.8 $\pm$ 12.0		25-30 kcal/kg***
Carbohydrates (g)	203.2 $\pm$ 78.4	315.1 $\pm$ 127.9	< 0.01*	
% Carbohydrates	53.7%**	44.8%**		45-65%***
Protein (g)	62.2 $\pm$ 25.9	151 $\pm$ 60.3	< 0.01*	
Protein (g/kg)	0.7 $\pm$ 0.3	1,9 $\pm$ 0.6	< 0.01*	1.2g/kg****
Lipids (g)	45.5 $\pm$ 21.9	98.0 $\pm$ 46.0	< 0.01*	
Lipids (%)	26.5%**	31.5%**		25 – 35%***

*Significant statistical value

** Percentage carried out the mean

***Dietary Reference Intakes (IDR)²¹

**** Braspen Guidelines²²

When patients were categorized based on protein intake, low physical function was found in 63.1%, assessed by the sit-stand test ($p=0.02$), 15.8% had low muscle mass assessed by MMA and 73.7% had low function physics evaluated by SPPB ($p=0,005$). Even though the results are not statistically significant, there are important clinical differences between the groups (Table 3). The low protein intake group demonstrated greater weight loss at 1 month compared to the recommended dietary protein intake group. Furthermore, 26.3% of patients in the low protein intake group experienced severe weight loss, compared with 7.7% in the recommended dietary protein intake group.

According to the PG-SGA, 31% of patients diagnosed with urological cancer were identified as being at nutritional risk or experiencing malnutrition (grade B or C). Furthermore, when analyzed by groups, a higher percentage of patients requiring nutritional intervention were observed in the low protein intake group (42%) compared to those in the group consuming the recommended amount of dietary protein (20%).

Table 3. Patients' classification of health and clinical outcomes.

Variable	Group low dietary protein intakes (n=19)	Group recommended dietary protein intakes (n=13)	
	N (%)	N (%)	p-value
%WL (1 month)			0.21
No loss	4 (21.1%)	6 (43.2%)	
Significant loss ($\leq 5\%$)	10 (52.6%)	6 (43.2%)	
Severe loss ($> 5\%$)	5 (26.3%)	1 (7.7%)	
%WL (6 months)			0.91
No loss	6 (31.5%)	4 (30.8%)	
Significant loss ($\leq 10\%$)	11 (57.8%)	7 (53.8%)	
Severe loss ($> 10\%$)	2 (10.5%)	2 (15.3%)	
Low Muscle Strength			
Test sit and stand	12 (63.1%)	3 (23.1%)	0.02*
Palmar Grip Strength	3 (15.8%)	0 (0.0%)	
Low Muscle Mass			
AMM	3 (15.8%)	3 (23.1%)	0.17
Low Muscle Function			
March (s)	7 (36.8%)	3 (23.1%)	0.37
SPPB	14 (73.7%)	3 (23.1%)	0.005*
%Body Fat			0.43
Low weight	1 (6.2%)	0 (0.0%)	
Eutrophic	1 (6.2%)	3 (25.0%)	
Overweight	4 (25.0%)	4 (33.3%)	
Obesity	10 (62.5%)	5 (41.6%)	
PG-SGA			0.39
Well nourished (grade A)	11 (57.8%)	8 (80.0%)	
Moderate or suspected malnutrition (grade B)	6 (31.6%)	2 (20.0%)	
Severe malnutrition (grade C)	2 (10.5%)	0 (0.0%)	

Legend: %WL (% Weight Loss), AMM (appendicular muscle mass); SPPB (*Short Physical Performance Battery*), PG-SGA (Patient-Generated Subjective Global Assessment).

*Significant statistical value

Table 4 presents anthropometric, performance, and global health status. The data demonstrated reduced physical performance as demonstrated by lower SPPB score in the low protein intake group (8.2 ± 2.8 versus 10.1 ± 1.8 , $p=0.04$) compared to the normal protein intake group. There was no significant difference between anthropometric and body composition data, PG-SGA, fatigue (EORTC QLQ-FA12) and biochemical blood analyses.

Table 4. Patient anthropometric, performance, and global health status.

Variable	Group low dietary protein intakes (n=19)	Group recommended dietary protein intakes (n=13)	p-value
Anthropometrics and body composition			
%WL (1 month)	3.6 $\pm$ 6.3	0.2 $\pm$ 3.3	0.08
%WL (6 months)	4.4 $\pm$ 6.5	2.9 $\pm$ 5.7	0.49
Arm Circumference (cm)	27.5 $\pm$ 19	28.6 $\pm$ 4.0	0.30
Calf Circumference (cm)	38.0 $\pm$ 2.5	38.6 $\pm$ 3.8	0.57
Arm Muscle Area (cm)	50.6 $\pm$ 8.3	56.6 $\pm$ 18.4	0.22
Tricipital skin fold (mm)	15.9 $\pm$ 5.7	12.3 $\pm$ 6.4	0.10
Fat Mass (kg)	26.3 $\pm$ 8.6	24.8 $\pm$ 11.0	0.67
AMM	23.1 $\pm$ 3.5	22.8 $\pm$ 4.7	0.82
Fase Angle (PhA)*	5.3 $\pm$ 1.0	5.8 $\pm$ 1.4	0.26
Physical performance			
Hand Grip Strength (kg)	39.2 $\pm$ 9.7	41.3 $\pm$ 8.6	0.55
Sit-to-Stand Test (s)	16.4 $\pm$ 5.0	14.6 $\pm$ 5.1	0.33
March (s)	4.5 + 1.9	4.2 +1.2	0.61
SPPB (score)	8.2 $\pm$ 2.8	10.1 $\pm$ 1.8	0.04*
Global Subjective Assessment and Fatigue			
PG-SGA	6.3 $\pm$ 6.1	3.1 $\pm$ 2.5	0.11
EORTC QLQ-FA12	18.2 $\pm$ 6.7	18.1 $\pm$ 7.2	0.98
Biochemical blood analyses			
Hemoglobin (g/L)	13.5 $\pm$ 2.5	14.6 $\pm$ 2.3	0.30
CRP (mg/dL)	0.5 $\pm$ 0.8	0.5 $\pm$ 0.64	0.94
Creatinine (mg/dL)	1.0 $\pm$ 0.2	0.9 $\pm$ 0.1	0.23

Legend: %WL (% Weight Loss); AMM (appendicular muscle mass); SPPB (Short Physical Performance Battery), PG-SGA (Patient-Generated Subjective Global Assessment), EORTC QLQ-FA13 (Fatigue Questionary); PRC (C- reactive Protein).

*Significant statistical value

Table 5 shows the clinical outcomes, like complications, surgery time, hospitalization stay, and others. There was no significant difference between the low dietary protein intake group compared to recommended dietary protein intake group.

Table 5. Clinical Outcomes

	All (n=32)	Group low dietary protein intakes (n=19)	Group recommended dietary protein intakes (n=13)	p-value
Lymph node removal	11 (34.3%)	6 (31.5%)	5 (38.4%)	0.05
Surgical complication (bleeding)	1 (3.1%)	1 (5.2%)	0 (0.0%)	
Systemic Complication (pneumonia)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	1 (7.6%)	
Transfusion	5 (15.6%)	3 (15.7%)	2 (15.3%)	0.08
Return OS in 30 days	5 (15.6%)	2 (10.5%)	3 (23.0%)	0.49
Death (3 months)	2 (6.2%)	1 (5.2%)	1 (7.6%)	0.65
Tumor Size (cm)	5.8 $\pm$ 4.2	5.2 $\pm$ 4.0	6.3 $\pm$ 4.5	0.56
Number of lymph nodes removed	7.8 $\pm$ 8.0	8.8 $\pm$ 10.9	6.6 $\pm$ 2.6	0.66
Surgery time (min)	121.3 $\pm$ 115.0	121 $\pm$ 120	120 $\pm$ 113	0.97
Hospitalization time (days)	3.7 $\pm$ 2.7	3.7 $\pm$ 2.2	3.7 $\pm$ 3.4	0.95

In this study, we calculated the odds ratio (OR) to evaluate the association between low protein intake and clinical and health outcomes. Univariate logistic analysis showed that low protein intake was a risk factor for low physical performance (Table 6).

