



Avaliação da dor e estado nutricional em pacientes submetidos à radioterapia paliativa

Assessment of pain and nutritional status in patients undergoing palliative radiotherapy

Patricia Mineiro de Oliveira¹ , Victória Regina da Silva Oliveira² , Jose Pinhata Otoch¹ , Camila Squarzoni Dale^{1,2}

¹ Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Departamento de Cirurgia, São Paulo, SP, Brasil.

² Universidade de São Paulo, Departamento de Anatomia, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência para:
Camila Squarzoni Dale
camila.dale@usp.br

Apresentado em:
12 de julho de 2024.

Aceito para publicação em:
20 de setembro de 2024.

Conflito de interesses:
não há.

Fontes de fomento:
VRSO [Bolsa 2018/18483-1] e CSD [Bolsa 2018/14560-1] foram apoiados pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

Editor associado responsável:
Erica Brandão de Moraes

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A dor no câncer apresenta alta prevalência e impacto psicossocial significativo. À análise nutricional e a avaliação instrumental da dor em pacientes oncológicos fornecem diretrizes para um melhor controle, já que o estado nutricional é um fator prognóstico. O objetivo deste estudo foi investigar as características da dor e sua associação com o estado nutricional em pacientes submetidos à radioterapia antálgica em um hospital público na Amazônia Brasileira.

MÉTODOS: Este é um estudo observacional prospectivo, não randomizado, que envolveu 48 pacientes em tratamento paliativo antálgico no Departamento de Radioterapia do Hospital Regional do Baixo Amazonas (HRBA), Brasil. Questionários validados foram utilizados para avaliar e excluir comorbidades e sintomas de dor. A coleta de dados incluiu instrumentos unidimensionais e multidimensionais para análise da dor antes e após a radioterapia, além da análise de dados clínicos, epidemiológicos e nutricionais.

RESULTADOS: Metade dos pacientes apresentava caquexia; a outra metade, que não era caquética, era composta por pacientes com sobrepeso e baixa massa magra apendicular. Os pacientes responderam bem à radioterapia antálgica, tanto imediatamente, quanto após um mês de tratamento. Pacientes caquéticos apresentaram uma pontuação na escala analógica visual mais alta, com redução numérica significativamente menor. As taxas de resposta foram menores e a deterioração após a radiação ocorreu com mais frequência neste grupo. Pacientes caquéticos tiveram mais dor neuropática e maior duração da dor. Este grupo também apresentou uma pontuação mais alta para pensamentos catastróficos sobre a dor e uma maior taxa de sintomas de ansiedade e depressão.

CONCLUSÃO: Considerando os resultados obtidos, observou-se uma influência negativa do estado nutricional deficiente na resposta à irradiação antálgica e nos sintomas de dor. Esse fato deve ser considerado ao planejar o tratamento de pacientes com câncer.

DESCRITORES: Caquexia, Dor no câncer, Radioterapia.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Cancer pain has a high prevalence and significant psychosocial impact. Nutritional analysis and instrumental assessment of pain in cancer patients provide guidelines for better control, as nutritional status is a prognostic factor. The objective of this study was to investigate the characteristics of pain and its association with nutritional status in patients undergoing antalgic radiotherapy in a public hospital in the Brazilian Amazon.

METHODS: This is a prospective, non randomized, observational study that enrolled forty-eight patients for palliative antalgic treatment in the Radiotherapy Department of the *Hospital Regional do Baixo Amazonas* (HRBA - Lower Amazonas Regional Hospital), Brazil. Validated questionnaires were used to assess and exclude comorbidities and pain symptoms. Data collection included uni and multidimensional instruments for pain analysis before and after radiotherapy, and analysis of clinical, epidemiological, and nutritional data.

RESULTS: Half of the patients were cachectic; the other half, who were not cachectic, were overweight patients with low appendicular lean mass. Patients responded well to antalgic radiotherapy both immediately and after 1 month of treatment. Cachectic patients had a higher score by the Visual Analogue Scale with significantly lower numerical reduction. Response rates were lower and deterioration after radiation occurred more frequently in this group. Cachectic patients had more neuropathic pain and longer pain duration. This group also presented a higher score for catastrophic thoughts about pain and a higher rate of anxiety and depression symptoms.

CONCLUSION: Considering the results obtained, a negative influence of poor nutritional status is observed on the response to antalgic irradiation and pain symptoms. This fact that must be considered when planning the treatment of cancer patients.

KEYWORDS: Cachexia, Cancer pain, Radiotherapy.

DESTAQUES

- O estado nutricional interfere na resposta dor
- Pacientes caquéticos apresentam maiores escores de dor
- Pacientes caquéticos apresenta dor com características neuropáticas

INTRODUÇÃO

A dor é um dos sintomas mais comuns e debilitantes do câncer¹ e é mais frequente em estágios avançados². Ela pode ser classificada como nociceptiva, neuropática ou mista¹ e, em pacientes com câncer, geralmente é mista e pode incluir mecanismos isquêmicos, inflamatórios e compressivos^{2,3}. A prevalência e a intensidade da dor oncológica podem variar de acordo com a heterogeneidade fenotípica e genotípica do tumor⁴, sua localização, a presença de metástases, o estágio da neoplasia e a agressividade do tumor e dos seus tratamentos, além de fatores intrínsecos ao paciente⁵.

A radioterapia é frequentemente usada com intenção paliativa no tratamento da dor, seja ela causada por lesão destrutivo ao tecido causado pelo tumor ou por invasão de estruturas nervosas e partes moles³⁻⁶. Esse tratamento pode alcançar a remissão completa em cerca de 30% a 50% dos casos e a remissão parcial em mais de 80% dos casos⁷⁻⁹, com equivalência analgésica de vários esquemas de prescrição de doses (30 Gy em 10 frações, 20 Gy em 5 frações ou 8 Gy em fração única)¹⁰⁻¹⁷. Considerando as metástases ósseas, a causa mais comum de dor intratável relacionada ao câncer, os estudos indicam que o efeito analgésico da radiação é alcançado por meio da estimulação da ossificação, da diminuição da atividade de osteoclastos, da redução da osteólise por meio da morte das células tumorais, o que resulta em redução da carga tumoral. A melhora da dor observada em alguns pacientes indica uma diminuição da atividade inflamatória, bem como da concentração de mediadores químicos na região irradiada^{7,18}.

Várias citocinas podem ser produzidas de forma exacerbada pelo tumor e pelo sistema imunológico, afetando a dor, sua resposta, exacerbção e manutenção³. Se houver predominância sistêmica de citocinas pró-inflamatórias, pode haver piora da qualidade de vida, dor, fadiga, alterações cognitivas, resistência à terapia e mau prognóstico em pacientes com câncer^{2,19}. O estudo²⁰ afirmou que a nutrição é uma ferramenta fundamental no tratamento de condições inflamatórias e dolorosas. Além disso, a sensibilização do sistema nervoso central (SNC), a percepção cerebral e os fatores psicossociais desempenham um papel crucial na persistência da experiência da dor^{21,22}. Além disso, é necessário considerar o conceito de dor total proposto por Cicely Saunders em 1960, indicando que a base para o tratamento adequado da dor em pacientes com câncer inclui, além de diversas modalidades de tratamento, as esferas culturais e psicossociais desses indivíduos^{23,24}.

Apesar da lacuna na literatura correlacionando dor e estado nutricional, estudos pré-clínicos indicam que a má nutrição pode influenciar os fatores subjacentes da dor em vários mecanismos, tais como: inflamação periférica, ativação de aferentes vagais, alterações na microbiota intestinal, estresse oxidativo e dano em tecidos²¹. A condição sistêmica inflamatória presente na caquexia pode estar correlacionada com os níveis e as características da dor, a resposta aos opioides, a qualidade de vida e os aspectos psicológicos em pacientes com câncer avançado²¹. Autores²⁵ enfatizam a relevância da associação entre dor e estado nutricional nesses pacientes justamente devido à função e plasticidade neuronal, tornando a análise de sua correlação com as características da dor extremamente interessante e desafiadora.

Por considerar o câncer e o manejo da dor um problema de saúde pública, é necessário analisar os demais componentes que

compõem o processo terapêutico, pois esse conhecimento contribui para um plano de tratamento eficaz, reduz o ônus financeiro e aumenta a qualidade de vida dos pacientes^{17,26}.

O objetivo deste estudo foi analisar a relação entre dor e estado nutricional em pacientes com câncer avançado submetidos à radioterapia antálgica em um hospital público da Amazônia brasileira.

