

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA
CURSO DE MESTRADO PROFISSIONAL EM CIRURGIA**

**AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DO ESCORE PROGNÓSTICO DE GLASGOW
NO CÂNCER GÁSTRICO: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

HIGINO FELIPE FIGUEIREDO

MANAUS

2018

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA
CURSO DE MESTRADO PROFISSIONAL EM CIRURGIA**

HIGINO FELIPE FIGUEIREDO

**AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DO ESCORE PROGNÓSTICO DE GLASGOW
NO CÂNCER GÁSTRICO: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Dissertação apresentada para obtenção do título de Mestre na área de concentração em Cirurgia. Na linha de atuação científico-tecnológica aspectos econômicos, organizacionais, epidemiológicos e de qualidade de vida na atenção cirúrgica.

ORIENTADOR: Prof. Dr. GERSON SUGUIYAMA NAKAJIMA

**COORIENTADORA: Profa. Dra. LUCIANA BOTINELLY MENDONÇA
FUJIMOTO**

MANAUS

2018

HIGINO FELIPE FIGUEIREDO

**AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DO ESCORE PROGNÓSTICO DE GLASGOW NO
CÂNCER GÁSTRICO: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Dissertação apresentado para obtenção do título de Mestre na área de concentração em Cirurgia. Na linha de atuação científico-tecnológica aspectos econômicos, organizacionais, epidemiológicos e de qualidade de vida na atenção cirúrgica.

Orientador: Prof. Dr. GERSON SUGUIYAMA NAKAJIMA

Coorientadora: Profa. Dra. LUCIANA BOTINELLY MENDONÇA FUJIMOTO

Defesa da Dissertação realizada na Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Amazonas, Manaus – AM, em 09 de março de 2018.

() Aprovada () Reprovada

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Gerson Suguiyama Nakajima, Presidente
Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Amazonas

Prof. Dr. Jonas Byk, Membro Interno
Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Amazonas

Dra. Katia Luz Torres Silva, Membro Externo
Fundação Centro de Oncologia do Estado do Amazonas

Prof. Dr. Marcus Vinicius Guimarães de Lacerda, Membro Externo
Fundação de Medicina Tropical – FMT, Amazonas

Dra. Rosane Dias da Rosa, Membro Interno
Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Amazonas

A Deus, minha família, meus professores e amigos, pelo apoio, e aos pacientes, pelo grande privilégio de poder servi-los.

Agradecimentos

Ao nosso grande Deus pela possibilidade de realizar mais um projeto e pelo dom da vida.

A meu pai Higino e a minha mãe Izabel, pela educação, empenho e amor na minha criação. A minha esposa Isy e ao meu filho Mateus, por me darem força, amor e esperança para o aprimoramento na profissão e minhas razões de viver.

Ao Prof. Dr. Gerson Suguiyama Nakajima, meu orientador, por ter sido meu professor quando residente, pela paciência, dedicação, perdão pelas falhas e elogios nos acertos; exemplo de profissional no meio acadêmico e profissional.

À Profa. Dra. Luciana Botinelly Mendonça Fujimoto, minha coorientadora, pelas orientações, correções, auxílios e palavras de incentivo desprendidas.

À Profa. Dra. Rosane Dias da Rosa, Prof. Dr. José Correa Neto, Prof. Dr. Marcus Tolentino Silva e ao M.Sc. Felipe Rodolfo Pereira da Silva, pela imensa colaboração na realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Ivan Tramujas da Costa e Silva, corpo docente, funcionários e Universidade Federal do Amazonas (UFAM), pela criação e empenho no programa de Pós-Graduação em Cirurgia.

Aos colegas do programa de Pós-Graduação em Cirurgia pelo companheirismo e amizade.

Ao Hospital Universitário Getúlio Vargas e Fundação Centro de Oncologia do Estado do Amazonas (FCECON), pela formação e oportunidade de me tornar um profissional mais capacitado.

Aos pacientes, pela confiança de compartilhar as alegrias e tristezas no tratamento oncológico, nossa razão de ser médico.

Aos amigos, pelo apoio na realização deste projeto.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A resposta inflamatória sistêmica e o *déficit* nutricional são características produzidas pelo câncer. Baseado nisto, criou-se o escore prognóstico de *Glasgow* (GPS) que é composto pela proteína C reativa (PCR) e albumina. **OBJETIVO:** Realizar revisão sistemática da literatura sobre a associação entre os valores do GPS com a sobrevida de pacientes portadores de carcinoma gástrico. **MÉTODOS:** Foi seguida a metodologia padrão para revisões sistemáticas e meta-análises (PRISMA), com a pesquisa nas bases de dados: (PUBMED/Medline, Web of Science e SCOPUS). Foram utilizadas as seguintes palavras chave: (*Stomach Neoplasms*) E (Escore prognóstico de *Glasgow*) OU (GPS) e suas sinônimas de acordo com os descritores contidos no MESH; sem restrição de linguagem, no período de vinte e sete de setembro a trinta de setembro de 2017. Foram utilizados estudos que se enquadraram nos seguintes critérios de inclusão: (I) a utilização do GPS como fator prognóstico em pacientes portadores de diagnóstico histológico de carcinoma gástrico; (II) pacientes com idade superior a 18 anos; (III) submetidos ao tratamento para a doença por quimioterapia, radioterapia ou cirurgia; (IV) Dosagem de PCR e albumina no pré-tratamento; (V) apresentarem dados referentes à sobrevida dos pacientes durante o estudo. Os estudos que não se enquadraram no tema acima citado foram excluídos. Foram avaliados os resumos que mostraram o GPS como fator prognóstico de uma população com diagnóstico de carcinoma gástrico: A avaliação da qualidade foi realizada com a Escala de Avaliação da Qualidade de Newcastle-Ottawa (NOS). O risco de viés de qualidade dos estudos foi avaliado por meio da ferramenta da *Cochrane Collaboration*. As estimativas de Hazard-Ratio (HR) e IC 95% foram retirados dos estudos, e a significância estatística definida como $p < 0,05$. **RESULTADOS:** Ao fim da busca sistemática, 255 artigos foram analisados, com inclusão posterior de 15 artigos na revisão sistemática e meta-análise demonstrando o GPS ser fator de risco relacionado à sobrevida global. Dentre as limitações encontradas, registrou-se a origem dos artigos, em sua grande maioria da Ásia. Os aspectos positivos são a qualidade dos estudos pela NOS e análise do risco de viés e meta-análise. **CONCLUSÃO:** A revisão sistemática e meta-análise concluiu que o GPS é marcador prognóstico independente quando relacionado à sobrevida global dos pacientes com câncer gástrico que realizaram cirurgia e quimioterapia.

DESCRITORES: Câncer gástrico; Escore prognóstico de Glasgow OR GPS

ABSTRACT

INTRODUCTION: The systemic inflammatory response and nutritional deficit are cancer-produced characteristics. Based on this, the Glasgow prognostic score (GPS) was created, composed of C-reactive protein (CRP) and albumin. **OBJECTIVE:** To carry out a systematic review of the literature on the association between GPS values and the survival of patients with gastric carcinoma. **METHODS:** The standard methodology for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA) will be followed, with the database search: (PUBMED / Medline, Web of Science and SCOPUS). The following keywords were used: (Stomach Neoplasms) AND (Glasgow Prognostic Score) OR (GPS) and their synonyms according to the descriptors contained in the MESH; with no language restriction, during the period from September twenty-seventh, 2017 to September thirtieth, 2017. Studies that fit the following inclusion criteria have been used: (I) the use of GPS as a prognostic factor in patients with histological diagnosis of gastric carcinoma; (II) patients who are older than 18 years; (III) submitted to disease treatment by chemotherapy, radiotherapy or surgery; (IV) PCR and albumin dosage in pretreatment; (V) present data regarding patient survival during the study. Studies that did not fit the above mentioned theme were excluded. Abstracts that demonstrate GPS as a prognostic factor of a population with a gastric carcinoma diagnosis have been evaluated. Quality assessment was carried out with the Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale (NOS). The risk of study quality bias was assessed through the Cochrane Collaboration tool. The estimates of Hazard-Ratio (HR) and 95% CI were taken from the studies, and the statistical significance was defined as $p < 0.05$. **RESULTS:** At the end of the systematic search, 255 articles were analyzed, with a subsequent inclusion of 15 articles in the systematic review and meta-analysis demonstrating GPS to be a risk factor related to overall survival. Among the limitations are the origin of the articles, in their great majority from Asia. The positive aspects are the quality of NOS studies and bias risk analysis. **CONCLUSION:** The initial analysis concluded that GPS is an independent prognostic marker when related to the overall survival of patients with gastric cancer who underwent surgery and chemotherapy.

KEY WORDS: Gastric cancer; Glasgow prognostic score OR GPS

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Fluxograma de identificação, seleção, elegibilidade e inclusão dos artigos para Revisão Sistemática segundo o modelo do protocolo PRISMA (<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses</i>).	24
Figura 2	Resultados da avaliação de risco de viés dos estudos inclusos nesta revisão sistemática classificando o risco em alto, baixo ou desconhecido com base em características metodológicas dos estudos conforme a ferramenta da <i>Cochrane Collaboration</i> .	30
Figura 3	O gráfico “forest plot” entre o pré-tratamento GPS e OS em pacientes com câncer gástrico submetidos tanto a tratamento cirúrgico quanto quimioterapia. Grupo 1-0 (comparação GPS 0-1), Grupo 2-0 (comparação entre GPS 0-2) e Grupo 3-0 (comparação entre GPS 1/2-0).	31
Figura 4	O gráfico “forest plot” entre o pré-tratamento GPS e OS em pacientes com câncer gástrico submetidos a tratamento cirúrgico. Grupo 1-0 (comparação GPS 0-1), Grupo 2-0 (comparação entre GPS 0-2) e Grupo 3-0 (comparação entre GPS 1/2-0).	32
Figura 5	O gráfico “forest plot” entre o pré-tratamento GPS e OS em pacientes com câncer gástrico submetidos a tratamento quimioterápico. Grupo 1-0 (comparação GPS 0-1), Grupo 2-0 (comparação entre GPS 0-2) e Grupo 3-0 (comparação entre GPS 1/2-0).	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Descrição dos critérios de formação do Escore de Prognóstico de <i>Glasgow</i> (GPS) que vão de 0 a 2 com base nos resultados de Proteína C Reativa (PCR) e Albumina séricas.	20
Tabela 2	Principais características dos estudos inclusos na revisão sistemática sobre a associação dos valores do escore de Glasgow (GPS) com a sobrevida em pacientes com câncer gástrico abordando dados sobre o autor, ano, país, tamanho amostral, tipo de tratamento empregado e estadiamento da doença.	25
Tabela 3	Principais resultados coletados nos estudos inclusos nesta revisão sistemática abordando a associação dos valores de escore de Glasgow (GPS) com a sobrevida em pacientes com câncer gástrico publicados no período de 2011 a 2017	26-27
Tabela 4	Escala binária de avaliação da Qualidade de New Castle - Ottawa (NOS) indo de 0 a 9 em pontuação dos artigos selecionados para revisão sistemática com base nos critérios de Seleção, Comparabilidade e Desfecho dos estudos	29