Table 6. Univariate Correlation

Factors	Univariable analyses	
	OR (95% CI)	p
PG-SGA	1.3 (0.3-4.9)	0.67
%WL (1 month)	0.9 (0.4 – 2.0)	0.84
%WL (6 months)	0.8 (0.3-1,8)	0.60
Appendicular Muscle Mass	0.1 (0.01 – 104.2)	0.91
Fase Angle (PhA)*	4.1 (0.002-5.7)	0.29
Palmar Grip Strength	0.2 (0.0009-7.3)	0.43
Test sit and stand	2.6 (0.2-32.5)	0.45
March (4m)	1.1 (0.1-8.3)	0.90

SPPB	1.46 (0.9-2.6)	0.04*
EORTC QLQ-FA12	0.7 (0.09-5.3)	0.73
Tumor Size (cm)	0.62 (0.1-2.7)	0.53
Number of lymph nodes removed	1.1 (0.1 – 6.6)	0.87
Surgery time (min)	0.7 (0.2-2.4)	0.57
Hospitalization stays (days)	0.79 (0.1-3.3)	0.75

Note. Estimates represent the log odds of “group=low protein” vs. “group=recommended protein.”

Legend: PG-SGA (Patient-Generated Subjective Global Assessment), %WL (% Weight Loss); SPPB (Short Physical Performance Battery), EORTC QLQ-FA12 (Fatigue Questionary);

*Significant statistical value

Discussion

The principal findings of the present study were that the prevalence of low muscle strength and impaired physical function was 3 and 3.5-fold higher in patients with urological cancer who had low protein intake, compared to those who consumed protein at recommended levels. In addition, patients with urological cancer who had low protein intake are 46% more likely to develop poor physical function compared to those who consumed protein at recommended levels. This is relevant since these conditions are associated with postoperative complications, which impair recovery, prolong hospital stays, and negatively affect the quality of life of cancer patients⁷.

Dietary Intake and nutritional status

Almost 60% of patients had low protein intake and only 15% used some supplementation (normocaloric and normoprotein) during treatment. In the study by Ishikawa et al.¹¹, when using protein supplementation, there was a significant increase in lean mass in the intervention group ($P=0.07$). Furthermore, May et al.²⁷ evaluated amino acid supplements: glutamine, L-arginine, and β -hydroxy β -methyl butyrate (HMB), demonstrating an increase in lean body weight of around 1kg at the end of 24 weeks compared to the control group. It is noted that nutritional intervention studies present heterogeneity both in the type of supplementation and in the diagnosis and treatment of patients; however, the results are similar, demonstrating an improvement in lean mass after use.

Energy intake was also below the recommended level in the low-protein dietary intake group. The hypermetabolic state in cancer patients increases energy expenditure, leading to a negative balance. It is also known that energy intake is also important for muscle retention, as muscle reserves are catabolized to supply energy during reduced protein synthesis and/or increased protein degradation in sarcopenia, especially after surgery²⁸.

Our study demonstrated that 31% of our patients with urological cancer were classified as having nutritional risk or malnutrition (grade B or C), and when stratified, more patients in need of nutritional intervention were found in the low protein intake group (42%). The Brazilian Oncological Nutrition Survey (IBNO)²⁹ demonstrates a high frequency of malnutrition or nutritional risk assessed

through PG-SGA in patients with gastrointestinal tract cancer (GIT), with a greater impact on eating habits. In individuals with prostate cancer, the percentages are lower, 35.4%. In a study carried out by Rodrigues et al.³⁰, nutritional risk demonstrated a significant association with the risk of infectious complications, which had a prevalence almost five times higher among patients with nutritional risk who underwent major surgery.

PG-SGA is recommended and validated for use in cancer patients and is an important indicator of nutritional risk, as it involves parameters such as weight loss, reduced dietary intake, symptoms with nutritional impact, loss of subcutaneous and muscular adipose mass, and functional capacity^{31,32}. The present study presents a similar finding to IBNO regarding the presence of nutritional risk or malnutrition in this population, but an increase in the number of patients who have low protein intake is noted. PG-SGA has high specificity to obtain few false-positive results. Furthermore, PG-SGA is not only used to classify nutritional risk but also to identify patients who are at greater risk of suffering complications associated with nutritional status during their hospitalization³³. In this study, only one patient in each group presented a complication, with no association with nutritional risk.

Muscle wasting and strength

The loss of appendicular muscle mass assessed by bioimpedance was not as evident in this study. This result may be related to the fact that we evaluated patients at an early stage of the disease. However, mainly in men, testosterone levels, a hormone that plays a crucial role in intensifying protein synthesis and reducing protein degradation, suffer a physiological decrease with advancing age³⁴ and, in turn, underlying cancer, chronic inflammation and the drug therapy itself used for cancer treatment is associated with dysfunctions that result in hormone reductions. Furthermore, it has been demonstrated that in men the production of TNF α (Alpha Tumor Necrosis Factors) and interleukin in response to inflammatory stimuli is higher than in women, which may be related to this substantially greater decline in muscle mass in men when faced with chronically inflammatory conditions³⁵, such as This is the case with cancer. In the study carried out by Yeh et al.³⁶, patients evaluated had pre-sarcopenia (reduction in muscle mass assessed by computed tomography) associated with a decrease in overall survival. Therefore, monitoring of these patients must be maintained continuously, as during treatment and especially after surgery, the loss of muscle mass can be attenuated, leading to physical disability, frailty, and, subsequently, difficulty in the postoperative recovery process.

Functional status assessment

It was also possible to demonstrate that patients have lower muscle strength, demonstrated mainly by the sit-stand test. Maureen's study³⁷ evaluated 109 cancer patients (55 women and 54 men) and 105 controls (66 women and 39 men) and checked that the group of cancer patients was

slower about four times longer than the group of control. This test assesses muscle strength, which is the main parameter of sarcopenia and is currently the most reliable measure of muscle function⁴.

There was also lower muscle strength when assessed by palmar grip strength. In the study by Prado et al.³⁸, associations between low handgrip strength (HGS) and sarcopenia were evident in male cancer patients with BMI > 25. Song et al.³⁹ described a greater impact of low HGS on overall mortality in men with oncological cachexia. Harter et al.⁴⁰ didn't observe a significant relationship between low muscle strength and increased postoperative complications and length of stay in surgical oncology patients, presenting results like those of our study. These differences can be explained by the different anthropometric profiles of the studies and different cutoff points, suggesting the need for more sensitive cutoff points for these patients.

Patients had lower physical performance assessed by SPPB in the low protein dietary intake group ($p=0.04$). In the study by Cheryl et al.⁴¹, significant differences ($p<0.05$) were observed in the 8-point SPPB scores between men with prostate cancer who were using long-term androgen deprivation therapy (ADT) and men with prostate cancer who were not on ADT and 11 points among men who were on short-term ADT. Patients with worse functionality tend to have more difficulty tolerating rigorous cancer treatments and have less favorable outcomes than fitter patients with better functionality, regardless of the treatments administered⁴².