MÉTODOS

Estudo prospectivo e observacional realizado com pacientes encaminhados para tratamento paliativo antálgico no Serviço de Radioterapia do Hospital Regional do Baixo Amazonas (HRBA), Santarém, Pará, Brasil. Os pacientes foram admitidos de maneira randomizada de acordo com o processo de encaminhamento institucional para o serviço de radioterapia. Todos os participantes tinham indicação de radioterapia para alívio paliativo da dor. Após a consulta inicial de radioterapia, aqueles que atenderam aos critérios de inclusão foram convidados a participar do estudo. Assim, 48 pacientes foram selecionados e concordaram em participar do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Os critérios de inclusão foram: idade entre 18 e 80 anos; local doloroso que nunca havia sido tratado com cirurgia ou radiação; não haver participado de outro projeto de pesquisa; ausência de quimioterapia citotóxica ou uso contínuo de anti-inflamatórios (devido à sua possível interferência nos exames laboratoriais e no diagnóstico de caquexia); ausência de compressão medular, insuficiência renal ou hepática; e ausência de diagnóstico de síndrome de imunodeficiência ou doença autoimune. Durante o intervalo de coleta de dados, foram excluídos os pacientes que necessitaram de um procedimento cirúrgico no local doloroso tratado ou que iniciaram o uso de quimioterapia citotóxica durante a radioterapia, que começaram a participar de outro projeto de pesquisa ou que apresentaram progressão da doença ou morte no intervalo entre a coleta de dados. Além disso, os pacientes com dados incompletos que impossibilitaram a classificação do estado nutricional também foram excluídos.

Este estudo foi aprovado pelo HRBA e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de São Paulo (CAAE 91205118.7.0000.0065), registrado no REBEC (Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos) nº 12632.

Tratamento

Os pacientes foram submetidos à radioterapia após avaliação clínica para terapia antálgica. Eles foram submetidos à radioterapia de feixe externo com planejamento de radioterapia tridimensional e feixe de fótons de 6 MV gerado por um acelerador linear de elétrons. Os esquemas de prescrição de dose incluíram 40 Gy em 20 frações, 30 Gy em 10 frações, 20 Gy em 5 frações ou dose única de 8 Gy.

Coleta de dados

Os pacientes foram submetidos a uma avaliação clínica por meio de questionários e também foram revisados os prontuários

médicos e as fichas de tratamento de radioterapia. Os dados foram coletados em três momentos diferentes relacionados à radioterapia prescrita: antes do início (pré), imediatamente após o término (pós) e um mês após o término. A análise epidemiológica, a avaliação dos dados clínicos, o estado nutricional e o diagnóstico de caquexia foram obtidos antes do tratamento radioterápico. Após o diagnóstico de caquexia, os pacientes foram divididos em caquéticos e não caquéticos para analisar as características da dor e o impacto do tratamento recebido.

Para a análise epidemiológica, foram analisadas as seguintes variáveis: idade, sexo, origem e classe econômica. A classificação da classe econômica foi baseada na Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP)^{27,28}. O estado cognitivo atual foi analisado por meio da Mini Mental Examination Scale (MMES) e as habilidades pré-mórbidas relatadas pela *Premorbid Cognitive Abilities Scale* (PCAS)²⁹⁻³². O risco de abuso de álcool foi determinado com o uso do questionário AUDIT³³⁻³⁵.

Para a avaliação dos dados clínicos, foram identificados: o estágio do câncer, de acordo com a classificação TNM da União Internacional Contra o Câncer (UICC); o local primário da doença e o local topográfico tratado de acordo com o Código Internacional de Doenças (CID); as comorbidades referidas e o estado clínico, conforme a última descrição da situação clínica encontrada no registro médico eletrônico.

Para o estado nutricional, foram registrados dados antropométricos de altura e peso para calcular o índice de massa corporal (IMC). A análise da composição corporal foi realizada com absorciometria de raios-X de dupla energia (DXA) (GE Health Care, modelo Lunar) usando o software Encore 2010 versão 13.40. A partir dos dados obtidos com o DXA, o índice de massa magra apendicular (ALMI) e o índice de massa livre de gordura (FFMI) foram calculados³⁶. Para diagnosticar a caquexia, foi usado a escala CASCO³⁷⁻³⁹. Ela tem 5 domínios e as pontuações de cada domínio são somadas para gerar a pontuação final da CASCO, que classifica os pacientes como não caquéticos (se a porcentagem de perda de peso for zero ou menor que 5% e o questionário for negativo) e em três níveis de caquexia (leve 0-25 pontos, moderada 26-50 pontos, grave > 51 pontos)^{40,41}.

A EAV e quatro instrumentos multidimensionais foram usados para caracterizar a dor: Questionário McGill - forma curta; questionário *Douleur Neuropathique 4* (DN4) e Inventário de Sintomas de Dor Neuropática (NPSI)⁴²⁻⁴⁴. O estesiômetro de Semmes-Weinstein, também chamado de filamentos de von Frey, foi usado para analisar a sensibilidade exteroceptiva e o limiar de dor no local tratado⁴⁵.

Com relação ao impacto da radioterapia antálgica, a resposta ao tratamento foi avaliada de acordo com o valor encontrado na EAV; pensamentos catastróficos sobre a dor (PCS)⁴⁶; a prevalência de sintomas de ansiedade e depressão (HADS)⁴⁷.

Análise estatística

O efeito pré e pós-radioterapia foi avaliado com o teste de Wilcoxon. O teste de Kruskal-Wallis (não pareado, pós-teste de Dunn) foi usado para comparações entre grupos. Para todas as análises, foi adotado um nível de significância de $p < 0,05$, usando o GraphpadPrism® versão 8.0 (GraphPad Software, Inc.). Os dados

foram expressos como média±epm (erro padrão da média), números absolutos (n) ou porcentagem (%).

RESULTADOS

Setenta e cinco pacientes foram incluídos neste estudo, mas apenas 48 permaneceram. Dos 48 pacientes que participaram, apenas 28 (58,3%) tiveram seus dados coletados um mês após a radioterapia (Figura 1). A análise geral mostrou que 25 dos participantes eram do sexo masculino e 23 do sexo feminino, sendo 60,4% da cidade de Santarém. Os dados socioeconômicos mostraram que 46% tinham renda inferior a 1 salário-mínimo, 71% realizavam trabalhos manuais (com ou sem qualificação), 50% da população tinham baixa escolaridade, 47,9% tinham baixo perfil cognitivo e 93,8% apresentavam baixo risco de alcoolismo (Tabela 1).

Os dados foram expressos em números absolutos (n), média±epm e porcentagem (%) dos seguintes questionários: socioeconômico (ABEP), abuso de álcool (AUDIT), habilidades pré-mórbidas pela escala PCAS, cognição e escolaridade (MEEM), ocupação e sexo. Os dados clínicos referentes ao local do câncer primário e ao resultado do acompanhamento também foram incluídos, com base em uma amostra heterogênea de 48 pacientes avaliados pelo software GraphPad prism 8, n/a: não aplicável.

Com relação às variáveis clínicas, 73% dos pacientes negaram qualquer doença concomitante, 95,8% tinham doença metastática e 89,5% dos pacientes foram tratados para metástases ósseas. Os locais primários mais comuns foram próstata (33,3%, n=16) e mama (31,3%, n=15), e o regime de 30 Gray em 10 frações foi o esquema mais prescrito (91,6%, n=44). A análise de acompanhamento em janeiro de 2022 usando dados disponíveis no prontuário eletrônico mostrou que 43,7% dos pacientes foram submetidos a algum tipo de tratamento, seja hormonal (31,2%, n=15) ou quimioterapia (12,5%, n=6), e 29,2% (n=14) dos pacientes morreram (Tabela 1).

Estado nutricional

A estratificação de acordo com a CASCO demonstrou que 24 pacientes foram classificados como caquéticos, sendo 12,5% com caquexia leve (n=3), 33,3% com caquexia moderada (n=8) e 54,2% com caquexia grave (n=13). Entre os pacientes caquéticos, a perda de peso média foi de 17,8%. No entanto, 62,5% foram classificados na faixa normal do IMC. A análise compartimental revelou 71% de pacientes com baixo ALMI e 54,2% com baixo FFMI, destacando a sarcopenia que ocorre nesse grupo de pacientes e mostrando que a simples análise do índice de massa corporal não é suficiente nesse sentido. Em pacientes não caquéticos, a perda de peso média foi de 3,3%. De acordo com o IMC, 42% estavam acima do peso e 38% estavam na faixa de peso normal; 54% tinham ALMI baixo e 54% tinham FFMI normal, destacando mais uma vez a necessidade de análise individual dos compartimentos, pois pode ocorrer obesidade sarcopênica nesses pacientes (Tabela 2).