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- (M) – Análise multivariada
- (U) – Análise univariada
- AJCC** – *American Joint Committee on Cancer*
- Alb** – Albumina
- CSS** – Sobrevida câncer específica
- DFS** – Sobrevida livre de doença
- DSS** – Sobrevida doença específica
- FCECON** – Fundação Centro de Oncologia do Estado do Amazonas
- GC** – Câncer gástrico
- GPS** – Escore Prognóstico de *Glasgow*
- HCC** – Câncer hepatocelular
- HR** – Razão de risco
- HUGV** – Hospital Universitário Getúlio Vargas
- IL** – Interleucina
- mGPS** - Escore Prognóstico de *Glasgow* modificado
- NLR** – Relação neutrófilo-linfocitárias
- NOS** – Escala Newcastle-Ottawa
- NR** – Não relatado no estudo
- OS** – Sobrevida Global
- OS** – Sobrevida global
- PCR** – Proteína C Reativa
- PFS** – Sobrevida livre de doença
- PFS** – Sobrevida livre de progressão
- PI** – Índice prognóstico
- PLR** – Relação plaqueta-linfocitárias
- PNI** – Índice nutricional de prognóstico
- PRISMA** – *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*
- PROSPERO** – *International prospective register of systematic reviews*
- PS** – *Performance status*
- QT** – Quimioterapia
- RC** – Ressecção curativa
- RLM** – Relação linfócito/monócito

SCLC – Câncer de pequenas células do pulmão

SII – Índice sistêmico imune-inflamatório

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 JUSTIFICATIVA	13
3 OBJETIVOS	14
3.1 Objetivo geral	14
3.2 Objetivos específicos	14
4 REVISÃO DA LITERATURA.....	15
4.1 Câncer e aspectos nutricionais.....	15
4.2 Escores de resposta inflamatória sistêmica.....	16
4.3 Escore prognóstico de Glasgow.....	18
5 MÉTODOS.....	21
6 RESULTADOS	24
6.1 Síntese das características dos estudos incluídos.....	24
6.2 Análise qualitativa.....	27
6.3 Meta-análise	31
7 DISCUSSÃO.....	34
8 CONCLUSÃO.....	38
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39
APÊNDICE A – PROTOCOLO PRISMA	44
APÊNDICE B - ESCALA NEW CASTLE-OTTAWA (NOS).....	46
APÊNDICE C - PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS.....	48

1. INTRODUÇÃO

A resposta inflamatória sistêmica e nutricional é uma característica do câncer e há frequentemente uma relação entre tumor e o hospedeiro, sendo encontrado nas neoplasias, células e mediadores inflamatórios. Vários oncogenes, fatores secretados por tumores e citocinas produzidas por células inflamatórias, podem conduzir ao recrutamento de mediadores inflamatórios. Com base nestes resultados, uma variedade de escores de inflamação têm sido investigados para associação com a progressão e prognóstico de pacientes com câncer (TEMPLETON et al., 2014).

Para avaliação da resposta inflamatória sistêmica foram criados escores para serem indicadores pré-intervenção e úteis no prognóstico de pacientes com câncer, independente do estágio do tumor, como no câncer de pulmão, trato gastrointestinal e cânceres renais (MCMILLAN, 2013).

Dentre os escores, tem-se o escore prognóstico de *Glasgow* (GPS), incluindo a sua versão modificada (mGPS); proporção de linfócitos por plaquetas; proporção de neutrófilos por linfócitos; além do índice nutricional de prognóstico (AHMAD et al., 2014).

Recentemente, com base na proporção de PCR para a albumina, foi provado que se apresenta como de excelente valor prognóstico no carcinoma hepatocelular, carcinoma de célula escamosa esofágica, câncer renal de células claras, câncer pulmonar “não pequenas células”, câncer gastro-esofágico inoperáveis e câncer colorretal irressecável, quando comparada com outros escores prognósticos (WEI et al., 2015; CHEN et al., 2015; KINOSHITA et al., 2014; FORREST et al., 2003).

Além do GPS, há também o GPS modificado (mGPS), que foi utilizado para avaliar o estado inflamatório antes da cirurgia, com o intuito de determinar o que é mais reflexivo no prognóstico em doentes com câncer gástrico (JIANG et al., 2012). No entanto, permanece incerto se o GPS e o mGPS têm valor prognóstico diferente em cada estágio do câncer gástrico (GAO; HUANG, 2014).

O GPS pode ser um método potencialmente útil também para o diagnóstico do estado nutricional, devido à inflamação ser um dos fatores que contribuem para o desenvolvimento de caquexia. Além disso, a presença de inflamação e perda de peso têm sido associadas com o desenvolvimento de complicações durante o tratamento do câncer. O estado nutricional definido pela avaliação subjetiva global foi associado com o GPS em pacientes com câncer colorretal (MAURICIO et al., 2013).

Reconhece-se que o GPS, composto da PCR e albumina, reflete uma resposta inflamatória sistêmica em curso (PCR) e um declínio progressivo nutricional (albumina) em pacientes com câncer avançado. A pontuação de prognóstico resultante GPS (0, 1, 2) foi definida de acordo com a publicação de Forrest et al. (2003) em *Glasgow*, como segue: pacientes tanto com a PCR elevada (>10 mg / dl), quanto com hipoalbuminemia ($<3,5$ g / dl) foram atribuída uma pontuação de 2, os pacientes nos quais apenas um destes apresentem anormalidades bioquímicas foram alocados com uma pontuação de 1, e a doentes nos quais nenhuma destas anormalidades esteve presente foi atribuída pontuação de 0 conforme evidenciado na tabela 1.

Segundo Gao e Huang (2014), referenciou por meio de investigação mais aprofundada que o GPS modificado em pacientes com uma PCR elevada (>10 mg / dl) recebem uma pontuação de 1 ou 2, dependendo da presença ou ausência de hipoalbuminemia ($<3,5$ g / dl), enquanto que aos pacientes que não apresentam elevação da PCR (≤ 10 mg / dl) foi atribuída uma pontuação de 0, mesmo com a presença de hipoalbuminemia.

2. JUSTIFICATIVA

O câncer gástrico é uma doença agressiva e a necessidade de diagnóstico e tratamento precoce se torna extremamente necessário para a garantia de cura da doença. Associada a isto, a utilização de escores prognósticos quanto à recidiva e sobrevida global, livre de doença, é fundamental para suporte no tratamento dos pacientes com esta neoplasia.

Na avaliação clínica de pacientes oncológicos, alguns escores para avaliação prognóstica têm sido utilizados amplamente, tais como a escala de *Karnofsky* e *Status performance* (PS). Entretanto, a resposta inflamatória e nutricional necessita de escores para serem utilizados em conjunto para aprimorar a avaliação prognóstica do paciente oncológico. Com isto, tem sido pesquisado e publicados escores apontando estas alterações produzidas pelo câncer, em busca de validação para suas utilizações como métodos auxiliares de avaliação prognóstica no câncer gástrico.

O GPS e suas modificações têm sido utilizados e validados com muita frequência nos pacientes portadores de câncer gástrico, nas mais diversas partes do mundo, na avaliação da resposta inflamatória através da proteína C reativa, e nutricional, através da albumina. Entretanto, no Brasil sua utilização é pouco difundida e utilizada. Por ser de fácil obtenção e baixo custo para sua aquisição, torna-se um escore promissor de avaliação prognóstica.

Para propor sua utilização, fez-se necessário um estudo de revisão sistemática sobre o tema, para mensurar seu impacto na prática clínica visto que revisões sistemáticas e metanálises vem sendo consideradas como ápice da evidência científica. Este tipo de estudo se caracteriza por um sumário de evidências provenientes de estudos primários conduzidos para responder uma questão específica de pesquisa utilizando um processo de revisão de literatura abrangente, imparcial e reprodutível com identificação, avaliação e síntese de um conjunto de evidências para obter uma visão geral e confiável da estimativa do efeito da intervenção.

Na Região Norte do Brasil, não há publicações sobre a relação do GPS e o câncer gástrico. A partir desta revisão sistemática, espera-se caracterizar a possível utilização deste escore prognóstico, podendo assim considerá-lo como método auxiliar na avaliação dos pacientes oncológicos com câncer gástrico e sua aplicabilidade na rede pública e rede privada; notadamente nos dois maiores centros de oncologia do Estado: Fundação Centro de Oncologia do Estado do Amazonas (FCECON) e Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Realizar análise da associação dos valores do escore prognóstico de *Glasgow* (GPS) com a sobrevida de pacientes portadores de carcinoma gástrico, através da revisão sistemática e meta-análise da literatura.

3.2 Objetivos Específicos

- ✓ Descrever os achados clínicos, histopatológicos e analíticos dos estudos disponíveis na literatura que utilizem o GPS em pacientes com carcinoma gástrico;
- ✓ Correlacionar os valores de GPS com o tratamento;
- ✓ Verificar a associação entre os valores de GPS com relação à sobrevida global, sobrevida livre de doença e sobrevida câncer específica nos pacientes com carcinoma gástrico;
- ✓ Relacionar os valores de GPS nos pacientes com carcinoma gástrico e as características clínico-patológicas como: tamanho do tumor (T), linfonodos comprometidos (N) e metástases (M), grau de diferenciação tumoral e invasão vascular e linfática nos achados histológicos dos estudos inclusos.