Study limitations

The results of the present study should be considered in the context of some limitations. Among these, we highlight the small sample size due to the sampling method used (convenience sample) and the inclusion criteria (patients with surgical indication), reducing the number of patients eligible for the study in this period. The use of the 24-hour dietary record to assess food consumption also represents a limitation, as it was applied only once.

Relevance to practice

To our knowledge, this is the first study to establish an association between protein intake, low mass, physical function, and performance, and nutritional risk in patients with urological cancer undergoing surgical treatment.

These findings are important as they confirm our initial hypothesis that patients with urological cancer, whose protein intake is below recommendations and who present a compromised nutritional risk, tend to suffer a reduction in strength and physical performance. However, we did not observe clear correlations with clinical outcomes. We believe that this can be attributed to the specific profile of the patients evaluated, who are at an early stage of the disease and may develop complications later.

We emphasize that the patients evaluated were mostly classified as overweight according to BMI, a relevant fact, as even with the classification of overweight the prevalence of low strength

and physical performance is high. Therefore, there is a high risk of false negative diagnoses since body weight and BMI do not reflect changes in body composition.

Conclusions

The present study showed that low protein intake is associated with poorer muscle strength and physical function in patients diagnosed with urological cancer and undergoing surgical treatment, however, no association was found between clinical outcomes. Furthermore, almost half of patients with low protein intake presented nutritional risk.

These findings underscore the importance of early identification of patients in need of intervention. Implementing prevention protocols is crucial to mitigate the risk of sarcopenia, and assessing nutritional risk should be a standard practice in outpatient clinics of specialized cancer centers. This approach aims to provide more comprehensive and effective care. Additionally, further research will be necessary to explore management options and supportive therapies for these patients in the future.

Conflict of interest

The authors have no conflict of interest.

References

1. Ferreira U, Zani EL. Câncer de Rim. Urologia Fundamental. São Paulo: Planmark, 2010. Cap.15, p.141-49.
2. Bullen K, Matthews S, Edwards S, Marke V. Exploring men's experiences of penile cancer surgery to improve rehabilitation. Nursing times [Internet]. 2009 Mar 1 [cited 2024 Mar 10];105(12):20–4. Available from: <https://europepmc.org/article/MED/19363931>
3. Fleer J, Sleijfer D, Hoekstra H, Tuinman M, Klip E, Hoekstra-Weebers J. Objective and subjective predictors of cancer-related stress symptoms in testicular cancer survivors. Patient Education and Counseling. 2006 Dec;64(1-3):142–50.
4. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, et al. Sarcopenia: a revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2019 Jan 1;48(1):16-31.
5. Simonsen C, de Heer P, Bjerre ED, Suetta C, Hojman P, Pedersen BK, et al. Sarcopenia and Postoperative Complication Risk in Gastrointestinal Surgical Oncology: A Meta-analysis. Annals of Surgery [Internet]. 2018 Jul 1;268(1):58–69. Available from: https://journals.lww.com/annalsofsurgery/Abstract/2018/07000/Sarcopenia_and_Postoperative_Complication_Risk_in.12.aspx

6. Li M, Kong Y, Chen H, Chu A, Song G, Cui Y. Accuracy and prognostic ability of the SARC-F questionnaire and Ishii's score in the screening of sarcopenia in geriatric inpatients. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2019;52(9).
7. Li J, Deng Y, Zhang M, Cheng Y, Zhao X, Ji Z. Prognostic value of radiologically determined sarcopenia prior to treatment in urologic tumors: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(38):e17213.
8. Psutka SP, Carrasco A, Schmit GD, Moynagh MR, Boorjian SA, Frank I, et al. Sarcopenia in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy: Impact on cancer-specific and all-cause mortality. *Cancer*. 2014 May 19;120(18):2910–8.
9. Psutka SP, Boorjian SA, Moynagh MR, et al. Decreased skeletal muscle mass is associated with an increased risk of mortality after radical nephrectomy for localized renal cell cancer. *J Urol*. 2016;195:270–276.
10. Dempsey DT, Feurer ID, Knox LS, Crosby LO, Buzby GP, Mullen JL. Energy expenditure in malnourished gastrointestinal cancer patients. *Cancer*. 1984 Mar 15;53(6):1265–73.
11. Ishikawa T, Yasuda T, Doi T, Okayama T, Sakamoto N, Gen Y, et al. The amino acid-rich elemental diet Elental® preserves lean body mass during chemo- or chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Oncology Reports*. 2016 Jun 15;36(2):1093–100.
12. Mazzuca F, Roberto M, Arrivi G, Sarfati E, Schipilliti FM, Crimini E, et al. Clinical Impact of Highly Purified, Whey Proteins in Patients Affected With Colorectal Cancer Undergoing Chemotherapy: Preliminary Results of a Placebo-Controlled Study. *Integrative Cancer Therapies*. 2019 Jan;18:153473541986692.
13. Blackburn GI, Bistrian BR, Maini BS, Schlamm HT, Smith MF. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. *J Parenter Enter Nutr*. 1977;1(1):11–21.
14. Frisancho AR. Anthropometric standards: an interactive nutritional reference of body size and body composition for children and adults. Michigan: University of Michigan Press; 2008.
15. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment status. *Am J Clin Nutr*. 1981;34(11):2540–5. 78. Barbosa AR, Souza JMP, Lebrão ML, Laurenti R, Marucci M de FN. Anthropometry of elderly residents in the city of São Paulo, Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2005;21(6):1929–38).
16. Barbosa AR, Souza JMP, Lebrão ML, Laurenti R, Marucci M de FN. Anthropometry of elderly residents in the city of São Paulo, Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2005;21(6):1929–38.
17. Rolland Y, Lauwers-Cances V, Cournot M, Nourhashémi F, Reynish W, Riviére D, et al. Sarcopenia, calf circumference, and physical function of elderly women: a cross-sectional study. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(8):1120–4.
18. Ottery, F. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. *Nutrition*. 1996 Jan;12:S15–9.

19. Gonzalez MC, Borges LR, Silveira DH, Assunção MCF, Orlandi SP. Validação da versão em português da avaliação subjetiva global produzida pelo paciente. *Rev Bras Nutr Clin* 2010;25(2):102-8.
20. Leuenberger M, Kurmann S, Stanga Z. Nutritional screening tools in daily clinical practice: the focus on cancer. *Support Care Cancer*. 2010;18 Suppl 2:S17-27.
21. Kyle UG, Genton L, Hans D, Pichard C. Validation of a bioelectrical impedance analysis equation to predict appendicular skeletal muscle mass (ASMM). *Clin Nutr*. 2003; 22 : 537-543.
22. Paixão EM, Gonzalez MC, Ito MK. A prospective study on the radiation therapy associated changes in body weight and bioelectrical standardized phase angle. *Clin Nutr*. 2015;34(3):496-500. PMID: 24953772; doi: 10.1016/j.clnu.2014.05.01
23. Kotler, D. P. et al. Prediction of body cell mass, fat-free mass, and total body water with bioelectrical impedance analysis: effects of race, sex, and disease. *The American journal of clinical nutrition*, v. 64, n. 3, p. 489S-497S, 1996
24. Kyle UG, Laurence Genton, Laurie Karsegard, Daniel O Slosman, Claude Pichard, Single prediction equation for bioelectrical impedance analysis in adults aged 20–94 years, *Nutrition*, Volume 17, Issue 3, 2001, Pages 248-253, ISSN 0899-9007.
25. Diretriz BRASPEN de terapia nutricional no paciente com câncer. *BRASPEN J* 2019; 34 (Supl 1):2-32
26. Institute of Medicine. 2005. *Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids*. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/10490>.
27. May PE, Barber A, D'Olimpio JT, Hourihane A, Abumrad NN. Reversal of cancer-related wasting using oral supplementation with a combination of β -hydroxy- β -methylbutyrate, arginine, and glutamine. *The American Journal of Surgery*. 2002 Apr;183(4):471–9.
28. Prado CM, Purcell SA, Laviano A. Nutrition interventions to treat low muscle mass in cancer. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2020 Apr;11(2):366–80.
29. Waitzberg DL, Caiaffa WT, Correia MIsabelTD. Hospital malnutrition: the Brazilian national survey (IBRANUTRI): a study of 4000 patients. *Nutrition*. 2001 Jul;17(7-8):573–80.
30. Rodrigues HHNP, Palauro ML, Behne TEG, Sierra JC, Andreo FO, Thé MBS, Aguiar-Nascimento JE de, Dock-Nascimento DB. Risco Nutricional versus Risco de Sarcopenia Associado a Complicações Pós-Operatórias e Mortalidade em Pacientes Oncológicos Submetidos a Cirurgias de Grande Porte. *Rev. Bras. Cancerol.*. 2021;67(1):e151201.
31. Gomes N de S, Maio R. Patient-Generated Subjective Global Assessment and Nutritional Risk Indicators in Oncology Patients Receiving Chemotherapy. *Rev. Bras. Cancerol*. [Internet]. 2015 Sep. 30 [cited 2024 Mar. 4];61(3):235-42. Available from: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/253>