ALMI = *Appendicular Lean Mass Index*; ANO = anorexia; IMC = Índice de Massa Corporal; PPC = perda de peso corporal; FFMI = índice de massa livre de gordura; IMD = doenças inflamatórias, metabólicas e imunológicas; PF = performance

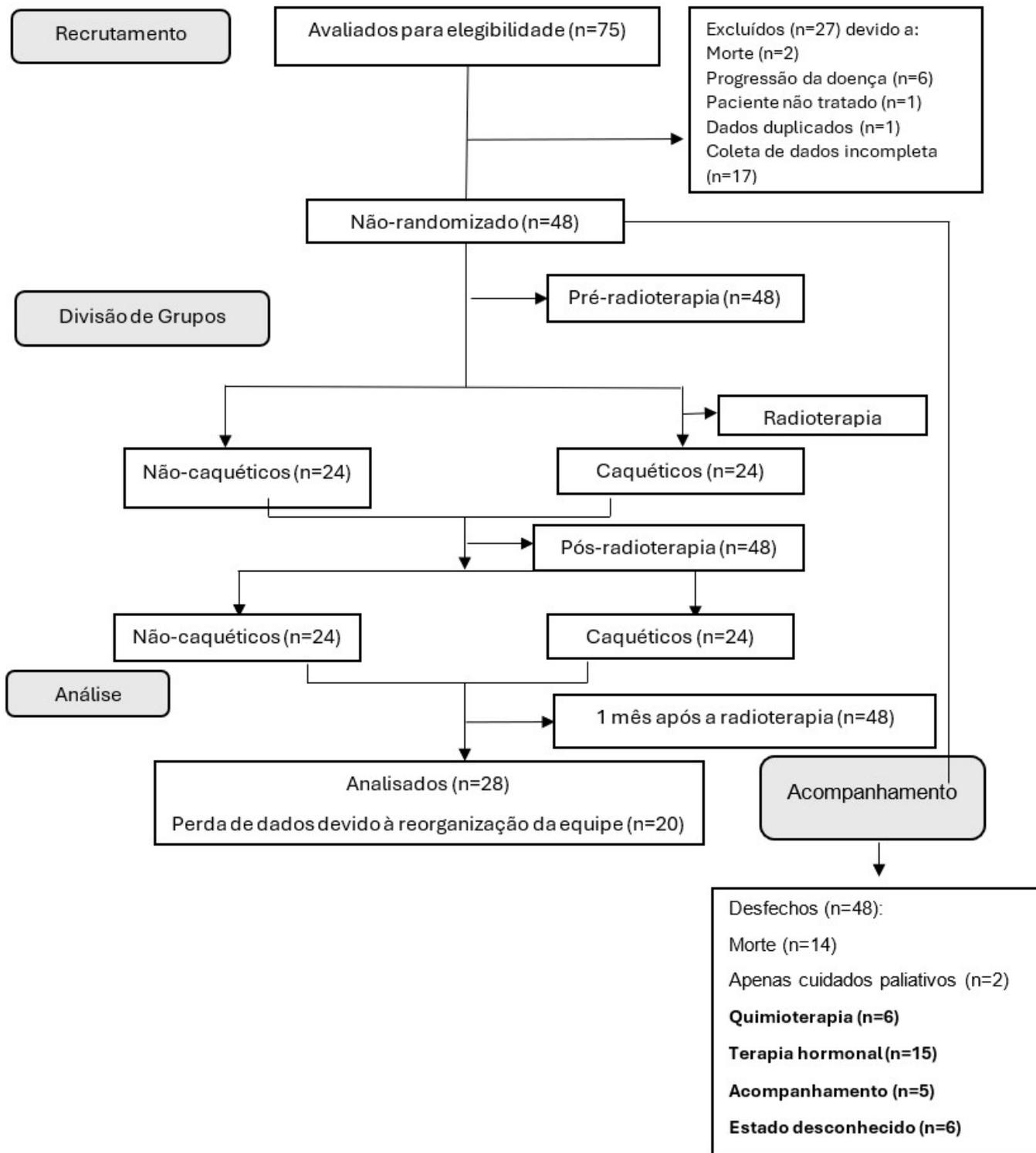


Figura 1. Fluxograma do estudo. Recrutamento, divisão dos grupos, análise e acompanhamento. Os dados foram expressos em números absolutos (n).

física; QV = qualidade de vida; pts max = máximo de pontos por domínio; n/a = não aplicável.

Os dados foram apresentados em números absolutos (n) e porcentagem (%), de acordo com o *Nutritional Instrumentalized Assessment and Cachexia Score* (CASCO). Os cálculos foram

realizados com o software Graphpad prism 8, com base em uma amostra heterogênea de 48 pacientes.

Independentemente da classificação do estágio da caquexia, a análise dos 5 domínios da CASCO (Tabela 2) revelou pontuações mais altas em todos os domínios no grupo

Tabela 1. Dados epidemiológicos e clínicos.

Histórico clínico e epidemiológico		n	Média±EPM	%	
Mulheres		23	49,1 ± 2,6	48	
Homens		25	66 ± 1,9	52	
Classificação Econômica (ABEP)					
		n	Média±EPM	%	
B2		5	25,6 ± 0,7	10	
C1		10	20,2 ± 0,4	21	
C2		10	15,9 ± 0,3	21	
D		22	11,9 ± 0,4	46	
E		1	5 ± 0,0	2	
Cognição e Escolaridade (MEEM)					
Baixa escolaridade/cognição		24	13,7 ± 0,9	50	
Escolaridade/cognição satisfatória		24	24 ± 0,6	50	
Escala de habilidades cognitivas pré-mórbidas (Premorbid Cognitive Abilities Scale - PCAS)					
≤15 pontos (baixo perfil cognitivo)		23	6,4 ± 0,98	47,9	
≥ 16 pontos (alto perfil cognitivo)		25	21,4 ± 0,8	52,1	
Ocupação					
Trabalho braçal		34	n/a	71	
Serviços		12	n/a	27	
Intelectual		1	n/a	2	
Risco de abuso de álcool (AUDIT)					
Baixo risco		45	0,11 ± 0,07	93,8	
Consumo de risco		2	8,0 ± 0,0	4,2	
Provável dependência		1	23,0 ± 0,0	2,1	
Local principal	Não caquéticos	Caquéticos	Resultado do acompanhamento	Não caquéticos	Caquéticos
	% (n)	% (n)		% (n)	% (n)
Próstata	37,5% (n=9)	29,2% (n=7)	Morte	12,5% (n=3)	45,8% (n=11)
Mama	37,5% (n=9)	25% (n=6)	Cuidado paliativo	0	8,3% (n=2)
Pulmões	8,3% (n=2)	12,5% (n=3)	Quimioterapia	12,5% (n=3)	12,5% (n=3)
Cérvix uterino	4,17% (n=1)	4,15% (n=1)	Terapia com hormônios	45,8% (n=11)	16,7% (n=4)
Gastrointestinal	4,17% (n=1)	8,3% (n=2)	Acompanhamento oncológico	20,8% (n=5)	0
Mieloma múltiplo	4,17% (n=1)	4,15% (n=1)	Estado desconhecido	8,3% (n=2)	16,7% (n=4)
Outros	4,17% (n=1)	16,7% (n=4)			

caquético e uma pontuação média geral de 47,4 contra 20 no grupo não caquético. Vale a pena observar que o domínio de desempenho físico está gravemente prejudicado em ambos os grupos, com pontuações médias altas, o que é consistente com as características clínicas da população com neoplasia metastática.

Características da dor

Com relação ao tipo predominante de dor, o questionário DN4 revelou que o grupo caquético tinha mais indivíduos com dor neuropática (83,3%) e essa quantidade diminuiu após a irradiação (54,2%), o que não foi observado no grupo não caquético (41,7%

Tabela 2. Análise do estado nutricional e diagnóstico de caquexia.

Estado Nutricional	Não caquéticos		Caquéticos		
	n	%	n	%	
Índice de Massa Corporal (IMC)					
Abaixo do peso (<18,5)	2	8	6	25	
Faixa de peso saudável (18,6-24,9)	9	38	15	62,5	
Sobrepeso (25-29,9)	10	42	3	12,5	
Obesidade (>30)	3	27	0	0	
Appendicular Lean Mass Index (ALMI)					
Baixo (<7,6 kg/m ² homens; < 5,5kg/m ² mulheres)	13	54	17	71	
Normal (>7,6 kg/m ² homens; >5,5kg/m ² mulheres)	11	46	7	29	
Fat Free Mass Index (FFMI)					
Baixo (<16,7 kg/m ² homens; < 14,6 kg/m ² mulheres)	8	33	13	54,2	
Normal (16,7 a 19,8 kg/m ² homens; 14,6 a 16,8 kg/m ² mulheres)	13	54	8	33,3	
Alto (>19,8 kg/m ² homens; >16,8 kg/m ² mulheres)	3	13	3	12,5	
CASCO		Não caquéticos		Caquéticos	
Domínios		n	%	n	%
PPC (40 pts max)		0,1	n/a	21,3	n/a
IMD (20 pts max)		3		4,5	
PF (15 pts max)		9		10,3	
ANO (15 pts max)		3,6		6,1	
QV (10 pts max)		4,4		5,2	
Pontuação Média		20		47,4	

pré e pós-TR). Em relação à dor nociceptiva, a quantidade total de pacientes não caquéticos após a RT foi reduzida pela metade, porém foi observado um aumento no número de pacientes caquéticos que apresentavam dor nociceptiva, o que se manteve em 1 mês após a análise da RT (Tabela 3), demonstrando o papel da radiação paliativa no controle da dor neuropática.

CASCO = Pontuação de Caquexia; Pre = pré-RT; Post = pós-RT; 1 mês = 1 mês pós-RT; RT = radioterapia; MPeT = Limiars de percepção mecânica; MPt = limiar de dor mecânica; SMPT = limiar de dor supra-mecânica; MST = teste de soma de filamentos de Von Frey; ALOD = alodinia no local tratado; WUR = razão do *Wind-up*.