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1 Câncer e aspectos nutricionais

Com o envelhecimento da população e o avanço nos cuidados médicos, o câncer tornou-se a principal causa de morte em países economicamente desenvolvidos e a segunda principal causa de morte em países em desenvolvimento, além da associação do câncer ao estilo de vida, sedentarismo e dietas pouco saudáveis. Representa um importante problema de saúde pública apesar das grandes melhorias na detecção precoce, técnicas cirúrgicas, quimioterapia, radioterapia, tratamento biológico e tratamento multidisciplinar nos últimos anos (JEMAL et al., 2011).

Dentre os cânceres, o câncer gástrico, segundo Ferlay et al. (2015) é uma das principais neoplasias malignas do mundo e ocupa a quinta posição em relação à incidência e a terceira em relação ao índice de mortalidade. No Brasil apresentou estimativas alarmantes para o ano de 2016, com uma projeção de mais doze mil casos novos em homens e mais de sete mil casos nas mulheres, sendo o quarto em incidência nos homens e o quinto nas mulheres. No Amazonas estima-se mais de duzentos casos novos nos homens e mais cem casos novos nas mulheres, sendo o segundo em incidência nos homens e quarto nas mulheres (INCA, 2016).

A taxa de mortalidade por câncer nos últimos anos vem crescendo em função do crescimento populacional, processo de industrialização e mudanças nos hábitos de vida. Sendo assim, o câncer é considerado um problema de saúde pública e, esforços devem ser mobilizados para sua prevenção e cura (DOS SANTOS; DE SOUZA CRUZ, 2001).

Desnutrição pelo câncer

Conforme o estudo realizado no Instituto Americano de Pesquisa do Câncer com apoio do Fundo Mundial de Pesquisa do Câncer mostrou que 30 a 40% de todos os cânceres podem ser prevenidos por dietas adequadas, atividade física e manutenção do peso corporal apropriado (DONALDSON, 2004).

A desnutrição apresenta alta incidência em pacientes com câncer e poucas vezes diagnosticada e tratada de forma adequada. Apresenta associação com uma grande variedade de efeitos adversos físicos, psicológicos e clinicamente relevantes em pacientes oncológicos, contribuindo para pouca tolerância à terapia anticancerígena, reações adversas e piora da qualidade de vida. Conseqüentemente, estratégias adequadas para identificar pacientes com

risco nutricional são essenciais para implementar efetivamente o suporte nutricional e para reduzir a morbidade do câncer (LEUENBERGER; KURMANN; STANGA, 2010).

A melhoria do suporte nutricional e diagnóstico adequado do estado nutricional, representa um ganho considerável particularmente na sobrevivência global de pacientes com tumores malignos. A desnutrição aumenta a suscetibilidade à infecção, compromete a cicatrização de feridas, prejudica a coagulação sanguínea, induz a fragilidade capilar, aumenta diretamente as complicações pós-operatórias e promove o desenvolvimento do tumor através da supressão da imunidade tumoral (KIM et al., 2017).

Com frequência os pacientes oncológicos cursam com *déficits* nutricionais que interferem na tolerância à terapia empregada e isto se revela através de danos orgânicos como, por exemplo, a toxicidade gastrointestinal, pela produção de radicais livres. A reduzida tolerância limita a dose e a eficácia do tratamento oncológico e resulta em toxicidade severa e diminuição dos efeitos desejados, podendo levar à morte (MERCADANTE, 1996).

Necessitou-se ampliar o campo de investigação sobre o papel da nutrição no processo de desenvolvimento tumoral, ficando mais claro quando se percebe que através de um suporte nutricional bem conduzido, consegue-se melhoria no controle das complicações durante a terapia oncológica (GNAGNARELLA, 2010).

4.2 Escores de resposta inflamatória sistêmica

A identificação de um escore nutricional e imunológico eficazes é primordial para prever o prognóstico do paciente, e com isto definirmos o melhor momento no pré-operatório para realização da cirurgia, propondo assim a melhor terapêutica para o paciente. A cirurgia é a melhor proposta de tratamento para os tumores sólidos, se permitida pelas condições clínicas do paciente. No entanto, muitos destes desenvolvem complicações pós-operatórias ou mesmo recidivas após a cirurgia. As condições pré-operatórias relacionadas com resposta inflamatória sistêmica e nutricional, foram associadas com o prognóstico pós-operatório e os resultados a longo prazo de tumores malignos (SUN et al, 2014; SCHWEGLER et al., 2009).

Vários indicadores nutricionais e imunológicos, como o Índice de Prognóstico Nutricional (PNI), a relação plaquetas-linfocitárias (PLR), a relação neutrófilo-linfocitário (NLR) e o GPS, demonstraram funcionar efetivamente como fatores avaliáveis para prever o prognóstico de pacientes com câncer e para obter a terapia ideal (NOZOE et al., 2010; NOZOE et al., 2011; ASHER, 2011; MCMILLAN, 2013; GUO et al., 2017).

Interleucina-6

Apesar de uma variedade de citocinas terem sido implicadas na resposta inflamatória sistêmica, a interleucina-6 desempenha um papel central devido à sua capacidade de aumentar a síntese das proteínas da fase aguda, incluindo a PCR e a diminuição da produção de albumina no fígado.

A interleucina-6 também estimula a diferenciação de megacariócitos em plaquetas, está envolvida no recrutamento de neutrófilos e pode estimular a produção de trombopoietina, levando ao aumento da contagem de plaquetas. Após disseminação metastática, leucocitose, elevação da PCR e níveis de sedimentação de eritrócitos, e a “cascata de coagulação” aumentada com uma concentração aumentada de D-dímero é comumente observada. No entanto, os índices inflamatórios de pré-tratamento elevado também foram claramente associados com um maior risco de recidiva de câncer (ROSSI et al., 2017).

Índice de prognóstico nutricional

O Índice de prognóstico nutricional (PNI) foi proposto pela Universidade da Pensilvânia, utilizando a seguinte fórmula: $PNI (\% \text{ risco}) = 158 - (16,6 \times ALB) - (0,78 \times PCT) - (0,2 \times TRS) - (5,8 \times DCH)$; onde: ALB = albumina sérica (g/dl); PCT = prega cutânea do tríceps em mm; TRS = transferrina sérica (mg/dl); DCH = hipersensibilidade cutânea retardada (0 = reatividade nula; 1 = diâmetro do ponto < 5mm; 2 = diâmetro do ponto \geq 5 mm). São considerados quanto ao risco nutricional: pacientes com PNI <40% (baixo risco); PNI entre 40% e 50% (risco intermediário), e com PNI > 50% (alto risco) (CORRÊA et al., 2002).

O PNI se correlacionou com o prognóstico em pacientes com várias doenças malignas. Nos cânceres do sistema digestivo, ZHAO et al. (2016), sugere que o PNI deva ser validado e pode ser utilizado como um indicador eficiente para o prognóstico de pacientes com carcinomas do sistema digestivo.

Proteína C-reativa

A PCR é considerada um excelente marcador de resposta inflamatória. Sua produção se dá pelo fígado sob estímulo principalmente da IL-6 e TNF- α (DENARDI et al., 2008).

Nos últimos anos, um grande interesse foi gerado na elucidação do papel da inflamação do câncer e papel no prognóstico da doença. É bem sabido que a inflamação está associada a diferentes estádios do desenvolvimento do tumor, incluindo iniciação, promoção, conversão maligna, invasão e metástase. Por conseguinte, é concebível que a Proteína C

Reativa associada a vários marcadores inflamatórios sistêmicos, como a trombocitose, neutrofilia e a linfopenia, tenham possíveis aplicações na predição de um prognóstico ruim em portadores com câncer (GRIVENNIKOV et al., 2010).

Linfocitometria

Também se mostrou que uma contagem reduzida de linfócitos está associada a maior mortalidade no câncer de ovário em comparação com aqueles com doenças benignas e controles e a NLR mostrou-se elevada em pacientes com câncer de ovário epitelial comparado com controles e está associado a resultados adversos (ASHER et al., 2011).

FARIA et al. (2016) citam a relação neutrófilo/linfócito como ferramenta prognóstica em pacientes com câncer de mama, demonstrando pior prognóstico naquelas em que níveis $NLR \geq 3,175$. As NLR, linfócito/monócito (RLM) e RPL são testes “padrão ouro” relacionadas prognóstico, já validados em alguns tipos de cânceres e atualmente recomendados como ferramentas auxiliares na definição quanto à indicação de tratamento adjuvante.

Albumina

A albumina é a mais comum dentre as proteínas plasmáticas, representando 50% do total de proteínas no compartimento corporal, sendo produzida no fígado. Sua meia-vida varia entre 18 a 21 dias em condições normais, podendo ser bem menor em pacientes graves (FALCÃO; JAPIASSÚ, 2010). É um dos marcadores mais utilizados para avaliação nutricional, devido à ampla disponibilização e baixo custo. A concentração de albumina sérica pré-tratamento é um indicador prognóstico em certas doenças malignas (melanoma, câncer de próstata, leucemia). O nível pré-terapêutico de albumina sérica é um fator prognóstico significativo, que deve ser avaliado juntamente com outros fatores prognósticos bem definidos nas decisões relativas à terapia para câncer (HEYS et al., 1998; GUPTA et al., 2010).

4.3 Escore prognóstico de *Glasgow*

Na prática clínica, escores de prognóstico ajudam nos cuidados de saúde prestados pelos profissionais em suas decisões clínicas. Nas últimas décadas, o GPS, com base nos níveis de albumina sérica e PCR, foi considerado a ferramenta mais amplamente validada e, portanto, é usada na avaliação clínica de rotina para pacientes com câncer (QUYEN et al., 2017). O escore é calculado conforme tabela 1.

Em pacientes com câncer, os níveis de PCR podem aumentar devido à produção de citocinas relacionadas à inflamação, como fator de crescimento endotelial vascular e interleucina (IL). Por conseguinte, a hipoalbuminemia é frequentemente observada em pacientes com câncer avançado, e geralmente é considerado um marcador de desnutrição e caquexia. A baixa concentração de albumina está relacionada ao aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6 e fator de necrose tumoral, que modulam a produção de albumina. Assim, o GPS, baseado em uma combinação de níveis de PCR e albumina, pode refletir a presença de uma resposta inflamatória sistêmica e declínio nutricional progressivo em pacientes com câncer (SAIJO et al., 2017).