32. Barbosa-Silva MCG, De Barros AJD. Subjective global assessment. Part 2. Review of its adaptations and utilization in different clinical specialties. *Arq Gastroenterol.* 2002;39(4):248–52.
33. Isering, E.; Bauer, J.; Capra, S. The scored patient-generated subjective global assessment (PG-SGA) and its association with quality of life in ambulatory patients receiving radiotherapy. *Eur J Clin Nutr.* 2003, v.57, p.305– 309.
34. Vidigal DJA, Vidigal FEC, Rocha MVC. Correlação da Testosterona Total com a Idade, PSA e Peso da Próstata. *Ver Urominas*, 2016; 36: 34
35. Dev R, Hui D, Del Fabbro E, Delgado-Guay MO, Sobti N, Dalal S, Bruera E. Association between hypogonadism, symptom burden, and survival in male patients with advanced cancer. *Cancer*, 2014; 120(10).
36. Yeh WS, Chiang PL, Kee KM, Chang CD, Lu SN, Chen CH, Wang JH. Pre-sarcopenia is the prognostic factor of overall survival in early-stage hepatoma patients undergoing radiofrequency ablation . *Medicine (Baltimore).* 2020 Jun 5;99(23):e20455. doi: 10.1097/MD.00000000000020455.
37. Maureen J Simmonds, Physical Function in Patients with Cancer: Psychometric Characteristics and Clinical Usefulness of a Physical Performance Test Battery, *Journal of Pain and Symptom Management*, Volume 24, Issue 4, 2002, Pages 404-414, ISSN 0885-3924, [https://doi.org/10.1016/S0885-3924\(02\)00502-X](https://doi.org/10.1016/S0885-3924(02)00502-X)
38. Prado CM, Lieffers JR, Bowthorpe L, Baracos VE, Mourtzakis M, McCargar LJ. Sarcopenia and physical function in overweight patients with advanced cancer. *Can J Diet Pract Res.* 2013 Summer;74(2):69-74.
39. Song M, Zhang Q, Tang M, Zhang X, Ruan G, Zhang X, Zhang K, Ge Y, Yang M, Li Q, Li X, Liu X, Li W, Cong M, Wang K, Song C, Shi H. Associations of low hand grip strength with 1 year mortality of cancer cachexia: a multicentre observational study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2021 Dec;12(6):1489-1500.
40. Härter J, Orlandi SP, Gonzalez MC. Nutritional and functional factors as prognostic of surgical cancer patients. *Support Care Cancer.* 2017;25(8):2525–30.
41. Cheryl A Clay, Subashan Perera, Julie M Wagner, Megan E Miller, Joel B Nelson, Susan L Greenspan, Physical Function in Men With Prostate Cancer on Androgen Deprivation Therapy. *Physical Therapy.* 2007 Oct 1;87(10):1325–33.
42. West H (Jack), Jin JO. Performance Status in Patients With Cancer. *JAMA Oncol.* 2015 Oct 1;1(7):99

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo evidenciou que a baixa ingestão proteica piora os resultados em relação à força e ao desempenho físico em pacientes com diagnóstico de câncer urológico e submetidos a tratamento cirúrgico, porém, não foi evidenciado associação entre desfechos clínicos. Demonstrou ainda, maior risco nutricional em pacientes com baixa ingestão proteica, fator que afeta negativamente o tratamento e qualidade de vida.

A partir destes resultados, enfatiza-se a necessidade de sensibilizar o olhar para estes pacientes, pois independentemente da localização do tumor, a avaliação do estado nutricional e diagnóstico de sarcopenia em pacientes com câncer, devem ser realizados o mais breve possível para evitar possíveis falhas no processo de intervenção precoce. Portanto, sugere-se a implantação de protocolos de prevenção de sarcopenia assim como a avaliação riscos nutricionais nos ambulatorios de centros especializados a pacientes com câncer, representando um passo importante na busca por um cuidado mais abrangente e eficaz.

REFERENCIAS CITADAS NOS ITENS 1 E 3

1. Soerjomataram I, Bray F. Planning for tomorrow: Global cancer incidence and the role of prevention 2020–2070. *Nature Reviews Clinical Oncology* [Internet]. 2021 Jun 2;18:663–72. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41571-021-00514-z>.
2. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva Estimativa incidência de câncer no Brasil 2023 [Internet]. Rio de Janeiro, 2022. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf>
3. Ferrucci LM, Sinha R, Ward MH, Graubard BI, Hollenbeck AR, Kilfoy BA, et al. Meat and components of meat and the risk of bladder cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Cancer*. 2010 Aug 2;116(18):4345–53.
4. Ferreira U, Zani EL. Câncer de Rim. *Urologia Fundamental*. São Paulo: Planmark, 2010. Cap.15, p.141-49.
5. Bullen K, Matthews S, Edwards S, Marke V. Exploring men's experiences of penile cancer surgery to improve rehabilitation. *Nursing times* [Internet]. 2009 Mar 1 [cited 2024 Mar 10];105(12):20–4. Available from: <https://europepmc.org/article/MED/19363931>
6. Flee J, Sleijfer D, Hoekstra H, Tuinman M, Klip E, Hoekstra-Weebers J. Objective and subjective predictors of cancer-related stress symptoms in testicular cancer survivors. *Patient Education and Counseling*. 2006 Dec;64(1-3):142–50.
7. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019 Jan 1;48(1):16-31.
8. Oliveira V, Deminice R. Atualização sobre a definição, consequências e diagnóstico da sarcopenia: uma revisão literária. *Revista Portuguesa de Clínica Geral*. 2021 Dec 31;37(6):550–63.
9. Simonsen C, de Heer P, Bjerre ED, Suetta C, Hojman P, Pedersen BK, et al. Sarcopenia and Postoperative Complication Risk in Gastrointestinal Surgical Oncology: A Meta-analysis. *Annals of Surgery* [Internet]. 2018 Jul 1;268(1):58–69. Available from: https://journals.lww.com/annalsurgery/Abstract/2018/07000/Sarcopenia_and_Postoperative_Complication_Risk_in.12.aspx
10. Li M, Kong Y, Chen H, Chu A, Song G, Cui Y. Accuracy and prognostic ability of the SARC-F questionnaire and Ishii's score in the screening of sarcopenia in geriatric inpatients. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2019;52(9).