Os dados foram apresentados em números absolutos (n), porcentagem (%), de acordo com a Avaliação Instrumentalizada (questionário DN4, formulário curto McGill e avaliação do limiar de dor mecânica von frey), com base em uma amostra heterogênea de 48 pacientes estratificados pela CASCO - pacientes pré-RT e pós-RT e 21 pacientes 1 mês pós-RT. Os cálculos foram realizados com o *software Graphpad prism 8* (teste de Kruskal-Wallis).

O questionário *McGill short-form* demonstrou que houve melhora sintomatológica nos escores médios em três dimensões (sensorial, afetiva e avaliativa), intensidade e escore total em ambos os grupos após a radioterapia (Tabela 3). Houve redução

de 24,2% na pontuação total no grupo caquético e uma redução de 47,5% no grupo não caquético ao comparar o período pré-RT e um mês pós-RT. A análise dos limiars de dor mecânica não revelou diferença significativa após a estratificação por escore de caquexia nos três momentos (Tabela 3).

Usando o Inventário de Sintomas de Dor Neuropática (NPSI), observou-se uma redução significativa nos sintomas neuropáticos após a irradiação (pré-RT: 32,56±3,88/pós-RT: 22,71±3,22; p=0,0004 - Figura 2A). Os pacientes não caquéticos (pós-RT: 12,21±3,08) tiveram uma redução significativa nos sintomas de dor neuropática em comparação com o grupo caquético (pós-RT: 33,21±4,83; p= 0,0176 - Figura 2B), o que corroborou o achado de uma pior resposta sintomática à irradiação no grupo caquético. A análise também revelou uma duração mais longa da dor nos pacientes caquéticos (Figura 2C) e um nível de dor paroxística semelhante entre os grupos (Figura 2D).

PCS = Escala de Catastrofização da Dor; EVA = Escala Visual Analógica; Pré = pré-RT; Pós = pós-RT; 1 mês = 1 mês pós-RT; RT = radioterapia; NPSI = Sintomas de Dor Neuropática de 48 pacientes pré/pós- RT e 21 pacientes 1 mês pós-RT.

(A) NPSI (**p=0,0004), (B) NPSI (*p=0,0176), (C) dor espontânea no CASCO, (D) dor paroxística no CASCO, (E) EVA (*p=0,0114). Os cálculos foram realizados com o *software*

Tabela 3. Análise do perfil da dor.

	Não caquéticos			Caquéticos			
	Pré-RT	Pós-RT	1 mês Pós-RT	Pré-RT	Pós-RT	1 mês Pós-RT	
Dor neuropática (DN≥4)	41,7% (n=10)	41,7% (n=10)	30% (n=3)	83,3% (n=20)	54,2% (n=13)	36,4% (n=4)	n/a
Dor nociceptiva (DN4<4)	50% (n=12)	25% (n=6)	30% (n=3)	12,5% (n=3)	33,3% (n=8)	36,4% (n=4)	n/a
Ausência de dor (DN4=0)	8,3% (n=2)	33,3% (n=8)	40% (n=4)	4,2% (n=1)	27,3% (n=3)	27,3% (n=3)	n/a

Dimensões de McGill	Não caquéticos			Caquéticos			Valor de p
	Pré-RT	Pós-RT	1 mês Pós-RT	Pré-RT	Pós-RT	1 mês Pós-RT	
	média±epm	média±epm	média±epm	média±epm	média±epm	média±epm	
Intensidade (0-10)	6,5±0,6	5,3±0,7	4,3±1,3	8,7±0,3	6,2±0,8	4,8±2,1	0,0271*
Sensorial (máx, 8 pts)	4,4±0,5	3,5±0,6	1,2±0,6	6,4±0,4	4,4±0,7	3±1,7	0,0008*
Afetiva (máx, 5 pts)	3,1±0,4	2,4±0,3	2,0±0,7	3,8±0,3	3,7±0,4	2,4±1,0	0,0982
Avaliativa (máx, 2 pts)	1,4±0,1	1,0±0,1	0,8±0,3	1,6±0,1	1,4±0,2	0,8±0,4	0,0377*
Total (max, 15 pts)	9,0±0,9	6,9±1,0	4,7±1,8	11,6±0,6	9,3±1,1	6,2±3,0	0,0186*

Limiares de Dor Mecânica	Não caquéticos			Caquéticos			Valor de p
	Pré-RT	Pós-RT	1 mês Pós-RT	Pré-RT	Pós-RT	1 mês Pós-RT	
	média±epm	média±epm	média±epm	média±epm	média±epm	média±epm	
MPeT(g)	0,32±0,09	0,20±0,06	0,09±0,01	0,36±0,09	0,39±0,16	0,15±0,02	>0,9999
MPT (g)	1,24±0,48	0,82±0,34	0,23±0,03	1,54±0,34	1,41±0,48	1,82±0,96	>0,9999
SMPT (EAV)	3,04±0,53	2,79±0,49	2,00±0,42	3,54±0,41	3,70±0,50	2,72±0,76	>0,9999
ALOD (EAV)	5,20±0,84	3,33±0,82	3,30±1,23	4,50±0,77	4,75±0,77	5,63±1,26	>0,9999
WUR	0,73±0,08	0,75±0,07	0,81±0,06	0,70±0,05	0,72±0,05	0,75±0,09	>0,9999

Graphpad prism 8, Pré vs. Pós-RT - teste de Wilcoxon ou não caquético vs. caquético (pré, pós e 1 mês pós-RT) - Kruskal-Wallis.

Os pacientes caquéticos relataram pontuações mais altas de dor pela EVA (pré-RT: 3,58±0,62/ pós-RT: 3,37±0,54/ 1 mês pós-RT: 2,27±0,61) quando comparados aos não caquéticos (pré-RT: 2,83±0,58/ pós-RT: 1,04±0,44/ 1 mês pós-RT: 2,60±1,10) em todos os momentos examinados. Além disso, o grupo não caquético apresentou pontuações significativamente mais baixas após a RT (Figura 2E), sugerindo alguma influência do estado nutricional na resposta à dor, mais intensa e menos responsiva à radioterapia antálgica no grupo caquético.

Aspectos emocionais da dor

Ansiedade, depressão e pensamentos catastróficos estratificados pela CASCO apresentaram porcentagens e pontuações mais altas no grupo caquético do que no não caquético (Tabela 4). A avaliação pós-RT entre caquéticos e não caquéticos foi significativa ($p<0,0001$) nos pensamentos catastróficos dos pacientes (dados não mostrados).

HADS = Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar; CASCO = Pontuação de Caquexia; Pré = pré-RT; Pós = pós-RT; 1 mês = 1 mês pós-RT; RT = radioterapia.

Os dados foram apresentados em números absolutos (n), porcentagem (%) e média±epm de acordo com a Avaliação Instrumentalizada (Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar e Escala de Catastrofização da Dor), com base em uma amostra heterogênea de 48 pacientes estratificados pela CASCO - pacientes pré-RT e pós-RT e 21 pacientes 1 mês pós-RT. Os cálculos foram realizados com o software Graphpad prism 8 (teste de Kruskal-Wallis).

DISCUSSÃO

Neste estudo, o escopo geográfico e suas peculiaridades, com acesso predominantemente fluvial, e com uma população majoritariamente de trabalhadores braçais, se refletem nas características encontradas na amostra. A localização geográfica é na Amazônia brasileira, no Estado do Pará, que representa 18,6% desse território. Santarém é a terceira maior cidade do Estado, onde 45,6% dos domicílios ganham até meio salário-mínimo por pessoa e apenas 38,1% têm rede de esgoto, segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) do último censo de 2020²⁷.

Chamou a atenção o fato de que a média de idade da população estudada ainda estava em idade ativa, em consonância com as