Mais recentemente, em um grande estudo de Coorte com mais de 200.000 pacientes, demonstrou-se que o escore prognóstico de *Glasgow* foi elevado em pacientes com câncer, quando comparado com aqueles sem a doença. Além disso, houve significativas inter-relações entre os parâmetros bioquímicos, incluindo aqueles usados para compor o GPS (PROCTOR et al., 2011).

Sharma et al. (2008) efetuaram a combinação de PCR e verificaram que a combinação de PCR aumentada, associada à hipoalbuminemia, demonstrara ser um marcador prognóstico adverso, independente do estágio e “status” de desempenho nos cânceres de mama avançado, pulmonar, não-pequenas células, pancreático, renal e gastroesofágico inoperável.

Segundo Guo et al. (2017), evidências crescentes demonstram o papel da inflamação na carcinogênese e na progressão tumoral. O valor prognóstico de muitos achados baseados em inflamação como: proteína C Reativa mensurada no pré-operatório, Escore Prognóstico de Glasgow (GPS), Escore Prognóstico Modificado de Glasgow (mGPS), Escore Prognóstico Modificado de Alta Sensibilidade de Glasgow (HS-mGPS), Razão de neutrófilos a linfócitos (NLR), índice de plaquetas / linfócitos (PLR) e Índice de Inflamação Imune Sistêmica (SII), foi validado em muitos tipos de câncer.

Há evidências que o estado nutricional pré-operatório na presença de hipoalbuminemia, perda de peso e baixo Índice de Massa Corporal (IMC), está associado a piores resultados nos pacientes submetidos à nefrectomia radical ou parcial devido a câncer de células claras. Reportam um novo índice prognóstico envolvendo a dosagem de Proteína C Reativa e albumina no pré-operatório, em combinação com a inflamação sistêmica e o estado nutricional, como sendo um marcador prognóstico independente em portadores de cânceres hepatocelular (HCC), gástrico (GC) e de pequenas células no pulmão (SCLC) (GUO et al., 2017).

Tabela 1- Descrição dos critérios de formação do Escore de Prognóstico de *Glasgow* (GPS) que vai de 0 a 2 com base nos resultados de Proteína C Reativa (PCR) e Albumina séricas.

GPS	CRITÉRIO
0	PCR < 10 mg/dl; Albumina > 3,5 g/dl
1	PCR > 10 mg/dl; Albumina > 3,5 g/dl PCR < 10 mg/dl; Albumina < 3,5 g/dl
2	PCR > 10 mg/dl; Albumina < 3,5 g/dl

Legenda: GPS – Escore Prognóstico de *Glasgow*
PCR – Proteína C Reativa

5. MÉTODOS

5.1 Protocolo e Registro

Trata-se de um estudo de revisão sistemática e meta-análise, conduzido conforme a metodologia *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), (MOHER, 2009). Em processo de submissão na plataforma de registro de revisões sistemáticas *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) com o protocolo 78093.

5.2 Critérios de inclusão e exclusão

Foram selecionados no período compreendido entre vinte e oito de setembro a trinta de setembro de dois mil e dezessete, estudos observacionais do tipo Coorte e ensaios clínicos enquadrados nos seguintes **critérios de inclusão**: (I) a utilização do GPS como fator prognóstico em pacientes portadores de diagnóstico histológico de carcinoma gástrico; (II) pacientes com idade superior a 18 anos; (III) submetidos ao tratamento para a doença por quimioterapia, radioterapia ou cirurgia; (IV) dosagem de PCR e albumina no pré-tratamento; (V) apresentaram dados referentes à sobrevida dos pacientes durante o estudo.

Foram utilizados estudos publicados anteriormente a setembro de 2017 sem restrição de linguagem, cujas referências identificadas eram avaliadas como para estudos potenciais. Os estudos que não se enquadraram no tema acima citado foram excluídos.

5.3 Fonte de informação e busca

Foram utilizadas as seguintes bases de dados médicas e científicas: PUBMED/Medline, Web of Science e SCOPUS com as palavras chaves: (Stomach Neoplasms) **OU** (Stomach Neoplasm) **OU** (Gastric Neoplasms) **OU** (Gastric Neoplasm) **OU** (Cancer of Stomach) **OU** (Stomach Cancers) **OU** (Gastric Cancer) **OU** (Gastric Cancers) **OU** (Gastric Cancers) **OU** (Stomach Cancer) **OU** (Stomach Cancers) **OU** (Cancer of the Stomach) **OU** (Familial Diffuse Gastric Cancer) E (Glasgow prognostic score) **OU** (GPS) de acordo com os descritores contidos no MESH.

5.4 Seleção dos estudos

Após a busca na base de dados foram selecionados os artigos científicos (resumos), por dois pesquisadores, de forma independente. Casos discordantes eram definidos por um

terceiro pesquisador. Foram avaliados os resumos que demonstraram o escore prognóstico de Glasgow (GPS) como fator prognóstico de uma população com diagnóstico carcinoma gástrico e se aplicável, eram incluídos na revisão sistemática e meta-análise.

5.5 Processo de extração de dados

Os dados foram extraídos seguindo protocolo padronizado que consistiu nas tabelas de características e principais resultados dos estudos. Os dados seguiram: 1 - primeiro autor, ano de publicação, país (região) da população estudada, tamanho amostral, dados demográficos sobre critérios de inclusão, idade do paciente, sexo, período de acompanhamento; 2 - dados do tumor, incluindo tamanho, estágio, grau diferenciação e metastático; 3 - dados de sobrevivência, incluindo OS, sobrevida livre de doença (PFS); 4 - valores do escore prognóstico de *Glasgow* 0, 1 e 2.

Se todos os pacientes no estudo individual receberam terapia cirúrgica, seguido de apenas alguns deles recebendo terapia extracirúrgica adicional, isto é, quimioterapia ou radioterapia, o estudo foi classificado em **subgrupo cirúrgico**, e se todos os pacientes no estudo individual foram tratados por intervenção não-cirúrgica e ou alguns pacientes que foram submetidos à operação no seguimento, o estudo foi classificado em **subgrupo não cirúrgico**.

A OS foi definida como o intervalo entre o tratamento médico e a morte do paciente ou o último acompanhamento. A PFS foi calculada a partir da data do tratamento até a detecção da recidiva tumoral ou a morte por qualquer causa. O grau de diferenciação do tumor também foi estratificado em **bem diferenciado**, **moderadamente diferenciado**, **pouco diferenciado** e **indiferenciado**. O estadiamento do tumor foi observado usando a Classificação de Estadiamento TNM da sétima edição da AJCC como I / II e III / IV. Também foram coletados os dados de Razão de Risco (HR) com 95% de intervalo de confiança. A relevância estatística foi definida como o $p < 0,05$.

5.6 Avaliação da qualidade dos estudos

A avaliação da qualidade foi realizada de forma independente em cada um dos estudos incluídos por dois revisores, usando a Escala de Avaliação da Qualidade de Newcastle-Ottawa (NOS) (WELLS et al., 2010). Os artigos pontuados como maior ou igual a 7, foram designados como estudos de alta qualidade. Qualquer desacordo foi abordado por um terceiro revisor. O risco de viés de qualidade dos estudos foi avaliado por meio da ferramenta da *Cochrane Collaboration* (HIGGINS; GRENN, 2011).

5.7 Análise dos dados

A análise estatística dos dados foi realizada com o uso da plataforma Stata (versão 14.0). Utilizaram-se os pacotes ‘metaprop’ e ‘metareg’ (NYAGA; ARBYN; AERTS, 2014).

O teste do qui quadrado baseado no teste Q (I^2) foi usado para quantificar a presença de heterogeneidade com avaliação do *Funnel plot* para heterogeneidade (HIGGINS; THOMPSON, 2002). Quando os valores de I^2 não foram estatisticamente significativos ($I^2 < 50\%$, $p > 0,05$) o modelo de efeito fixo foi utilizado para estimar o valor de Hazard-Ratio (HR) agrupado. Por outro lado, quando a heterogeneidade foi significativa ($I^2 > 50\%$, $p < 0,05$) o modelo de efeitos aleatórios foi usado para cálculo de HR (DERSIMONIAN; LAIRD, 1986).

Em ambos os métodos o valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. O teste de *Begg* e o teste de regressão linear de *Egger* ($p < 0,05$) foram empregados para avaliar potenciais vieses de publicação das associações trazidas e a assimetria no gráfico de *Funnel plot* também foi considerada. Avaliou-se, ainda, a existência do efeito de estudos pequenos (*small-study effect*) mediante a inspeção visual do gráfico de funil e o teste de *Egger* (STERNE et al., 2011).

6. RESULTADOS

6.1 Síntese das características dos estudos incluídos

O fluxograma da pesquisa bibliográfica está demonstrado na Figura 1. O algoritmo de busca inicial recuperou um total de **255** estudos. Após a revisão inicial, apenas **25** estudos identificados sobre o GPS e o prognóstico do câncer gástrico foram avaliados. Destes, **dez** estudos foram excluídos devido aos seguintes motivos: **dois** não forneceram dados suficientes sobre o seguimento dos pacientes, **três** não estratificaram o câncer gástrico dos outros tumores do estudo, **um** estudo utilizou somente o GPS modificado na avaliação prognóstica e **quatro** não forneceram dados sobre a sobrevivência dos pacientes ou não preencheram os critérios de inclusão. Portanto, **15** estudos publicados entre 2011 e 2017 foram incluídos nesta revisão sistemática e meta-análise.