11. Li J, Deng Y, Zhang M, Cheng Y, Zhao X, Ji Z. Prognostic value of radiologically determined sarcopenia prior to treatment in urologic tumors: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(38):e17213.
12. Yoon MS. mTOR as a Key Regulator in Maintaining Skeletal Muscle Mass. *Frontiers in Physiology*. 2017 Oct 17;8.
13. Van Cutsem E, Arends J. The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs*. 2005;9 Suppl 2:S51-63. doi: 10.1016/j.ejon.2005.09.007. PMID: 16437758.
14. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*. 2021 Feb 4;71(3):209–49.
15. INCA - Instituto Nacional de Câncer [Internet]. INCA - Instituto Nacional de Câncer. Síntese de Resultados e Comentários, 2019. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/sintese-de-resultados-e-comentarios>
16. Ministério da Saúde. Informações de Saúde (TABNET) – DATASUS [Internet]. Saude.gov.br. 2013. Available from: <https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/>
17. Arap MA, Souza CE. Tumores de bexiga, ureter e pelve renal [Internet]. observatorio.fm.usp.br. ATHENEU; 2013 [cited 2024 Mar 10]. Available from: <https://observatorio.fm.usp.br/handle/OPI/6922>
18. Fonseca, F. P.; Zequi, S. C.; Lopes, A.; CHAMMAS, R.;Iyeasu, H. Cânceres urológicos. *Oncologia para a graduação*. 3 ed. São Paulo: Lemar, 2013. cap. 60, p. 471-482.
19. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershengwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2017 Jan 17;67(2):93–9.
20. Grimm, MO; Steinhoff, C; Simon, X; Spiegelhalder, P; Ackermann, R, Vögeli, TA. Effect of Routine Repeat Transurethral Resection for Superficial Bladder Cancer: A Long-term Observational Study. *Journal of Urology*. 2003 Aug;170(2):433–7.
21. Ferro, R. O câncer de bexiga e a vacina BCG. *Revista onco &*, [s. l.], ano 2015, ed. 29ª, p. 24 -29.
22. Shelley MD, Wilt TJ, Court J, Coles B, Kynaston H, Mason MD. Intravesical bacillus Calmette-Guerin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk

- superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU International*. 2004 Mar;93(4):485–90.
23. Khan, F.M.; Gibbons, J.P. Khan's The Physics of Radiation Therapy. 5. ed. LWW, 2014.
 24. Chang SS, J. Matthew Hassan, Cookson MS, Wells N, Smith JA. Delaying Radical Cystectomy for Muscle Invasive Bladder Cancer Results in Worse Pathological Stage. *The Journal of Urology*. 2003 Oct 1;170(4 Part 1):1085–7.
 25. Fleshner N, Garland J, Moadel A, Herr H, Ostroff J, Trambert R, et al. Influence of smoking status on the disease-related outcomes of patients with tobacco-associated superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer* [Internet]. 1999 Dec 1 [cited 2024 Mar 10];86(11):2337–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10590376/>
 26. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical Cystectomy in the Treatment of Invasive Bladder Cancer: Long-Term Results in 1,054 Patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2001 Feb 1;19(3):666–75.
 27. Vale CL. Adjuvant Chemotherapy in Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data. *European Urology*. 2005 Aug;48(2):189–201.
 28. Carcinoma de células renais [Internet]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220601_ddt_ccr_cp_38.pdf
 29. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *The New England Journal of Medicine* [Internet]. 2007 Jan 11;356(2):125–34. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17215530?dopt=Abstract>
 30. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, Boorjian SA, Bray F, Coleman J, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *European Urology*. 2019 Jan;75(1):74–84.
 31. Clague J, Lin J, Cassidy A, Matin S, Tannir NM, Tamboli P, et al. Family History and Risk of Renal Cell Carcinoma: Results from a Case-Control Study and Systematic Meta-Analysis. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2009 Mar 1;18(3):801–7.
 32. Ljungberg, B, Cowan, N., Hanbury, D.C.; Hora M., Kuczyk, M.A.; Merseburger et al. Diretrizes para o carcinoma de célula renal. *Eur Urol* 2001 Set; 40(3):252-5
 33. Jean-Jacques Patard, Leray E, Rodriguez AW, Rioux-Leclercq N, Guille F, Lobel B. Correlation between Symptom Graduation, Tumor Characteristics and Survival in Renal Cell Carcinoma. 2003 Aug 1;44(2):226–32.
 34. Grünwald V, Eberhardt B, Bex A, Flörcken A, Gauler T, Derlin T, et al. An interdisciplinary consensus on the management of bone metastases from renal cell

- carcinoma. Nature Reviews Urology [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2021 Sep 16];15(8):511–21. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41585-018-0034-9>
35. Maller VG. Renal cell carcinoma (TNM staging) | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org [Internet]. Radiopaedia. Available from: <https://radiopaedia.org/articles/renal-cell-carcinoma-tnm-staging>
 36. Ljungberg B, Cowan N, Hanbury D, Hora M, Kuczyk M, Merseburger A, et al. Diretrizes sobre carcinoma de células renais (Texto atualizado em abril de 2010) [Internet]. Available from: http://www.sbu.org.br/pdf/guidelines_EAU/carcinoma-de-celulas-renais.pdf
 37. Kunath F, Schmidt S, Krabbe LM, Miernik A, Dahm P, Cleves A, et al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy for clinical localised renal masses. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017 May 9;
 38. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, et al. A Prospective, Randomised EORTC Intergroup Phase 3 Study Comparing the Oncologic Outcome of Elective Nephron-Sparing Surgery and Radical Nephrectomy for Low-Stage Renal Cell Carcinoma. European Urology. 2011 Apr;59(4):543–52.
 39. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Van Der Kwast T, Mason V, et al. Diretrizes sobre câncer de próstata (Texto atualizado em março de 2011) [Internet]. Available from: https://sbu.org.br/pdf/guidelines_EAU/cancer-de-prostata.pdf
 40. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, Euling S, Ho S, Landolph J, et al. Human prostate cancer risk factors. Cancer. 2004;101(S10):2371–490.
 41. Nardi, A; Pompeu, ACL; Faria, EF; Guimarães, GC; Calixto, JR; Ponte, JRT et al. Sociedade Brasileira de Urologia. Diretrizes de Câncer de Próstata. Rio de Janeiro: SBU, 2011. 92p.
 42. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent—Update 2013. European Urology. 2014 Jan;65(1):124–37.
 43. Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, Bahnson RR, Barocas DA, Castle EP, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines Prostate Cancer Early Detection, Version 2.2015. Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN [Internet]. 2015 Dec 1;13(12):1534–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26656522/>
 44. Sammon JD, Trinh Q, Sukumar S, Ravi P, Friedman A, Sun M, et al. Risk factors for biochemical recurrence following radical perineal prostatectomy in a large contemporary series: A detailed assessment of margin extent and location. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. 2013 Nov 1;31(8):1470–6.
 45. Buyyounouski MK, Choyke PL, McKenney JK, Sartor O, Sandler HM, Amin MB, et al. Prostate cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth

- edition cancer staging manual. CA: a cancer journal for clinicians [Internet]. 2017;67(3):245–53. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28222223>
46. Isbarn H, Wanner M, Salomon G, Steuber T, Schlomm T, Köllermann J, et al. Long-term data on the survival of patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy in the prostate-specific antigen era. *BJU International*. 2009 Dec 11;106(1):37–43.
 47. Ng E, Woo HH, Turner S, Leong E, Jackson M, Spry N. The Influence of Testosterone Suppression and Recovery on Sexual Function in Men With Prostate Cancer: Observations From a Prospective Study in Men Undergoing Intermittent Androgen Suppression. *Journal of Urology*. 2012 Jun;187(6):2162–7.
 48. Connolly RM, Carducci MA, Antonarakis ES. Use of androgen deprivation therapy in prostate cancer: indications and prevalence. *Asian Journal of Andrology*. 2012 Jan 9;14(2):177–86.
 49. Saylor PJ, Smith MR. Metabolic Complications of Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *Journal of Urology*. 2009 May;181(5):1998–2008.
 50. Sousa JP, Lopes L da S. Quimioterapia no tratamento do câncer de próstata e suas complicações: revisão de literatura. *Revista Uningá*. 2020 Oct 6;57(3):95–106.
 51. Sousa, R. S; Vieira, A. M; Melo, MSG; Silva, TF. Tratamento do câncer de próstata: radioterapia, quimioterapia e plantas medicinais como alternativa terapêutica. *Revista eletrônica acervo saúde*: v. 11, n. 9, p. E537, 2019.
 52. Santilli V, Bernetti A, Mangone M, Paoloni M. Clinical definition of sarcopenia. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism: The Official Journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases* [Internet]. 2014 Sep 1;11(3):177–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25568649/>
 53. Primeau AJ, Adihetty PJ, Hood DA. Apoptosis in Heart and Skeletal Muscle. *Canadian Journal of Applied Physiology*. 2002 Aug;27(4):349–95.
 54. Candé C, Vahsen N, Garrido C, Kroemer G. Apoptosis-inducing factor (AIF): caspase-independent after all. *Cell Death & Differentiation*. 2004 Mar 12;11(6):591–5.
 55. Bodine SC, Baehr LM. Skeletal muscle atrophy and the E3 ubiquitin ligases MuRF1 and MAFbx/atrogen-1. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2014 Sep 15;307(6):E469–84.
 56. John Mayer R. The meteoric rise of regulated intracellular proteolysis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2000 Nov;1(2):145–8.
 57. Wong E, Cuervo AM. Integration of Clearance Mechanisms: The Proteasome and Autophagy. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2010 Nov 10;2(12):a006734–4.

58. Komander D, Rape M. The Ubiquitin Code. *Annual Review of Biochemistry*. 2012 Jul 7;81(1):203–29.
59. Teixeira V de ON, Filippin LI, Xavier RM. Mechanisms of muscle wasting in sarcopenia. *Revista Brasileira De Reumatologia* [Internet]. 2012 [cited 2024 Mar 10];52(2):252–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22460414/>
60. Li YP, Chen Y, Li AS, Reid MB. Hydrogen peroxide stimulates ubiquitin-conjugating activity and expression of genes for specific E2 and E3 proteins in skeletal muscle myotubes. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2003 Oct;285(4):C806–12.
61. Murton AJ, Constantin D, Greenhaff PL. The involvement of the ubiquitin proteasome system in human skeletal muscle remodelling and atrophy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2008 Dec;1782(12):730–43.
62. Jackman RW, Kandarian SC. The molecular basis of skeletal muscle atrophy. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* [Internet]. 2004 Oct;287(4):C834–43. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpcell.00579.2003>
63. Yamada M, Sankoda Y, Tatsumi R, Mizunoya W, Ikeuchi Y, Sunagawa K, et al. Matrix metalloproteinase-2 mediates stretch-induced activation of skeletal muscle satellite cells in a nitric oxide-dependent manner. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2008 Jan;40(10):2183–91.
64. Dew ys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med*. 1980;69:491-7.
65. Williams GR, Chen Y, Kenzik KM, McDonald AM, Shachar SS, Klepin HD, et al. Assessment of Sarcopenia Measures, Survival, and Disability in Older Adults Before and After Diagnosis With Cancer. 2020 May 12;3(5):e204783–3.
66. Ryall JG, Schertzer JD, Lynch GS. Cellular and molecular mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and weakness. *Biogerontology*. 2008 Feb 26;9(4):213–28.
67. Vega MCMD, Laviano A, Pimentel GD. Sarcopenia and chemotherapy-mediated toxicity. *Einstein (Sao Paulo, Brazil)* [Internet]. 2016;14(4):580–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28076611/>
68. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological reviews* [Internet]. 2002;82(1):47–95. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11773609>
69. Jackman RW, Kandarian SC. The molecular basis of skeletal muscle atrophy. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* [Internet]. 2004 Oct;287(4):C834–43. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpcell.00579.2003>

70. Santilli V, Bernetti A, Mangone M, Paoloni M. Clinical definition of sarcopenia. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism: The Official Journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases* [Internet]. 2014 Sep 1;11(3):177–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25568649/>
71. Howard C, Ferrucci L, Sun K, Fried LP, Walston J, Varadhan R, et al. Oxidative protein damage is associated with poor grip strength among older women living in the community. *Journal of Applied Physiology*. 2007 Jul;103(1):17–20.
72. Dhillon RJS, Hasni S. Pathogenesis and Management of Sarcopenia. *Clinics in Geriatric Medicine* [Internet]. 2017 Feb;33(1):17–26. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5127276/>
73. Marín Caro MM, Laviano A, Pichard C. Nutritional intervention and quality of life in adult oncology patients. *Clinical Nutrition*. 2007 Jun;26(3):289–301.
74. Fukushima H, Nakanishi Y, Kataoka M, Ken-ichi Tobisu, Koga F. Prognostic Significance of Sarcopenia in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *The Journal of Urology*. 2016 Jan 1;195(1):26–32.
75. Psutka SP, Carrasco A, Schmit GD, Moynagh MR, Boorjian SA, Frank I, et al. Sarcopenia in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy: Impact on cancer-specific and all-cause mortality. *Cancer*. 2014 May 19;120(18):2910–8.
76. Hu X, Liao DW, Yang ZQ, Yang WX, Xiong SC, Li X. Sarcopenia predicts prognosis of patients with renal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *International braz j urol* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2024 Mar 10];46(5):705–15. Available from: <https://europepmc.org/article/MED/32213202>
77. Miyake, M.; Morizawa, Y.; Hori, S.; Marugami, N.; Shimada, K.; Gotoh, D.; Tatsumi, Y.; Nakai, Y.; Inoue, T.; Anai, S.; e outros. Impacto clínico da perda pós-operatória no músculo psoas maior e no índice nutricional após cistectomia radical em pacientes com carcinoma urotelial da bexiga. *BMC Cancer*, 2017 , 17 , 237.
78. Fukushima, H., Yokoyama, M., Nakanishi, Y., Tobisu, K., & Koga, F. Sarcopenia as a Prognostic Biomarker of Advanced Urothelial Carcinoma. *PLoS ONE*, 2015, 10, e0115895
79. Butterworth CEJ. The Skeleton in the Hospital Closet. *Nutrition Today* [Internet]. 1974 Mar 1;9(2):4. Available from: https://journals.lww.com/nutritiontodayonline/citation/1974/03000/the_skeleton_in_the_hospital_closet.1.aspx
80. Correia MI, Hegazi RA, Diaz-Pizarro Graf JI, Gomez-Morales G, Fuentes Gutiérrez C, Goldin MF, et al. Addressing Disease-Related Malnutrition in Healthcare. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2015 Apr 16;40(3):319–25.