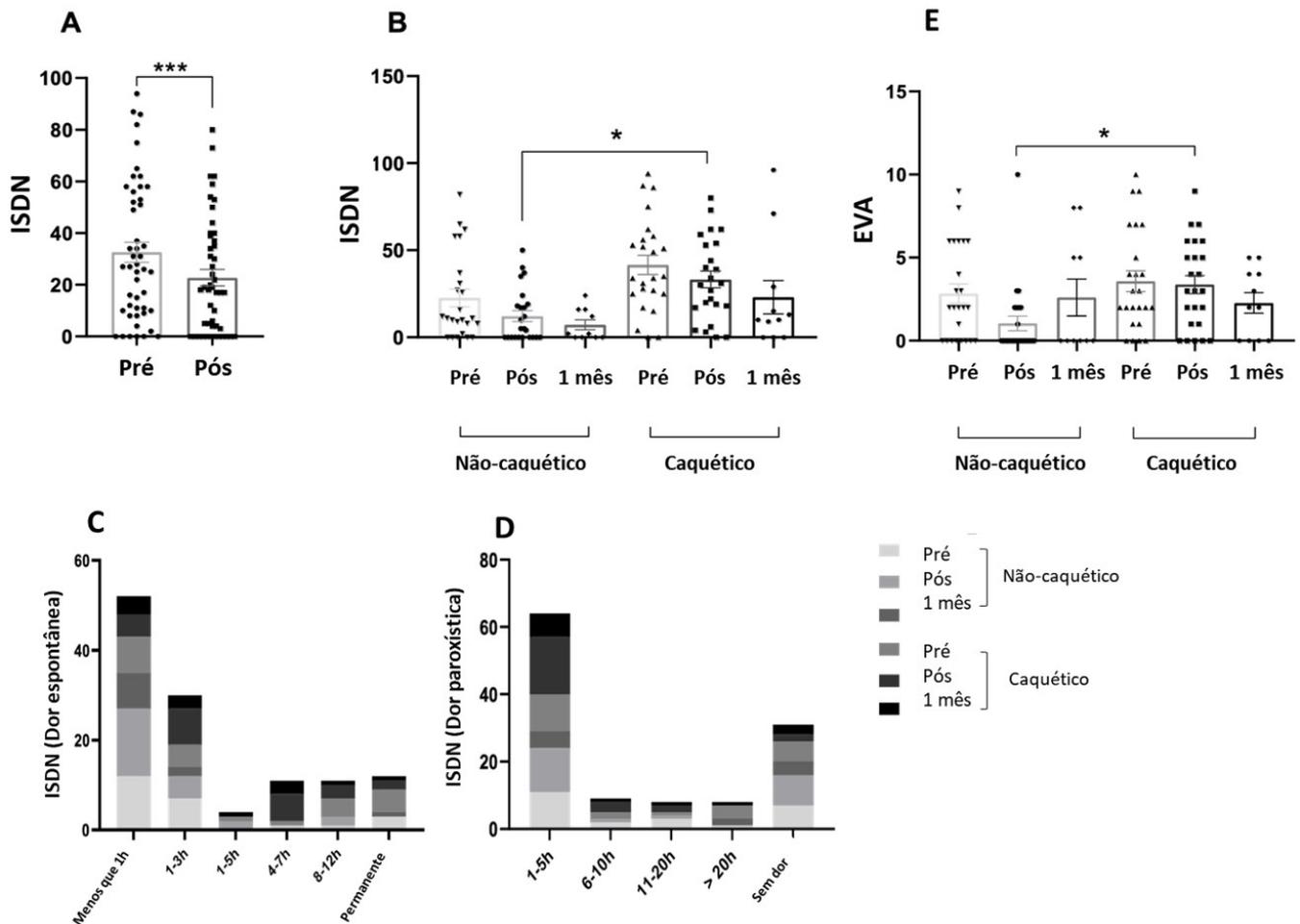


Figura 2. Perfil de dor. Sintomas de dor neuropática (NPSI) de 48 pacientes pré/pós-RT e 21 pacientes 1 mês pós-RT. (A) NPSI (** $p=0,0004$), (B) NPSI ($*p=0,0176$), (C) dor espontânea no CASCO, (D) dor paroxística no CASCO, (E) EVA ($*p=0,0114$). Calculado com o software Graphpad prism 8, Pré vs. Pós-RT – teste Wilcoxon ou Não Caquético vs Caquético (pré, pós e 1 mês pós-RT) – Kruskal-Wallis. Abreviaturas: CASCO- Escore de Caquexia, EVA- Escala Visual Analógica; Pré: pré-RT; Pós: pós-RT; 1 mês: 1 mês pós-RT; RT: radioterapia.

Tabela 4. Aspectos emocionais da dor.

Ansiedade	Não caquéticos			Caquéticos			Valor de p
	Pré-RT	Pós-RT	1 mês Pós-RT	Pré-RT	Pós-RT	1 mês Pós-RT	
Provável	12,5% (n=3)	12,5% (n=3)	0%	29,2% (n=7)	29,2% (n=7)	15,4% (n=2)	0,5404
Possível	25% (n=6)	20,8% (n=5)	14,3% (n=2)	25% (n=6)	33,3% (n=8)	38,5% (n=5)	
Improvável	62,5% (n=15)	66,7% (n=16)	85,7% (n=12)	45,8% (n=11)	37,5% (n=9)	46,2% (n=6)	
Depressão	Pré-RT	Pós-RT	1 mês Pós-RT	Pré-RT	Pós-RT	1 mês Pós-RT	Valor de p
Provável	16,7% (n=4)	16,7% (n=4)	14,3% (n=2)	33,3% (n=8)	50% (n=12)	53,8% (n=7)	0,3915
Possível	29,2% (n=7)	33,3% (n=8)	50% (n=7)	29,2% (n=7)	16,7% (n=4)	15,4% (n=2)	
Improvável	54,2% (n=13)	50% (n=2)	35,7% (n=5)	37,5% (n=9)	33,3% (n=8)	30,8% (n=4)	
Pontuação da PCS	Pré-RT	Pós-RT	1 mês Pós-RT	Pré-RT	Pós-RT	1 mês Pós-RT	Valor de p
	média±epm	média±epm	média±epm	média±epm	média±epm	média±epm	>0,9999
	15,75±2,50	11,21±1,48	9,20±3,07	23,79±2,98	20,38±2,77	14,82±4,10	

características de baixa renda e precariedade da assistência à saúde na região do Baixo Amazonas, exigindo a centralização de uma rede de saúde de alta complexidade em Santarém. Isso certamente pode ter impacto na economia e na manutenção de várias famílias, associado ao estresse psicológico da situação, pois, além de o paciente não trabalhar, ele também precisa deslocar um acompanhante para realizar seus cuidados diários. Autores relatam em seu estudo sobre dor em pacientes com câncer que a maioria dos pacientes são homens, com idade média de 50 anos e a maioria sem instrução ou com baixa escolaridade^{8,48}.

A população estudada tinha um estágio oncológico avançado e tratava tumores primários de próstata e mama com metástases para os ossos. Metade da amostra foi classificada como eutrófica de acordo com seus IMC, mas a análise compartimental mostrou baixa massa magra na maioria dos pacientes. Sobre as condições clínicas relatadas neste estudo, um cenário semelhante foi descrito por vários autores na literatura, seguindo a história natural das doenças subjacentes mais prevalentes e sua rota predominantemente de metástase óssea^{7,16,48,49}. Como se sabe, nos ossos com metástases há uma alteração no ciclo normal de homeostase entre osteoclastos e osteoblastos, além de alterações químicas periosteais e medulares, resultando na percepção de dor aguda ou crônica, associada a características neuropáticas, por meio da acidificação do microambiente, associada à secreção de citocinas e mediadores inflamatórios^{7,549}.

De acordo com a Sociedade Brasileira de Nutrologia (2011)⁵⁰, a prevalência de desnutrição em pacientes com câncer varia de 30 a 80%, dependendo do tipo de tumor e do estágio da doença. No presente estudo, de acordo com a CASCO, metade dos pacientes foi classificada como caquética, embora a maioria desse grupo fosse eutrófica segundo os IMC.

A síndrome da caquexia oncológica tem uma prevalência estimada de 50% a 80% em pacientes em estágios mais avançados, causando 20% das mortes nesse grupo⁵¹. A porcentagem de pacientes classificados como caquéticos no estudo poderia ter sido diferente se a amostra tivesse considerado todos os pacientes submetidos à radioterapia, pois alguns tipos de tumores, como os de cabeça e pescoço, trato gastrointestinal e pulmão, estão mais associados à perda de massa muscular do que outros, como os de mama e próstata⁵², os quais foram mais prevalentes neste estudo.

Os dados também mostram a importância da análise compartimental na construção do perfil nutricional para um melhor plano terapêutico clínico individualizado⁵³. O aumento do consumo energético devido ao crescimento tumoral associado a fatores que reduzem a ingestão calórica, como os relacionados à própria doença ou decorrentes do efeito colateral de terapias antineoplásicas, promovem a perda de peso e de massa magra em pacientes com câncer⁵⁰. Ademais, deve-se considerar a sarcopenia secundária ao próprio envelhecimento, conforme demonstrado pela maior prevalência de baixo ALMI em homens com idade média mais elevada do que em mulheres⁵⁴. O estado nutricional deprimido também tem um impacto negativo na qualidade e no tempo de vida dos pacientes com câncer, além de diminuir a tolerância ao tratamento oncológico^{50,55}. A necessidade de investigação precoce do estado nutricional dos pacientes com câncer e de intervenção multidisciplinar fica cada vez mais clara

quando se analisam as implicações para o controle da dor, a redução dos sintomas e a qualidade de vida⁵⁵⁻⁵⁸.

A dor relacionada ao câncer é extremamente complexa e envolve vários neurotransmissores, além de estar diretamente relacionada à biologia do tumor, ao tipo de dor e a fatores inerentes ao paciente¹². A prevalência de dor neuropática em pacientes com câncer pode chegar a 40%, e pacientes com esse tipo de dor relatam dor mais intensa e pior qualidade de vida⁵⁹, o que se correlaciona com o perfil dos pacientes caquéticos. Neste estudo, os pacientes caquéticos apresentaram dor neuropática, escores de dor mais altos e resposta significativamente pior à radioterapia.

O grupo caquético apresentou maior taxa de piora da dor após o tratamento e maior proporção de resposta parcial, sugerindo que a inflamação persistente na caquexia pode contribuir para a resposta terapêutica antálgica, também observada em estudos com animais⁶⁰. Os autores de referência^{61,62} reforçaram essa hipótese observando que os pacientes caquéticos requerem uma dose maior de opioides para o controle da dor. Dor basal elevada, idade jovem, ausência de metástases viscerais e uso de opioides são preditores positivos de resposta à radioterapia¹¹.