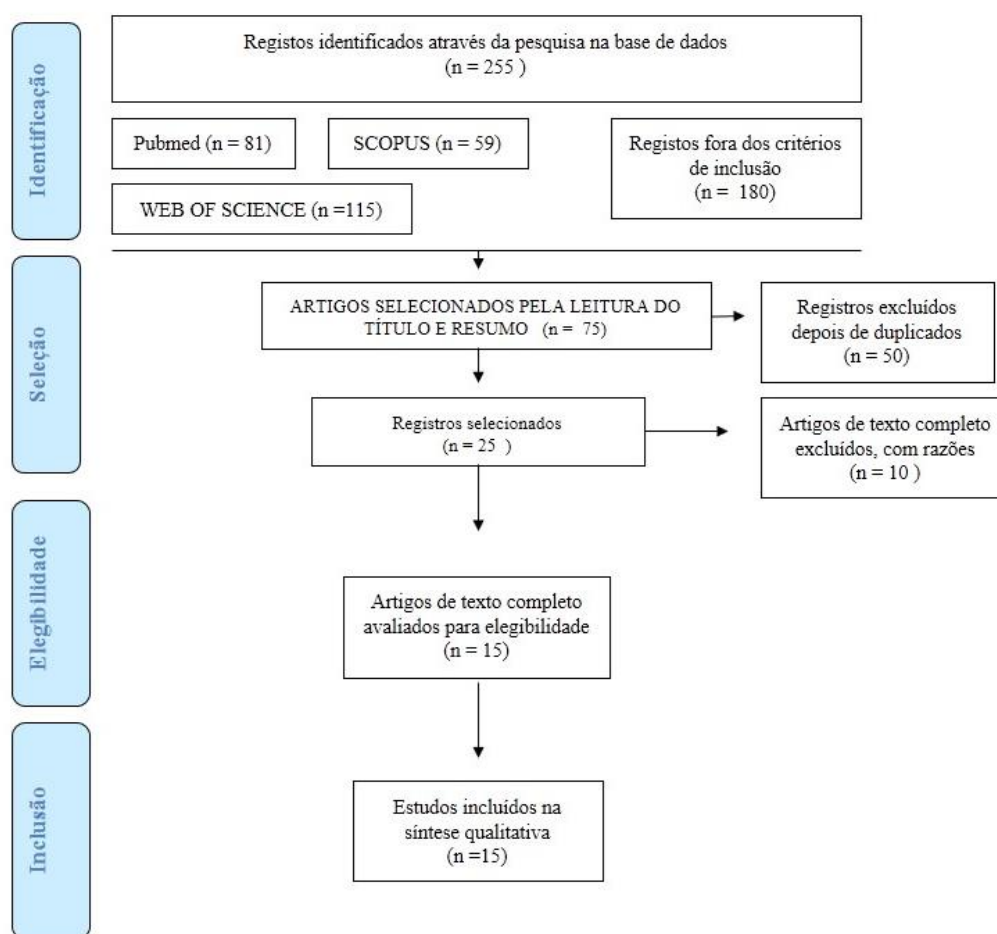


Figura 1. Fluxograma de identificação, seleção, elegibilidade e inclusão dos artigos para Revisão Sistemática segundo o modelo do protocolo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*).

As características dos estudos incluídos foram resumidas na Tabela 2. Do total obtido, todos seguiram o modelo de Coorte, e, em sua maior parte foram realizados na Ásia, dos quais **seis** estudos foram realizados na China, **cinco** no Japão, **dois** na Coreia do Sul, **um** na Alemanha e **um** na República Tcheca. O GPS foi calculado com base em dados de laboratório de pré-tratamento usando as dosagens de PCR (10 mg/dl) e albumina (3,5 g/dl), sem diferenças nos valores de referência. **Três** destes estudos envolveram menos de **100** pacientes e **12** Coortes tinham mais de **100** pacientes. O sexo preponderante em todos os estudos foi o **masculino**. O seguimento esteve entre 9,1 meses e 7 anos dos pacientes envolvidos nos estudos. A faixa etária mais prevalente foi a **quinta** década de vida. O **principal** tratamento empregado relacionado com o uso do GPS foi a **cirurgia** em **9** estudos e a **quimioterapia** em **6**, este principalmente em pacientes pós-ressecção curativa como terapia adjuvante e nos pacientes metastáticos em caráter paliativo.

Tabela 2. Principais características dos estudos inclusos na revisão sistemática sobre a associação dos valores do escore de Glasgow (GPS) com a sobrevida em pacientes com câncer gástrico abordando dados sobre o autor, ano, país, tamanho amostral, tipo de tratamento empregado e estadiamento da doença.

Primeiro autor	Ano	País	Período de acompanhamento	Total de pacientes	Idade	Tratamento predominante	Es
Hwang	2011	Coreia do Sul	11,4 meses	402	≥60 (199) < 60 (203)	Quimioterapia	IV
Hwang	2012	Coreia do Sul	9,1 meses	125	66 (25-81)	Quimioterapia	IV
Ishizuka	2014	Japão	52-38,7meses	650	≤ 70 (190) >70 (108)	Cirurgia	I/II/III /IV
Kubota	2012	Japão	35,9 meses	1017	62,9 ± 11,7 (26-91)	Cirurgia	II/III
Kunisaki	2012	Japão	14,5 meses	83	67,7 anos (37-91)	Quimioterapia	III/IV
Li	2014	China	8 anos	384	>65 (82) ≤65 (252)	Quimioterapia	IV
Liu	2015	China	25 meses	455	59 (19-86)	Cirurgia	I/II/III
Liu	2017	China	33 meses	1056	58 (19-89)	Cirurgia	I/II/III
Melling	2016	Alemanha	25,1 meses	88	<60 (34) >60 (54)	Cirurgia	I/II/III /IV
Namikawa	2016	Japão	7 anos	224	69 (19-89)	Quimioterapia	IV
Nozoe	2011	Japão	50 dias a 9 anos e 3 meses	232	67 (27-89)	Cirurgia	I/II/III /IV
Pan	2015	China	37 meses	207	< 64 (106) ≥ 64 (101)	Cirurgia	I/II/III /IV
Sachlova	2014	República Tcheca	3 anos	91	<65 (56) ≥65 (35)	Quimioterapia	III/IV
Sun	2016	China	36 meses	873	59 (19-89)	Cirurgia	I/II/III
Wang	2012	China	39,9 meses	324	≥65 (94) < 65 (230)	Cirurgia	III

Legenda: Es – Estadiamento

Foram encontrados nas bases de dados, estudos observacionais de **fator prognóstico** do escore prognóstico de Glasgow (GPS), avaliando o desfecho como **sobrevida** global (OS), sobrevida livre de progressão (PFS), sobrevida câncer específica (CSS) e sobrevida livre de doença (DFS), cujos resultados acerca desses dados são ilustrados na tabela 3. A pontuação preponderante de GPS em todos os estudos foi o GPS 0. A razão de riscos (HR) e intervalo de confiança (IC) 95% relacionados com dados de sobrevida, foram relatados diretamente da literatura original em **14** dos coortes avaliados. O HR com análise multivariada relacionado à sobrevida global, estava presente em **13** dos quinze estudos sendo possível a realização da meta-análise.

Tabela 3. Principais resultados coletados nos estudos inclusos nesta revisão sistemática abordando a associação dos valores de escore de Glasgow (GPS) com a **sobrevida** em pacientes com câncer gástrico, publicados no período de 2011 a 2017.

Primeiro autor	GPS (0/1/2)	Diferenciação tumoral Bem ou moderado/pouco diferenciado	Dados de análise de sobrevida associados ao GPS		
			Dados de sobrevida	HR (95% intervalo de confiança)	<i>p</i> valor
Hwang 2011	238/111/53	NR	PFS (U)	NR	0,001
			OS (M)	GPS 1 vs GPS 0 – 1,75 (1,37-2,26)	0,001
				GPS 2 vs GPS 0 – 1,79 (1,29-2,47)	0,001
Hwang 2012	50/44/31	NR	OS (M)	GPS1/2 vs GPS 0 1,88 (1,24-2,85)	0,003
			PFS (U)	NR	0,006
Ishizuka 2014	298/99/28	NR	OS (U)	4,138 (2,42-7,058)	< 0,001
			OS (M)	GPS1/2 vs GPS 0 2,048 (1,002-4,185)	0,049
Kubota 2012	956/40/21	447/550	OS (M)	GPS 1 vs GPS 0 – 1,82 (1,00-3,11)	0,0499
				GPS 2 vs GPS 0 – 5,23 (2,30-10,37)	<0,0003
			CSS (M)	GPS 1 vs GPS 0 – 1,26 (0,54-2,56)	0,5702
				GPS 2 vs GPS 0 – 5,07 (1,94-11,41)	0,0018
Kunisaki 2012	35/24/24	14/21	DSS (M)	GPS 1 vs GPS 0- 1,365 (0,689-2,704)	0,001
				GPS 2 vs GPS0 - 3,446 (1,772-6,701)	0,001
Li 2014	123/62/5	79/255	OS (U)	NR	0,006
			PFS (U)	NR	0,002
			OS (M)	GPS1/2 vs GPS 0 1,62 (1,124-2,339)	0,01
Liu 2015	350/92/13	NR	OS (U)	NR	<0,001
			OS (M)	GPS1/2 vs GPS 0 1,160 (0,910-1,478)	0,230

			OS (U)	NR	<0,001
LIU 2017	852/154/50	202/854	OS (M)	GPS 1 vs GPS 0 1,433 (0,976-2,104)	0,067
				GPS 2 vs GPS 0 1,889 (1,107-3,224)	0,020
Melling 2016	41/21/26	24/58	OS (U)	NR	GPS 0 vs 1 p = 0,036 GPS 0 vs 2 p<0,001 GPS 1 vs 2 p = 0,069
Namikawa 2016	NR	NR	OS (M)	GPS 1/2 vs GPS 0 1,297 (0,667-2,552)	0,444
			OS (U)	NR	0,004
Nozoe 2011	140/64/28	114/118	OS (M)	GPS 0,1 vs 2 3,425 (1,211 -9,709)	0,020
Pan 2015	103/71/33	154/33	OS (U)	NR	<0,001
			DFS (U)	NR	<0,001
			OS (M)	GPS 1/2 vs GPS 0 0,024 (1,043-1,698)	0,024
			DFS (M)	GPS 1/2 vs GPS 0 0,038 (1,015-1,650)	0,038
Sachlova 2014	37/31/23	182/64	OS (M)	GPS 1 vs GPS 0 1,93 (0,85-4,40)	0,12
				GPS 2 vs GPS 0 – 6,63 (2,42-18,17)	<0,001
Sun 2016	464/98/39	197/676	OS (U)	NR	<0,001
			OS (M)	GPS1/2 vs GPS 0 1,60 (1,37-1,89)	<0,001
Wang 2012	248/58/18	51/273	DFS (M)	GPS 1/2 vs GPS 0 1,429 (1,128-1,810)	< 0,003
			OS (M)	GPS 1/2 vs GPS 0 1,397 (1,070-1,824)	0,014

Legenda: GPS – escore prognóstico de Glasgow; HR – Razão de Risco; NR – não relatado no estudo; OS – sobrevida global, PFS – sobrevida livre de progressão; DSS – sobrevida doença específica; CSS – sobrevida câncer específica; (U) – análise univariada, (M) – análise multivariada; RC – ressecção curativa; QT – quimioterapia.