81. Barrera R. Nutritional Support in Cancer Patients. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2002 Sep;26(5_suppl):S63–71.
82. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clinical Nutrition*. 2019 Feb;38(1):48–79.
83. Diretriz BRASPEN de terapia nutricional no paciente com câncer. *BRASPEN J* 2019; 34 (Supl 1):2-32.
84. Purcell SA, Thornberry RS, Elliott SA, Panton LB, Ormsbee MJ, Edgar Ramos Vieira, et al. Body Composition, Strength, and Dietary Intake of Patients with Hip or Knee Osteoarthritis. 2016 Jun 1;77(2):98–102.
85. Dempsey DT, Feurer ID, Knox LS, Crosby LO, Buzby GP, Mullen JL. Energy expenditure in malnourished gastrointestinal cancer patients. *Cancer*. 1984 Mar 15;53(6):1265–73.
86. Martin WF, Armstrong LE, Rodriguez NR. Dietary protein intake and renal function. In: *Clinical Nutrition: The Interface Between Metabolism, Diet, and Disease*. 2013
87. Ishikawa T, Yasuda T, Doi T, Okayama T, Sakamoto N, Gen Y, et al. The amino acid-rich elemental diet Elental® preserves lean body mass during chemo- or chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Oncology Reports*. 2016 Jun 15;36(2):1093–100.
88. Mazzuca F, Roberto M, Arrivi G, Sarfati E, Schipilliti FM, Crimini E, et al. Clinical Impact of Highly Purified, Whey Proteins in Patients Affected With Colorectal Cancer Undergoing Chemotherapy: Preliminary Results of a Placebo-Controlled Study. *Integrative Cancer Therapies*. 2019 Jan;18:153473541986692.
89. Fouladiun M, Körner U, Bosaeus I, Daneryd P, Hylander A, Lundholm KG. Body composition and time course changes in regional distribution of fat and lean tissue in unselected cancer patients on palliative care—Correlations with food intake, metabolism, exercise capacity, and hormones. *Cancer*. 2005;103(10):2189–98.
90. Ferreira IKC. Terapia nutricional em Unidade de Terapia Intensiva. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2007 Mar;19(1):90–7.
91. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *The Lancet* [Internet]. 2004 Jan;363(9403):157–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14726171/>
92. OPAS. Reunión del Comité Asesor de Investigaciones en Salud [The 30th Meeting of the Advisory Committee on Health Research]. *Bol Oficina Sanit Panam*. 1995 Dec;119(6):538-46.
93. Blackburn GL, Bistrian BR, Maini BS, Schlamm HT, Smith MF. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. *J Parenter Enter Nutr*. 1977;1(1):11–21.

94. Frisancho AR. Anthropometric standards: an interactive nutritional reference of body size and body composition for children and adults. Michigan: University of Michigan Press; 2008.
95. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment status. *Am J Clin Nutr.* 1981;34(11):2540–5. 78. Barbosa AR, Souza JMP, Lebrão ML, Laurenti R, Marucci M de FN. Anthropometry of elderly residents in the city of São Paulo, Brazil. *Cad Saúde Pública.* 2005;21(6):1929–38).
96. Barbosa AR, Souza JMP, Lebrão ML, Laurenti R, Marucci M de FN. Anthropometry of elderly residents in the city of São Paulo, Brazil. *Cad Saúde Pública.* 2005;21(6):1929–38.
97. Rolland Y, Lauwers-Cances V, Cournot M, Nourhashémi F, Reynish W, Rivière D, et al. Sarcopenia, calf circumference, and physical function of elderly women: a cross-sectional study. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(8):1120-4.
98. Paixão EM, Gonzalez MC, Ito MK. A prospective study on the radiation therapy associated changes in body weight and bioelectrical standardized phase angle. *Clin Nutr.* 2015;34(3):496-500. PMID: 24953772; doi: 10.1016/j.clnu.2014.05.01
99. Kotler, D. P. et al. Prediction of body cell mass, fat-free mass, and total body water with bioelectrical impedance analysis: effects of race, sex, and disease. *The American journal of clinical nutrition*, v. 64, n. 3, p. 489S-497S, 1996
100. Kyle UG Genton L. Hans D. Pichard C. Validation of a bioelectrical impedance analysis equation to predict appendicular skeletal muscle mass (ASMM). *Clin Nutr.* 2003; 22 : 537-543
101. Kyle UG, Laurence Genton, Laurie Karsegard, Daniel O Slosman, Claude Pichard, Single prediction equation for bioelectrical impedance analysis in adults aged 20–94 years, *Nutrition*, Volume 17, Issue 3, 2001, Pages 248-253, ISSN 0899-9007.
102. Ottery, F. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. *Nutrition.* 1996 Jan;12:S15–9.
103. Gonzalez MC, Borges LR, Silveira DH, Assunção MCF, Orlandi SP. Validação da versão em português da avaliação subjetiva global produzida pelo paciente. *Rev Bras Nutr Clin* 2010;25(2):102-8.
104. Mohammadi, S.; Sulaiman, S.; Koon, P.B.; Amani, R.; Hosseini, S.M. Association of Nutritional Status with Quality of Life in Breast Cancer Survivors. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013, v.14, n.12, p.7749-7755.
105. Padovani RM, Amaya-Farfán J, Colugnati FAB, Domene SMÁ. Dietary reference intakes: aplicabilidade das tabelas em estudos nutricionais. *Rev Nutr [Internet].* 2006Nov;19(6):741–60. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1415-52732006000600010>.

ANEXOS

ANEXO A



Centro de Estudos em
Pesquisa Experimental
em Saúde

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Exercício como tratamento da caquexia e sarcopenia no câncer: um ensaio clínico, controlado e randomizado.

Pesquisador: Rafael Deminice

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 60614422.0.0000.5231

Instituição Proponente: CEFE - PROGRAMA DE PÓS - GRADUAÇÃO EM EDUCAÇÃO FÍSICA UEMUEL

Patrocinador Principal: CONSELHO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO-CNPQ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.618.904

Apresentação do Projeto:

As informações abaixo foram retiradas do documento:

PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1976135.pdf

Resumo:

A sarcopenia e a caquexia são complicações com alta incidência em pacientes oncológicos. Caracterizadas pela perda progressiva de peso corporal, massa e força muscular, estão estreitamente associadas ao aumento da incidência de incapacidade física, hospitalização e mortalidade em pessoas com câncer. Apesar disto, não há droga ou tratamento aprovados para combater tais condições. Assim, o exercício físico surge como importante ferramenta para a prevenção/tratamento destas doenças, já que combate diretamente a perda de massa, força e disfunções físicas, principais componentes da sarcopenia e caquexia associadas ao câncer. Entretanto, a efetividade, implicações clínicas e mecanismos biológicos de ação do exercício físico para prevenção/tratamento da sarcopenia e da caquexia em pessoas com câncer são pouco conhecidos. Assim, o objetivo principal do presente projeto é estudar os possíveis efeitos protetores do exercício físico contra a sarcopenia e a caquexia associada ao câncer e sua relação com desfechos clínicos importantes como sobrevida, complicações no tratamento e marcadores clínicos da doença. Este estudo será

conduzido como um ensaio clínico randomizado, prospectivo, controlado com pacientes de câncer

Endereço: LASESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

UF: PR

Município: LONDRINA

CEP: 86.057-970

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep288@uel.br



Centro de Estudos em
Pesquisa Epidemiológica
São Paulo

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL



Continuação do Protocolo: 5.018.904

de próstata, bexiga e rim, com indicativo cirúrgico com e sem sarcopenia ou caquexia, que serão designados aleatoriamente para a intervenção do exercício ou cuidados usuais. A intervenção será realizada no período pré-cirúrgico de no mínimo 3 semanas, com duas sessões supervisionadas de exercício multimodal semanais. A viabilidade será avaliada por taxas de elegibilidade, recrutamento, aderência e atrito. A eficácia determinada por mudanças na força, massa muscular e aptidão cardiorrespiratória. Os pacientes serão acompanhados por 1 ano para avaliação de complicações clínicas, peri e pós-operatórias, tempo de hospitalização, recidiva, progressão da doença e aparecimento de metástases, sobrevida global, entre outros. A análise da covariância comparará as diferenças entre os grupos no pós-intervenção para todos os resultados relacionados à saúde acompanhados.