Com relação à resposta da dor à radioterapia, uma resposta completa pode ser obtida em 25% dos pacientes e uma resposta parcial em 70%. O alívio da dor geralmente ocorre em uma a duas semanas⁶³. O estudo¹⁰ mostrou uma resposta parcial de 49 a 88% no primeiro mês e de 60% a 74% três meses após o tratamento. Outro estudo¹¹ relatou que 60% dos pacientes tiveram melhora da dor com a radioterapia, o que é consistente com os dados do presente artigo. Quanto ao regime de dose preferencial prescrito neste estudo (30 Gy em 10 frações), sua equivalência em termos de analgesia não é questionada^{10,11}.

Neste estudo, os pacientes responderam bem à irradiação antálgica, tanto imediatamente quanto após um mês de tratamento. Eles apresentaram redução significativa nos escores de sintomas de dor e redução no sintoma de dor neuropática. Os autores⁶⁴ observaram que a radioterapia paliativa é frequentemente usada no tratamento de metástases ósseas dolorosas e é eficaz para melhorar os sintomas e a qualidade de vida. Infelizmente, nem todos os pacientes sentem alívio da dor após a radioterapia. Uma resposta completa é observada em aproximadamente 25% dos pacientes, e uma resposta parcial em 40 a 60%. A duração média da resposta é de 1 a 4 semanas⁶⁵. Entre os pacientes estudados, uma resposta completa imediata foi observada em 25% e uma resposta parcial imediata em 31,3%, corroborando os dados da literatura.

Acessando a realidade global da dor oncológica ao propor um consenso para a América Latina, o trabalho dos autores⁶⁶ mostra a influência da dor na qualidade de vida dos pacientes, associada à necessidade de capacitação da equipe médica para o correto manejo da dor. Na exposição sobre os dados de especialistas no Brasil, foi demonstrado que inúmeros fatores interferem no melhor controle da dor, desde as baixas condições socioeconômicas dos pacientes, deficiências no sistema de saúde para a política de fármacos e profissionais capacitados no tratamento da dor oncológica. Considera-se também que a política pública não integra os cuidados paliativos e não coordena o tratamento e os retornos dos pacientes nas diversas áreas da oncologia, bem como a priorização do tratamento do tumor, sem que haja protocolos

clínicos para o manejo da dor oncológica incluídos nos protocolos de tratamento do câncer em geral⁶⁶.

O conceito de dor total postulado por Saunders é refletido na população por seu impacto na caracterização e na percepção dos sintomas pelos pacientes^{23,24}. Além disso, oferece uma opção e acrescenta um componente emocional ao processo de cuidados paliativos. A indicação da radioterapia, ainda que de forma paliativa, traz conforto e sensação de cuidado. Dessa forma, o domínio psicológico da dor é minimizado, conforme evidenciado pela análise dos pensamentos catastróficos e pela graduação dos sintomas neuropáticos. No grupo com caquexia, houve mais dor neuropática com resposta significativamente mais baixa nos sintomas e maior duração da dor.

Pode haver uma relação entre catastrofismo e fatores biológicos, como estresse crônico e respostas inflamatórias⁶⁷, o que poderia explicar os resultados nesse grupo. Neste estudo, os pacientes caquéticos apresentaram mais características de dor neuropática e maior duração da dor. Também foi constatado que esse grupo tinha uma pontuação mais alta para pensamentos catastróficos. Ainda assim, embora mais da metade dos pacientes (73%) não tenha relatado nenhuma comorbidade, sintomas de ansiedade e/ou depressão foram observados em 58,3%. A depressão geralmente está presente em 5% a 30% dos pacientes com câncer, e os pacientes com câncer avançado e depressão têm mais sintomas, como a dor, e essa relação pode ser bidirecional¹¹.

Os sintomas relatados alteram-se com o tempo e geralmente são acompanhados de ansiedade e depressão, que podem afetar o funcionamento cognitivo, o desempenho na vida diária e o funcionamento psicossocial⁶⁸. A literatura relata que a piora da dor pode aumentar o sofrimento psicológico, incluindo sintomas de depressão e ansiedade, e esse efeito é aparente em todos os estágios do câncer⁶⁹. A relação entre dor e emoção foi avaliada por meio de imagens de ressonância magnética funcional (fMRI) do cérebro. As imagens revelam que as regiões corticais e subcorticais envolvidas na percepção da dor também desempenham um papel no processamento das emoções, como os córtices insula e cingulado⁷⁰. As pontuações de ansiedade e depressão, isoladas ou combinadas, foram mais altas em pacientes caquéticos e, embora não tenham sido estatisticamente significativas, podem sugerir que o estado inflamado permanente se correlaciona com a sensibilização cerebral, conforme relatado na literatura²⁵.

A nutrição e o funcionamento dos sistemas nervoso e imunológico também estão interligados, e intervenções nutricionais precoces podem reduzir a dor em pacientes de câncer^{21,22,55}. Portanto, a estratificação nutricional de pacientes com câncer é urgente porque a perda muscular pode ocorrer mesmo em indivíduos com IMC normal^{71,72}. A realização de uma avaliação multidimensional para identificar vulnerabilidades nos domínios físico, funcional e psicológico pode orientar melhor o tratamento e permitir a intervenção precoce em fases reversíveis de perda de massa muscular, ganhos na qualidade de vida e tolerabilidade ao tratamento. É inegável que o estado nutricional do indivíduo e a extensão da inflamação sistêmica estão relacionados ao câncer e à dor em geral. Como todos esses mecanismos são complexos, não é fácil analisá-los individualmente^{20,60}.

CONCLUSÃO

Considerando os resultados obtidos neste estudo, fica clara a influência negativa do estado nutricional inadequado na resposta à irradiação antálgica, e esse fator deve ser considerado no planejamento interdisciplinar do tratamento dos pacientes com câncer. Mais pesquisas são necessárias, pois um desafio significativo foi a dificuldade dos pacientes em retornar para as coletas de acompanhamento um mês após o tratamento. Esse problema reduziu notavelmente o número de pacientes com dados analisáveis. Ademais, a equipe de pesquisa não conseguiu se manter consistentemente disponível para a coleta de dados.

REFERÊNCIAS

1. Caraceni A, Shkodia M. Cancer pain assessment and classification. *Cancers (Basel)*. 2019;11(4):510. <http://doi.org/10.3390/cancers11040510>. PMID:30974857.
2. Vendrell I, Macedo D, Alho I, Dionísio MR, Costa L. Treatment of cancer pain by targeting cytokines. *Mediators Inflamm*. 2015;2015(1):984570. <http://doi.org/10.1155/2015/984570>. PMID:26538839.
3. Raphael J, Ahmedzai S, Hester J, Urch C, Barrie J, Williams J, Farquhar-Smith P, Fallon M, Hoskin P, Robb K, Bennett MI, Haines R, Johnson M, Bhaskar A, Chong S, Duarte R, Sparkes E. Cancer pain: Part 1: Pathophysiology; oncological, pharmacological, and psychological treatments: a perspective from the British pain society endorsed by the UK association of palliative medicine and the royal college of general practitioners. *Pain Med*. 2010;11(5):742-64. <http://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2010.00840.x> PMID:20546514.
4. Tepper J. *Gunderson and Tepper's Clinical Radiation Oncology*. 5th ed. Amsterdam: Elsevier; 2021.
5. Salvajoli JV, Souhami L, Faria SL. *Radioterapia em Oncologia*. 2nd ed. São Paulo: Atheneu; 2013.
6. Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, Brady LW. *Perez & Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*. 7th ed. Alphen: LLW; 2018.
7. Aielli F, Ponzetti M, Rucci N. Bone metastasis pain, from the bench to the bedside. *Int J Mol Sci*. 2019;20(2):280. <http://doi.org/10.3390/ijms20020280>. PMID:30641973.
8. Nomiya T, Teruyama K, Wada H, Nemoto K. Time course of pain relief in patients treated with radiotherapy for cancer pain: a prospective study. *Clin J Pain*. 2010;26(1):38-42. <http://doi.org/10.1097/AJP.0b013e3181b0c82c>. PMID:20026951.
9. Milgrom DP, Lad NL, Koniaris LG, Zimmers TA. Bone pain and muscle weakness in cancer patients. *Curr Osteoporos Rep*. 2017;15(2):76-87. <http://doi.org/10.1007/s11914-017-0354-3>. PMID:28497213.
10. Pin Y, Paix A, Le Fèvre C, Antoni D, Blondet C, Noël G. A systematic review of palliative bone radiotherapy based on pain relief and retreatment rates. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;123:132-7. PMID:29482774.
11. Habberstad R, Frøseth TCS, Aass N, Abramova T, Baas T, Mørkeset ST, Caraceni A, Laird B, Boland JW, Rossi R, Garcia-Alonso E, Stensheim H, Loge JH, Hjermetad MJ, Bjerkeset E, Bye A, Lund J-Å, Solheim TS, Vagnildhaug OM, Brunelli C, Damås JK, Mollnes TE, Kaasa S, Klepstad P. The Palliative Radiotherapy and Inflammation Study (PRAIS) - protocol for a longitudinal observational multicenter study on patients with cancer induced bone pain. *BMC Palliat Care*. 2018;17(1):110. <http://doi.org/10.1186/s12904-018-0362-9> PMID:30266081.
12. Gough N, Miah AB, Linch M. Nonsurgical oncological management of cancer pain. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2014;8(2):102-11. <http://doi.org/10.1097/SPC.000000000000043>. PMID:24675403.
13. Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, Ripamonti CI. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv166-91. <http://doi.org/10.1093/annonc/mdy152> PMID:30052758.