6.2 Avaliação da qualidade e risco de viés dos estudos incluídos

Os resultados da qualidade dos estudos com base nos critérios da escala de qualidade de Newcastle-Ottawa (NOS) demonstraram que quase todos os estudos obtiveram a pontuação de no **mínimo** (n = 7), com exceção de dois, para serem incluídos (Tabela 4). **Nove** dos estudos obtiveram pontuação máxima nesta escala binária (n = 9). A pontuação maior ou igual a **sete** faz gerar a conclusão de que os artigos possuem relevância científica para produção da revisão sistemática e meta-análise.

A figura 2 traz os resultados acerca do risco de viés nos estudos incluídos nesta revisão sistemática e meta-análise, em que **nenhum** dos estudos realizou avaliação cega, tanto para os pacientes quanto para os pesquisadores, o qual pode representar viés de coleta dos dados. Outras fontes de vieses seriam os estudos com a seleção de pacientes com estadiamento localmente avançado e metastático, que devido ao estado mórbido e a desnutrição produzidos pelas neoplasias, podem levar a um direcionamento para o GPS com

maior pontuação (1 ou 2), podendo interferir estatisticamente nas análises dos estudos. Fato este, que tem relevância em ser mencionado.

Tabela 4 - Escala binária de avaliação da Qualidade de Newcastle-Ottawa (NOS) indo de 0 a 9 em pontuação dos artigos selecionados para revisão sistemática, com base nos critérios de Seleção, Comparabilidade e Desfecho dos estudos.

Newcastle-Ottawa Scale									
Estudo	Seleção			Comparabilidade			Desfecho		Total
	Representatividade	Seleção	Determinação da exposição	Ausência de desfecho	Análise multivariada	Avaliação do desfecho	Tempo de seguimento	Perdas	
Hwang 2011	1	1	1	1	2	1	1	1	9
Hwang 2012	1	1	1	1	2	1	1	1	9
Ishizuka 2014	1	1	1	1	2	1	1	1	9
Kubota 2012	1	1	1	1	2	1	1	1	9
Kunisaki 2012	1	1	1	1	0	1	1	0	6
Li 2014	1	1	1	1	2	1	1	1	9
Liu 2015	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Liu 2017	1	1	1	1	2	1	1	1	9
Melling 2016	0	1	1	1	0	1	1	1	6
Namikawa 2016	1	1	1	1	2	1	1	1	9
Nozoe 2011	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Pan 2015	1	1	1	1	2	1	1	1	9
Sachlova 2014	0	1	1	1	2	1	1	1	8
Sun 2016	1	1	1	1	1	0	1	1	7
Wang 2012	1	1	1	1	2	1	1	1	9

Legenda: 1-2- pontuação obtida
0 – Pontuação não obtida

	Geração de sequência aleatória	Ocultação da alocação	Ensaio cego para os participantes	Ensaio cego para os pesquisadores	Dados incompletos	Seleção de resultados (viés de seleção)	Outras fontes de viés
Huang 2011	●	●	●	●	●	●	●
Huang 2012	●	●	●	●	●	●	●
Ishizuka 2014	●	●	●	●	●	●	●
Kubota 2012	●	●	●	●	●	●	●
Kunisaki 2012	●	●	●	●	●	●	●
Li 2014	●	●	●	●	●	●	●
Liu 2015	●	●	●	●	●	●	●
Liu 2017	●	●	●	●	●	●	●
Melling 2016	●	●	●	●	●	●	●
Namikawa 2016	●	●	●	●	●	●	●
Nozoe 2011	●	●	●	●	●	●	●
Pan 2015	●	●	●	●	●	●	●
Sachlova 2014	●	●	●	●	●	●	●
Sun 2016	●	●	●	●	●	●	●
Wang 2012	●	●	●	●	●	●	●

Figura 2. Resultados da avaliação de risco de viés dos estudos inclusos nesta revisão sistemática, classificando o risco em **alto, baixo ou desconhecido** com base em características metodológicas dos estudos, conforme a ferramenta da *Cochrane Collaboration*.

6.3 Meta-análise dos dados obtidos

Na figura 3 pode-se observar o gráfico com meta-análise demonstrando a associação quanto a maior pontuação GPS e sobrevida global (OS), e demonstrando ser fator de risco conforme o aumento do escore. Com índices de heterogeneidade aceitáveis, conforme demonstrado no grupo (1-0) com I-squared de 0% e $p=0,794$, no grupo (2-0) com I-squared de 27,4% e $p=0,247$ e no grupo (1/2-0) com I-squared de 4,1% e $p=0,400$. Dois estudos não foram incluídos devido a falta de dados da sobrevida global e pontuação NOS ≤ 7 (KUNISAKI et al., 2012; MELLING et al., 2016).

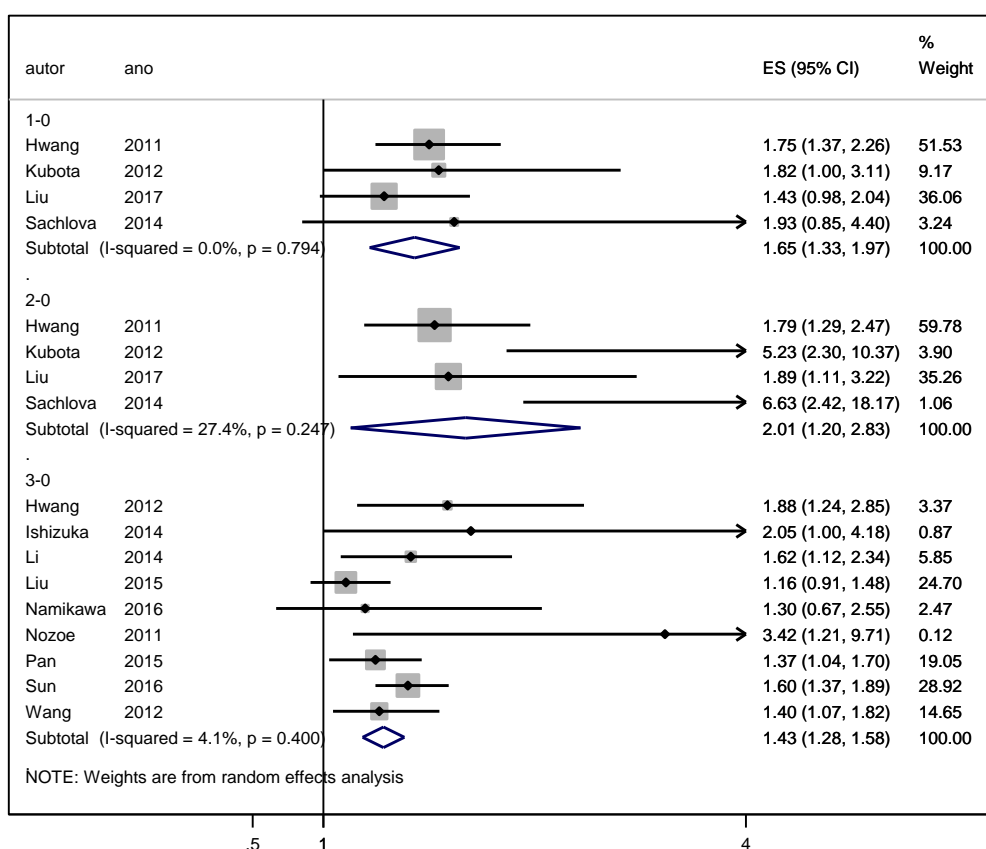


Figura 3. O gráfico “forest plot” entre o pré-tratamento GPS e OS em pacientes com câncer gástrico submetidos tanto a tratamento cirúrgico quanto à quimioterapia. Grupo 1-0 (comparação GPS 0-1), Grupo 2-0 (comparação entre GPS 0-2) e Grupo 3-0 (comparação entre GPS 1/2- 0).

Abreviações: GPS, escore prognóstico de Glasgow; OS, sobrevida global; ES=HR, razão de risco; CI, intervalo de confiança;

Conforme demonstrado na figura 4, quando se estratifica somente pacientes com tratamento cirúrgico, ainda se observa um aumento do risco do GPS elevado, pré-tratamento associado à sobrevida global, com todos os estudos apresentando aumento do risco. Porém, no grupo de comparação (2-0) observa-se o aumento da heterogeneidade com I-squared de 59,4% e $p=0,116$.