Critério de Inclusão:

Pessoas elegíveis para inclusão no estudo serão homens e mulheres, maiores de >18 anos, recém diagnosticados com câncer urológico, encaminhados ao ambulatório do Hospital do Câncer de Londrina, com indicação de tratamento cirúrgico e que aceitem participar do estudo.

Critério de Exclusão:

Serão excluídos pacientes que apresentem 1) alguma contraindicação médica para a práticas de exercícios físicos, 2) presença de disfunções físicas severas e 2) presença de qualquer incapacidade física que não permita a realização da avaliação ou exercício físico

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Desenvolver e implementar programa de exercícios físico para pessoas com câncer de próstata, bexiga e rim no Hospital do Câncer de Londrina para estudar seus possíveis efeitos protetores contra a sarcopenia e caquexia associadas a esta doença;

Objetivo Secundário:

1) Estudar os mecanismos biológicos subjacentes ao possível efeito protetor do exercício físico contra a sarcopenia e a caquexia; 2) Estudar os efeitos do exercício físico sobre desfechos clínicos importantes como sobrevida, complicações no tratamento e marcadores clínicos da doença.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

A previsão de riscos é mínima. O paciente poderá sentir algum desconforto ou eventual constrangimento ao ser perguntado sobre sua condição financeira, ao avaliar o seu peso e altura corporal ou massa muscular, que não é maior do que o causado pelos exames e diagnóstico da

Endereço: LABEBC - Sala 14
Bairro: Campus Universitário
UF: PR Município: LONDRINA
Telefone: (43)3371-5455

CEP: 86.057-070

E-mail: cep2004@uel.br



Universidade Estadual
de Londrina

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL



Continuação do Parecer: 5.010.004

doença.

Para evitar tal desconforto, todas as medidas citadas serão realizadas em local reservado e com privacidade. O paciente poderá sentir leve cansaço durante os testes físicos e exercícios físicos. É importante destacar que a prática de exercícios é considerada segura e viável em pessoas com câncer, inclusive durante o tratamento oncológico, segundo associações médicas nacionais e internacionais. Caso haja qualquer prejuízo a saúde do paciente, este será encaminhado ao atendimento médico com o profissional parceiro neste projeto.

Benefícios:

A prática de exercícios físicos orientada por profissional capacitado pode aumentar a força e função física, diminuir a adiposidade corporal e o risco de doenças crônicas, pode aumentar a qualidade de vida e a sobrevivência de pessoas com muitos tipos de câncer.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de uma pesquisa interessante, bem estruturada e já aprovada pelo CNPq.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Parecer da documentação apresentada (de acordo com a resolução CNS 466/2012):

- Apresenta folha de rosto, preenchida e assinada adequadamente;
- Apresenta projeto de pesquisa (já aprovado pelo CNPq);
- Apresenta cartas assinadas pelos colaboradores da pesquisa: enfermeiro e médico responsáveis pela obtenção de amostras;
- Apresenta declaração assinada pela Diretora do Hospital do Câncer de Londrina;
- Apresenta TCLE preenchido adequadamente, com todas as informações necessárias e linguagem de fácil compreensão;
- Apresenta termo de Outorga do CNPq. Financiamento de R\$ 107.666,40 ; Processo 403232/2021-0
- Apresenta termo de Sigilo e Confidencialidade

Conclusões ou Pendências e Lista de inadequações:

PENDÊNCIA ATENDIDA: PENDÊNCIA 1: Na previsão de Riscos, os pesquisadores descrevem: "O paciente poderá sentir algum desconforto ou eventual constrangimento ao ser perguntado sobre sua condição financeira, ao avaliar o seu peso e altura corporal ou massa muscular, que não é maior do que o causado pelos exames e diagnóstico da doença". Como a condição financeira dos

Endereço: LABESC - Sala 14
Bairro: Campus Universitário
UF: PR Município: LONDRINA
Telefone: (43)3371-5455

CEP: 86.057-970

E-mail: cep265@uel.br



Centro de Ética em
Pesquisas Envolvendo
Seres Humanos

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL



Continuação do Parecer 5.010.904

pacientes será avaliada? Caso seja realmente explorada, os pesquisadores devem apresentar termo de Confidencialidade e Sigilo, de acordo com a resolução.

PENDÊNCIA ATENDIDA: PENDÊNCIA 2: O cronograma apresentado registra início da execução do Projeto para Agosto de 2022. Solicita-se carta assinada pelo pesquisador de que a coleta de dados ainda não começou e não se iniciará até aprovação final do CEP.

Todas as pendências foram atendidas e o projeto deve ser aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Prezado(a) Pesquisador(a),

Este é seu parecer final de aprovação, vinculado ao Comitê de Ética em Pesquisas Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina. É sua responsabilidade apresentá-lo aos órgãos e/ou instituições pertinentes.

Ressaltamos, para início da pesquisa, as seguintes atribuições do pesquisador, conforme Resolução CNS 466/2012 e 510/2016:

A responsabilidade do pesquisador é indelegável e inderrogável e compreende os aspectos éticos e legais, cabendo-lhe:

- conduzir o processo de Consentimento e de Assentimento Livre e Esclarecido;
- apresentar dados solicitados pelo sistema CEP/CONEP a qualquer momento;
- desenvolver o projeto conforme delineado, justificando, quando ocorridas, a sua mudança ou interrupção;
- elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;
- manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período mínimo de 5 (cinco) anos após o término da pesquisa;
- encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores e pessoal técnico integrante do projeto;
- justificar fundamentadamente, perante o sistema CEP/CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Coordenação CEP/UEL

Endereço: LAGEOC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

UF: PR

Telefone: (43)3371-5455

Município: LONDRINA

CEP: 86.057-970

E-mail: cep266@uel.br



Centro de Estudos em
Política Educacional
José Augusto

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL



Continuação do Parecer: 5.615.904

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1976135.pdf	16/08/2022 10:55:26		Aceito
Outros	RespostaCEP.pdf	16/08/2022 10:54:52	Rafael Deminice	Aceito
Outros	TCS.pdf	16/08/2022 10:53:59	Rafael Deminice	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Deminiceprojexerciciooncologico.pdf	12/07/2022 14:56:19	Rafael Deminice	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Pesquisadores.pdf	12/07/2022 14:55:24	Rafael Deminice	Aceito
Declaração do Patrocinador	CNPqPatrocinador.pdf	12/07/2022 14:53:42	Rafael Deminice	Aceito
Declaração de concordância	HCL.pdf	12/07/2022 14:51:40	Rafael Deminice	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	12/07/2022 14:42:39	Rafael Deminice	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto.pdf	11/07/2022 17:51:16	Rafael Deminice	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

LONDRINA, 01 de Setembro de 2022

Assinado por:
Adriana Lourenço Soares Russo
(Coordenador(a))

Endereço: LABEIOC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

CEP: 86.057-670

E-mail: cep200@uel.br