14. Valeriani M, Scaringi C, Blasi L, Carnevale A, De Sanctis V, Bonome P, Bracci S, Marrone G, Minniti G, Enrici RM. Multifraction radiotherapy for palliation of painful bone metastases: 20 Gy versus 30 Gy. *Tumori*. 2015;101(3):318-22. <http://doi.org/10.5301/tj.5000286> PMID:25908049.
15. Sierko E, Hempel D, Zuzda K, Wojtukiewicz M. Personalized radiation therapy in cancer pain management. *Cancers (Basel)*. 2019;11(3):1-23. <http://doi.org/10.3390/cancers11030390>. PMID:30893954.
16. Bedard G, Wong E. *Handbook of bone metastases for healthcare professionals*. Toronto: Odette Cancer Centre; 2014.
17. World Health Organization. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. 2018 [citado 2024 jul 12]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550390>
18. Falk S, Bannister K, Dickenson AH. Cancer pain physiology. *Br J Pain*. 2014;8(4):154-62. <http://doi.org/10.1177/2049463714545136>. PMID:26516549.
19. Song XJ, Lamotte RH, Xie Z. Regulation of cytokines in cancer Pain. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:2741205. <http://doi.org/10.1155/2016/2741205>. PMID:27087747.
20. Tick H. Nutrition and Pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2015;26(2):309-20. <http://doi.org/10.1016/j.pmr.2014.12.006>. PMID:25952067.
21. Yilmaz ST, Elma Ö, Deliens T, Coppieters I, Clarys P, Nijs J, Malfliet A. Nutrition/dietary supplements and chronic pain in patients with cancer and survivors of cancer: a systematic review and research agenda. *Pain Physician*. 2021;24(5):335-44. PMID:34323435.
22. Gomez-Pinilla F, Gomez AG. The influence of dietary factors in central nervous system plasticity and injury recovery. *PM R*. 2011;3(6, Suppl 1):S111-6. <http://doi.org/10.1016/j.pmrj.2011.03.001>. PMID:21703566.
23. Mehta A, Chan LS. Understanding of the Concept of "Total Pain." *J Hosp Palliat Nurs*. 2008;10(1):26-32. <http://doi.org/10.1097/01.NJH.0000306714.50539.1a>.
24. Wood J. Cicely Saunders, "Total Pain" and emotional evidence at the end of life. *Med Humanit*. 2022;48(4):411-20. <http://doi.org/10.1136/medhum-2020-012107> PMID:33980664.
25. Nijs J, Elma Ö, Yilmaz ST, Mullie P, Vanderweeën L, Clarys P, Deliens T, Coppieters I, Weltens N, Van Oudenhove L, Malfliet A. Nutritional neurobiology and central nervous system sensitisation: missing link in a comprehensive treatment for chronic pain? *Br J Anaesth*. 2019;123(5):539-43. <http://doi.org/10.1016/j.bja.2019.07.016> PMID:31492528.
26. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, Keefe FJ, Mogil JS, Ringkamp M, Sluka KA, Song XJ, Stevens B, Sullivan MD, Tutelman PR, Ushida T, Vader K. The Revised IASP definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976-82. <http://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939> PMID:32694387.
27. Kamakura W, Mazzon JA. Critérios de estratificação e comparação de classificadores socioeconômicos no Brasil. *RAE*. 2016;56(1):55-70. <http://doi.org/10.1590/S0034-759020160106>.
28. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP). Critério de Classificação Econômica Brasil. 2022 [citado 2024 jul 12]. <http://www.abep.org/criterio-brasil>.
29. Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61(3B):777-81. <http://doi.org/10.1590/S0004-282X2003000500014> PMID:14595482.
30. Bertolucci PHF, Brucki SMD, Campacci SR, Juliano YO. Mini-Exame do Estado Mental em uma população geral: impacto da escolaridade. *Arq Neuropsiquiatr*. 1994;52(1):1-7. <http://doi.org/10.1590/S0004-282X1994000100001>. PMID:8002795.
31. Nitrini R, Caramelli P, Bottino CMC, Damasceno BP, Brucki SM, Anghinah R. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil: avaliação cognitiva e funcional. Recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63(3-A):720-7. <http://doi.org/10.1590/S0004-282X2005000400034>. PMID:16172733.
32. Apolinario D, Brucki SMD, Ferretti REL, Farfel JM, Magaldi RM, Busse AL, Jacob-Filho W. Estimating premorbid cognitive abilities in low-educated populations. *PLoS One*. 2013;8(3):e60084. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0060084> PMID:23555894.
33. Mendez EB. Uma versão Brasileira do AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) [dissertação]. Pelotas: Universidade Federal de Pelotas; 1999 [citado 2024 jul 12]. <https://doi.org/10.1590/S0047-208520120003000015>.
34. Henrique IF, De Micheli D, Lacerda RB, Lacerda LA, Formigoni ML. Validation of the Brazilian version of alcohol, smoking and substance involvement screening test. *Rev Assoc Med Bras*. 2004;50(2):199-206. <http://doi.org/10.1590/S0104-42302004000200039> PMID:15286871.
35. Jomar RT, Paixão LAR, Abreu ÂMM. Artigo de atualização alcohol use disorders identification test (Audit) e sua aplicabilidade na atenção primária à saúde. *Rev APS*. 2012;15(1):113-7.
36. Kyle UG, Schutz Y, Dupertuis YM, Pichard C. Body composition interpretation: Contributions of the fat-free mass index and the body fat mass index. *Nutrition*. 2003;19(7-8):597-604. [http://doi.org/10.1016/S0899-9007\(03\)00061-3](http://doi.org/10.1016/S0899-9007(03)00061-3). PMID:12831945.
37. Argilés JM, López-Soriano FJ, Toledo M, Betancourt A, Serpe R, Busquets S. The cachexia score (CASCO): A new tool for staging cachectic cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2011;2(2):87-93. <http://doi.org/10.1007/s13539-011-0027-5>. PMID:21766054.
38. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, Jatoi A, Loprinzi C, MacDonald N, Mantovani G, Davis M, Muscaritoli M, Ottery F, Radbruch L, Ravasco P, Walsh D, Wilcock A, Kaasa S, Baracos VE. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011;12(5):489-95. [http://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70218-7](http://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70218-7) PMID:21296615.
39. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, Jatoi A, Kalantar-Zadeh K, Lochs H, Mantovani G, Marks D, Mitch WE, Muscaritoli M, Najand A, Pomikowski P, Rossi Fanelli F, Schambelan M, Schols A, Schuster M, Thomas D, Wolfe R, Anker SD. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr*. 2008;27(6):793-9. <http://doi.org/10.1016/j.clnu.2008.06.013> PMID:18718696.
40. Zukeran MS, Aprahamian I, Vicente BM, Ribeiro SML. Portuguese version of the snaq questionnaire: translation and cultural adaptation. *Arq Gastroenterol*. 2020;57(2):178-81. <http://doi.org/10.1590/s0004-2803.202000000-33>. PMID:32609159.
41. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, Haes JCJM, Kaasa S, Klee M, Osoba D, Razavi D, Rofe PB, Schraub S, Sneeuw K, Sullivan M, Takeda F. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365-76. <http://doi.org/10.1093/jnci/85.5.365> PMID:8433390.
42. Ferreira KASL, de Andrade DC, Teixeira MJ. Development and validation of a Brazilian version of the short-form McGill pain questionnaire (SF-MPQ). *Pain Manag Nurs*. 2013;14(4):210-9. <http://doi.org/10.1016/j.pmn.2011.04.006>. PMID:24315244.
43. Martinez JE, Grassi DC, Marques LG. Análise da aplicabilidade de três instrumentos de avaliação de dor em distintas unidades de atendimento: ambulatório, enfermagem e urgência. *Rev Bras Reumatol*. 2011;51(4):299-308. <http://doi.org/10.1590/S0482-50042011000400002>. PMID:21779706.
44. Eckeli FD, Teixeira RA, Gouvêa AL. Neuropathic pain evaluation tools. *Rev Dor*. 2016;17(Suppl 1):20-2. <http://doi.org/10.5935/1806-0013.20160041>.
45. Levin S, Pearsall G, Ruderman RJ. Von Frey's method of measuring pressure sensibility in the hand: An engineering analysis of the Weinstein-Semmes pressure aesthesiometer. *J Hand Surg Am*. 1978;3(3):211-6. [http://doi.org/10.1016/S0363-5023\(78\)80084-7](http://doi.org/10.1016/S0363-5023(78)80084-7). PMID:659817.
46. Sardá J Jr, Nicholas MK, Pereira IA, Pimenta CAM, Asghari A, Cruz RM. Validação da escala de pensamentos catastróficos sobre dor. *Acta Fisiátrica*. 2008;15(1):31-6.
47. Botega NJ, Bio MR, Zomignani MA, Garcia C Jr, Pereira WA. Mood disorders among inpatients in ambulatory and validation of the anxiety and depression scale HAD. *Rev Saude Publica*. 1995;29(5):355-63. PMID:8731275.
48. Tegegn HG, Gebreyohannes EA. Cancer pain management and pain interference with daily functioning among cancer patients in Gondar University Hospital. *Pain Res Manag*. 2017;2017:5698640. <http://doi.org/10.1155/2017/5698640>. PMID:28694715.
49. Spencer K, Parrish R, Barton R, Henry A. Palliative radiotherapy. *BMJ*. 2018;360:k821. <http://doi.org/10.1136/bmj.k821>. PMID:29572337.

50. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Consenso Nacional de Nutrição Oncológica. Rio de Janeiro: INCA; 2011.
51. Advani SM, Advani PG, Vonville HM, Jafri SH. Pharmacological management of cachexia in adult cancer patients: a systematic review of clinical trials. *BMC Cancer*. 2018;18(1):1174. <http://doi.org/10.1186/s12885-018-5080-4>. PMID:30482179.
52. Abbass T, Dolan RD, Laird BJ, McMillan DC. The relationship between imaging-based body composition analysis and the systemic inflammatory response in patients with cancer: a systematic review. *Cancers (Basel)*. 2019;11(9):1-12. <http://doi.org/10.3390/cancers11091304>. PMID:31487957.
53. Chambard L, Girard N, Ollier E, Rousseau J-C, Duboeuf F, Carlier M-C, Brevet M, Szulc P, Pialat J-B, Wegrzyn J, Clezardin P, Confavreux CB. Bone, muscle, and metabolic parameters predict survival in patients with synchronous bone metastases from lung cancers. *Bone*. 2018;108:202-9. <http://doi.org/10.1016/j.bone.2018.01.004> PMID:29337225.
54. Shaw SC, Dennison EM, Cooper C. Epidemiology of sarcopenia: determinants throughout the lifecourse. *Calcif Tissue Int*. 2017;101(3):229-47. <http://doi.org/10.1007/s00223-017-0277-0>. PMID:28421264.
55. Chen Y, Xiang Q, Li C, Zeng Y, Dong J, Zhang P, Li Y, Wang Y, Wang K. Nutritional risk and assessment for patients with cancer pain. *Nutr Cancer*. 2022;74(1):168-74. <http://doi.org/10.1080/01635581.2021.1882510> PMID:33570437.
56. De Waele E, Demol J, Caccialanza R, Cotogni P, Spapen H, Malbrain MLNG, De Grève J, Pen JJ. Unidentified cachexia patients in the oncologic setting: cachexia UFOs do exist. *Nutrition*. 2019;63-64:200-4. <http://doi.org/10.1016/j.nut.2019.02.015> PMID:31029048.
57. Bland KA, Harrison M, Zopf EM, Sousa MS, Currow DC, Ely M, Agar M, Butcher BE, Vaughan V, Dowd A, Martin P. Quality of life and symptom burden improve in patients attending a multidisciplinary clinical service for cancer cachexia: a retrospective observational review. *J Pain Symptom Manage*. 2021;62(3):e164-76. <http://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2021.02.034> PMID:33652095.
58. Vagnildhaug OM, Balstad TR, Almberg SS, Brunelli C, Knudsen AK, Kaasa S, Thronæs M, Laird B, Solheim TS. A cross-sectional study examining the prevalence of cachexia and areas of unmet need in patients with cancer. *Support Care Cancer*. 2018;26(6):1871-80. <http://doi.org/10.1007/s00520-017-4022-z> PMID:29274028.
59. Yoon SY, Oh J. Neuropathic cancer pain: prevalence, pathophysiology, and management. *Korean J Intern Med (Korean Assoc Intern Med)*. 2018;33(6):1058-69. <http://doi.org/10.3904/kjim.2018.162>. PMID:29929349.
60. Laird BJA, Scott AC, Colvin LA, McKeon A-L, Murray GD, Fearon KCH, Fallon MT. Cancer pain and its relationship to systemic inflammation: an exploratory study. *Pain*. 2011;152(2):460-3. <http://doi.org/10.1016/j.pain.2010.10.035> PMID:21159432.
61. Morio K, Yamamoto K, Yano I. Relationship between tramadol response and cancer cachexia: a retrospective cohort study. *Am J Hosp Palliat Med*. 2021;38(3):276-82. <http://doi.org/10.1177/1049909120945570>. PMID:32734768.
62. Chiba T, Takahashi H, Tairabune T, Kimura S, Ueda H, Kudo K. Cancer cachexia may hinder pain control when using fentanyl patch. *Biol Pharm Bull*. 2020;43(5):873-8. <http://doi.org/10.1248/bpb.b19-01086>. PMID:32378563.
63. Ziętańska M, Krawczyk-Lipiec J, Kraj L, Zaucha R, Małgorzewicz S. Chemotherapy-related toxicity, nutritional status and quality of life in precachectic oncologic patients with, or without, high protein nutritional support. A prospective, randomized study. *Nutrients*. 2017;9(10):1108. <http://doi.org/10.3390/nu9101108>. PMID:29019951.
64. Cellini F, Manfrida S, Deodato F, Cilla S, Maranzano E, Pergolizzi S, Arcidiacono F, Di Franco R, Pastore F, Muto M, Borzillo V, Donati CM, Siepe G, Parisi S, Salatino A, D'Agostino A, Montesi G, Santacaterina A, Fusco V, Santarelli M, Gambacorta MA, Corvò R, Morganti AG, Masiello V, Muto P, Valentini V. Pain REduction with bone metastases STereotactic radiotherapy (PREST): A phase III randomized multicentric trial. *Trials*. 2019;20(1):609. <http://doi.org/10.1186/s13063-019-3676-x> PMID:31661034.
65. Habberstad R, Frøseth TCS, Aass N, Bjerkeset E, Abramova T, Garcia-Alonso E, Caputo M, Rossi R, Boland JW, Brunelli C, Lund J-Å, Kaasa S, Klepstad P. Clinical predictors for analgesic response to radiotherapy in patients with painful bone metastases. *J Pain Symptom Manage*. 2021;62(4):681-90. <http://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2021.03.022> PMID:33794301.
66. Escobar Alvarez Y, Agamez Insignares C, Ahumada Olea M, Barajas O, Calderillo G, Calvache Guamán JC, Caponero R, Cavenago Salazar BA, Del Giglio A, Pupo Araya AR, Villalobos-Valencia R, Yepes Pérez A, Zumelzu Delgado N. Cancer pain management: recommendations from a Latin-American experts panel. *Future Oncol*. 2017;13(27):2455-72. <http://doi.org/10.2217/fon-2017-0288> PMID:28777006.
67. Sehn FC. Validação da Escala de Pensamentos Catastróficos e associação do catastrofismo com marcadores biológicos. [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2012.
68. Russo MM, Sundaramurthi T. An overview of cancer pain: epidemiology and pathophysiology. *Semin Oncol Nurs*. 2019;35(3):223-8. <http://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.04.002>. PMID:31085106.
69. Arora A, Saini SK, Nautiyal V, Verma SK, Gupta M, Kalra BP, Ahmad M. Cancer pain, anxiety, and depression in admitted patients at a tertiary care hospital: a prospective observational study. *Indian J Palliat Care*. 2019;25(4):562-6. http://doi.org/10.4103/IJPC.IJPC_4_19 PMID:31673213.
70. Gilam G, Gross JJ, Wager TD, Keefe FJ, Mackey SC. What Is the Relationship between Pain and Emotion? Bridging Constructs and Communities. *Neuron*. 2020;107(1):17-21. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.05.024>. PMID:32562660.
71. Tang PL, Wang HH, Lin HS, Liu WS, Chen LM, Chou FH. Body composition early identifies cancer patients with radiotherapy at risk for malnutrition. *J Pain Symptom Manage*. 2018;55(3):864-71. <http://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2017.10.005>. PMID:29051113.
72. Bye A, Sjøblom B, Wentzel-Larsen T, Grønberg BH, Baracos VE, Hjermsstad MJ, Aass N, Bremnes RM, Fløtten Ø, Jordhøy M. Muscle mass and association to quality of life in non-small cell lung cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(5):759-67. <http://doi.org/10.1002/jcsm.12206> PMID:28493418.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Patricia Mineiro de Oliveira: Coleta de Dados, Gerenciamento do Projeto, Metodologia, Redação - Preparação do original
Victória Regina da Silva Oliveira: Análise Estatística, Coleta de Dados, Redação - Preparação do original
Jose Pinhata Otoch: Gerenciamento de Recursos, Gerenciamento do Projeto
Camila Squarzoni Dale: Gerenciamento de Recursos, Gerenciamento do Projeto, Redação - Preparação do original