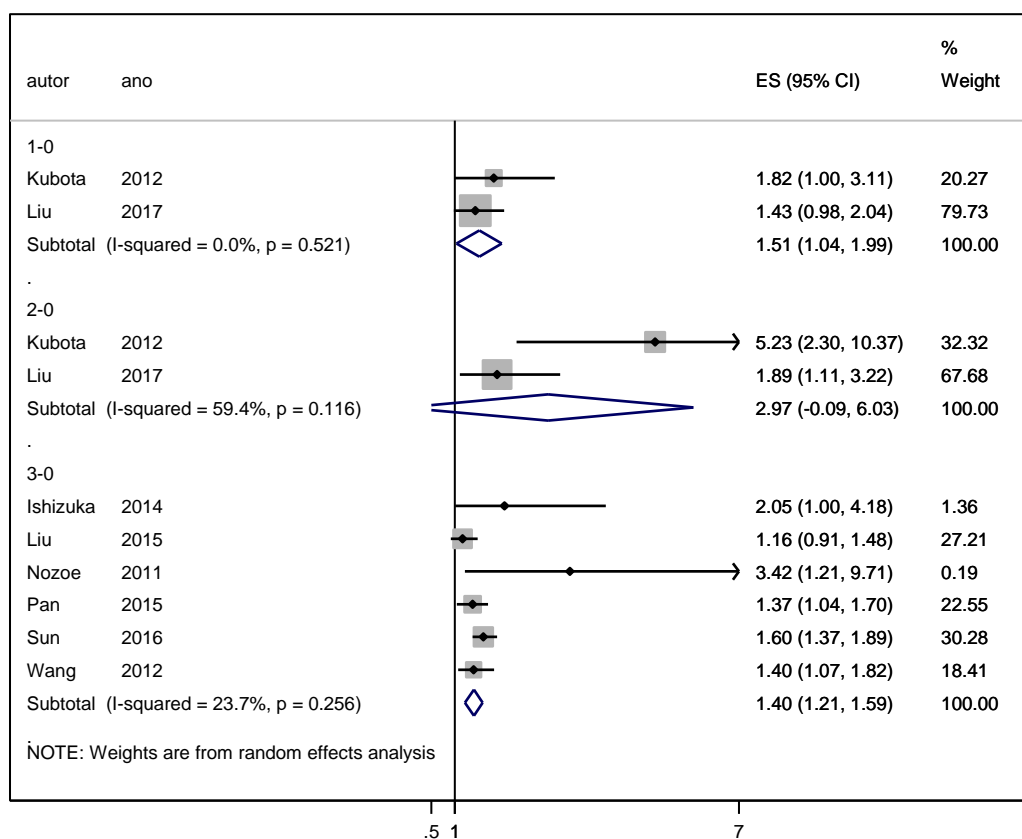


Figura 4. O gráfico “forest plot” entre o pré-tratamento GPS e OS em pacientes com câncer gástrico submetidos a tratamento cirúrgico. Grupo 1-0 (comparação GPS 0-1), Grupo 2-0 (comparação entre GPS 0-2) e Grupo 3-0 (comparação entre GPS 1/2- 0).

Abreviações: GPS, escore prognóstico de Glasgow; OS, sobrevida global; ES=HR, razão de risco; CI, intervalo de confiança;

Na figura 5 demonstra-se a associação da redução da sobrevida global quanto maior a pontuação do GPS, em pacientes que receberam tratamento quimioterápico para câncer

gástrico, porém, com aumento da heterogeneidade no grupo (2-0) com I-squared de 83% e $p=0,015$.

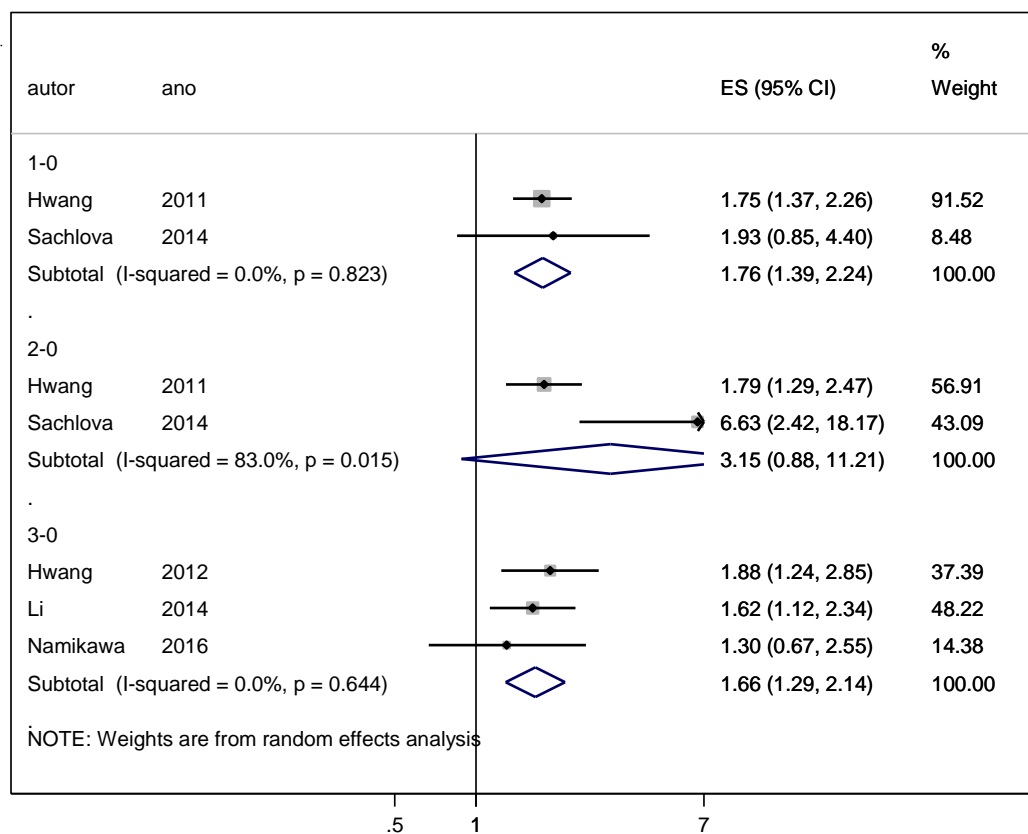


Figura 5. O gráfico “forest plot” entre o pré-tratamento GPS e OS em pacientes com câncer gástrico submetidos a tratamento quimioterápico. Grupo 1-0 (comparação GPS 0-1), Grupo 2-0 (comparação entre GPS 0-2) e Grupo 3-0 (comparação entre GPS 1/2- 0).

Abreviações: GPS, escore prognóstico de Glasgow; OS, sobrevida global; ES=HR, razão de risco; CI, intervalo de confiança;

7. Discussão

A resposta inflamatória e o *déficit* nutricional são dois achados evidentes nos cânceres (MCMILLAN, 2013). Viu-se a necessidade de índices que avaliem a resposta inflamatória e nutricional nos pacientes oncológicos, a fim de evitar tratamentos desnecessários e dispendiosos financeiramente para o sistema público e sem benefício na sobrevida ou qualidade de vida dos pacientes com neoplasia. Lembrando que índices complexos com múltiplas variáveis são menos utilizados ou ineficazes na avaliação. Uma alternativa preferida é utilizar um único índice de prognóstico ou talvez uma ferramenta que associe alguns índices. Outra alternativa é o GPS, por utilizar dois marcadores (PCR e albumina) de fácil obtenção e baixo custo através de dosagem sérica no pré-tratamento (QUYEN et al., 2017).

Os pacientes com neoplasias malignas necessitam de uma avaliação cada vez mais abrangente e multidisciplinar, para que seja proposto um tratamento curativo ou paliativo adequado e se tenha uma visão universal do estado do paciente. Índices de avaliação clínica do estado geral do paciente atualmente utilizados, como o Karnofsky Performance Status (KPS) (SCHAG; HEINRICH; GANZ, 1984), não são suficientes para definir o tipo de tratamento a ser instituído, necessitando de métodos auxiliares como: avaliação nutricional e avaliação do estado inflamatório.

Sobrevida

Nos mais diversos cânceres e topografias, o GPS demonstrou sua relação com a sobrevida, como por exemplo nos tumores ginecológicos: câncer de colo uterino (POLTERAUER et al., 2010) e câncer de mama (MURRI et al., 2006); nos tumores do trato gastrointestinal: carcinoma hepatocelular (KINOSHITA et al., 2013; LI et al., 2015), câncer de pâncreas (GLEN et al., 2006; JAMIESON et al., 2012; AHMAD et al., 2014) e carcinoma colorretal (RICHARDS et al., 2012; MCMILLAN, 2013; NAZHA et al., 2015; PETRELLI et al., 2015) e; nos tumores do trato geniturinário: carcinoma renal (LAMB et al., 2011; RAMSEY et al., 2007). Demonstrando sua utilização em populações acometidas por neoplasia e definidora de prognóstico quanto pior o escore.

Entretanto, no câncer gástrico não ficou evidenciado o GPS como um escore prognóstico com ampla utilização e validação (GAO; HUANG, 2014). Foram descritos inúmeros escores prognósticos e nutricionais (PCR/Alb, NLR, PLR, PNI) na tentativa de demonstrar a associação com a sobrevida.

Idade

A associação da idade com o GPS com significância estatística ($p=0,003$) foi observada em análise univariada na Coorte (ISHIZUKA et al., 2014). Porém, as Coortes (NOZOE et al., 2011; HWANG et al., 2011; KUNISAKI et al., 2012; WANG et al., 2012; MELLING et al., 2016) não demonstraram significância estatística nesta associação; levando a concluir que a associação GPS e idade não possuem relevância estatística pelos estudos levantados.

Tratamento

Quanto ao tratamento, o GPS demonstrou potencial para ser utilizado na avaliação prognóstica em cirurgias com intenção curativa e também na avaliação de tratamento quimioterápico adjuvante após a cirurgia (KUBOTA et al., 2012; LIU et al., 2015). Observou-se também a sua utilização na avaliação prognóstica de drogas de primeira e segunda linha para quimioterapia em caráter paliativo (HWANG et al., 2012, HWANG et al., 2011; KUNISAKI et al., 2012; LI et al., 2014).

Prognóstico versus Estadiamento

A relação prognóstica com o estadiamento TNM apresentou **três** Coortes (KUNISAKI, 2012; MELLING et al., 2016; WANG et al., 2012), sem significância estatística com ($p=0,105$, $p=0,258$ e $p=0,088$) respectivamente. Duas Coortes apresentaram relevância estatística nesta associação com $p<0,001$ (ISHIZUKA et al., 2014; NOZOE et al., 2011). Pan et al., (2015) demonstraram que o GPS e o TNM são preditores superiores de sobrevida comparados com NLP, PLR, PI e PNI em pacientes submetidos a ressecção cirúrgica. O TNM já é validado e amplamente utilizado como preditor do prognóstico dos pacientes com câncer assim como o GPS, porém a associação não demonstrou o mesmo valor.

Complicações pós-operatórias

O estudo de Kubota et al., (2012), representou a associação do GPS com as complicações pós-operatórias, porém não apresentou significância estatística ($p=0,9289$).

Avaliação histopatológica

Tendo como parâmetro a utilização da avaliação histopatológica quanto à invasão venosa e linfática, uma Coorte (WANG et al., 2012), apresentou os **dois** parâmetros agrupados na associação com o GPS, e não demonstrou significância estatística ($p=0,536$).

Linfática

Na avaliação da invasão linfática **duas** Coortes apresentaram **significância estatística** na associação com o GPS (ISHIZUKA et al., 2014; NOZOE et al., 2011) com o p ($<0,001$; $0,001$) e uma Coorte (MELLING et al., 2016) não apresentou associação ($p=0,792$).

Invasão venosa

Quanto a invasão venosa **três** Coortes apresentaram relação com o GPS (ISHIZUKA et al., 2014; NOZOE et al., 2011; MELLING et al., 2016) com o p ($<0,001$; $0,0001$; $0,008$) respectivamente. Demonstrando desta forma que os achados histológicos de pior prognóstico apresentam correlação com um maior escore de Glasgow.

Grau de diferenciação

O grau de diferenciação tumoral **mais** evidenciado nos estudos foi o **pouco diferenciado** ou o **indiferenciado**, com exceção de (SACHLOVA; MAJEK; TUCEK, 2014) que apresentou em sua **maioria** o tipo **bem e moderadamente** diferenciado. Outras cinco Coortes não relataram esta informação, conforme relatado na tabela 3. A relação estatística do GPS com o grau de diferenciação foi descrita em quatro Coortes (MELLING et al., 2016; ISHIZUKA et al., 2014; NOZOE et al., 2011; WANG et al., 2011) com o respectivo p ($0,243$; $<0,001$; $0,294$; $0,672$). Demonstrando a pouca associação do alto GPS com o grau de diferenciação.

Sobrevida global

Os dados de sobrevida global (OS) nas nove Coortes em que o tratamento preponderante foi a cirurgia (WANG et al., 2011; NOZOE et al., 2011; KUBOTA et al., 2012; ISHIZUKA et al., 2014; PAM et al., 2015; LIU et al., 2015; MELLING et al., 2016; SUN et al., 2016; LIU et al., 2017;) demonstrando a associação com um alto GPS na evolução para um pior prognóstico, na avaliação da razão de risco (HR) com análise univariada [4,138 IC 95% (2,42-7,058) – 1,62 IC 95% (1,124-2,339)] com significância estatística p ($<0,001$ –

0,014). Nas demais Coortes (HWANG et al., 2011; HWANG et al., 2012; KUNISAKI et al., 2012; LI et al., 2014; SACHLOVA; MAJEK; TUCEK, 2014; NAMIKAWA et al., 2016) o tratamento preponderante foi a quimioterapia e a relação do alto GPS com um pior prognóstico durante o tratamento, com o HR na análise multivariada [1,297 IC 95% (0,667-2,552) – 1,62 (1,124-2,339)] e p (0,444 - 0,01).

Estes dados demonstram a validação da utilização do GPS como marcador de prognóstico nos pacientes com câncer gástrico e a redução da sobrevida global quanto maior sua pontuação (GPS 1 e 2). Observou-se na meta-análise que, independente do tratamento empregado, cirurgia ou quimioterapia, o GPS elevado representa um risco aumentado seja em prognóstico e ou complicações para os pacientes com câncer gástrico.

O presente estudo possui duas limitações em virtude de todos os estudos serem do tipo Coorte, sem cegamento dos profissionais e pacientes. A origem dos artigos em sua grande maioria é da Ásia. Pontos positivos observados se traduz pela avaliação da qualidade dos estudos pela NOS e pela análise do risco de viés, demonstrando serem artigos com potencial para utilização na revisão sistemática e meta-análise.

8 CONCLUSÃO

A utilização do GPS como escore prognóstico foi demonstrado, tanto em pacientes submetidos à cirurgia, como em pacientes submetidos à quimioterapia, em caráter adjuvante ou paliativo, conforme demonstrado na meta-análise.

O GPS foi utilizado nas mais diversas modalidades de **tratamento** no câncer gástrico, definindo associação com a sobrevida global. É necessário a realização de estudo prospectivos de no mínimo cinco anos para definição do GPS, como escore prognóstico na sobrevida livre de doença;

Evidenciou-se a piora da **sobrevida global** dos pacientes com câncer gástrico notadamente quanto maior o GPS, assim como a **sobrevida livre** de progressão nos pacientes submetidos à quimioterapia. A sobrevida livre de doença e sobrevida câncer específica foram pouco descritas nos estudos, porém quando presentes, demonstraram significância estatística na sua relação com o GPS.

A relação dos valores do GPS nos pacientes com carcinoma gástrico e as características **clínico-patológicas**, como tamanho do tumor (T), linfonodos comprometidos (N) e metástases (M), grau de diferenciação tumoral e invasão vascular e linfática nos achados histológicos, demonstrou associação parcial entre si. Necessita-se de estudos prospectivos que sigam protocolos oncológicos para melhor definição da associação prognóstica utilizando-se esse escore, em virtude de ser uma afirmação que, a relação dos valores elevados de GPS com estadiamento avançado, tumores mais indiferenciados e invasão angio-linfática, com mau prognóstico pelos estudos desta revisão.

A análise concluiu que o GPS é marcador prognóstico independente quando relacionado à sobrevida global dos pacientes com câncer gástrico que realizaram cirurgia e ou quimioterapia, podendo ser utilizado na prática clínica como escore auxiliar para tratamento dos portadores desta doença. Necessita-se de estudos prospectivos que possam melhor definir sua utilização como rotina nos Serviços de Oncologia.

REFERÊNCIAS

- AHMAD, Jawad et al. Inflammatory response related scoring systems in assessing the prognosis of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma: a systematic review. **Hepatobiliary & Pancreatic Dis International**, [s. l.], v. 13, n. 5, p.474-481, out. 2014. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1499-3872\(14\)60284-8](http://dx.doi.org/10.1016/s1499-3872(14)60284-8).
- ASHER, Viren et al. Preoperative platelet lymphocyte ratio as an independent prognostic marker in ovarian cancer. **Clinical and Translational Oncology**, [s. l.], v. 13, n. 7, p. 499-503, jul., 2011. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s12094-011-0687-9>.
- BUEHLER, A. M. et al. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de estudos diagnósticos de acurácia. **Brasília: Ministério da Saúde[s. d]. Disponível em:** < <http://200.214>, v. 130, p. 3-5, 2013.
- CHEN, Zhen et al. Prognostic significance of preoperative C-reactive protein: albumin ratio in patients with clear cell renal cell carcinoma. **Intern J Clinical and Experim Pathol**, Changzhou, v. 8, n. 11, p.14893-14900, 2015.
- CORRÊA, Camila Renata et al. Comparação entre a relação PCR/albumina e o índice prognóstico inflamatório nutricional (IPIN). **J Bras de Patol e Medicina Labor**, p. 183-190, 2002.
- DENARDI, Celise Alessandra Sobral; CASELLA FILHO, Antonio; CHAGAS, Antonio Carlos Palandri. A proteína C-reativa na atualidade. **Rev Socerj**, v. 21, n. 5, p. 329-34, 2008.
- DETSIMONIAN, Rebecca; LAIRD, Nan. Meta-analysis in clinical trials. **Controlled clinical trials**, v. 7, n. 3, p. 177-188, 1986.
- DONALDSON, Michael S. Nutrition and cancer: A review of the evidence for an anti-cancer diet. **Nutrition J**, Ellensburg, p.1-21, 20 out. 2004.
- FALCÃO, Haroldo; JAPIASSÚ, André Miguel. Uso de albumina humana em pacientes graves: controvérsias e recomendações. **Rev Bras Terap Intens** v. 23, n. 1, p. 87-95, 2010.
- FARIA, Sara Socorro. Relação neutrófilo/linfócito como ferramenta prognóstica em pacientes com câncer de mama. 2016. 99 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2016.
- FERLAY, Jacques et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **Internat. J. Cancer**, v. 136, n. 5, 2015.
- FORREST, L M et al. Evaluation of cumulative prognostic scores based on the systemic inflammatory response in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. **Brit J Cancer**, [s. l.], v. 89, n. 6, p. 1028-1030, 15 set. 2003. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6601242>.
- GALVÃO, Taís Freire; PANSANI, Thais de Souza Andrade; HARRAD, David. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA.

Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 24, p. 335-342, 2015.

GAO, Yongyin; HUANG, Dingzhi. The value of the systematic inflammation-based Score prognostic of Glasgow in patients with gastric cancer: A literature review. **J Cancer Research and Therap**, [s. l.], v. 10, n. 4, p. 799-804, 2014. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/0973-1482.146054>.

GLEN, Paul et al. Evaluation of an inflammation-based prognostic score in patients with inoperable pancreatic cancer. **Pancreatology**, v. 6, n. 5, p. 450-453, 2006.

GNAGNARELLA, Patrizia. Nutrition and cancer: from prevention to nutritional support, 8th October 2010, Milan. **Ecancermedicalsecience**, [s. l.], v. 4, p. 1-26, 20 dez. 2010. Cancer Intelligence. <http://dx.doi.org/10.3332/ecancer.2010.205>.

GRIVENNIKOV, Sergei I.; GRETEN, Florian R.; KARIN, Michael. Immunity, Inflammation, and Cancer. **Cell**, [s. l.], v. 140, n. 6, p. 883-899, mar. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.025>.

GUO, Shengjie et al. The C-reactive protein/albumin ratio, a validated prognostic score, predicts outcome of surgical renal cell carcinoma patients. **BMC Cancer**, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 1-13, 6 mar. 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-017-3119-6>.

GUPTA, Digant; LIS, Christopher G. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature. **Nutrition J**, v. 9, n. 1, p. 69, 2010.

HEYS, S. D. et al. Serum albumin: a prognostic indicator in patients with colorectal cancer. **J Royal Col of Surgeons of Edinburgh**, v. 43, n. 3, p. 163-168, 1998.

HIGGINS, Julian PT; GREEN, Sally (Ed.). **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions**. John Wiley & Sons, 2011.

HIGGINS, Julian; THOMPSON, Simon G. Quantifying heterogeneity in a meta- analysis. **Statistics in medicine**, v. 21, n. 11, p. 1539-1558, 2002.

HWANG, Jun-Eul et al. Prognostic significance of a systemic inflammatory response in patients receiving first-line palliative chemotherapy for recurred or metastatic gastric cancer. **BMC cancer**, v. 11, n. 1, p. 489, 2011.

HWANG, Jun-Eul et al. First-line single-agent chemotherapy for patients with recurrent or metastatic gastric cancer with poor performance status. **Experimental and therapeutic medicine**, v. 4, n. 4, p. 562-568, 2012.

I. N. C. A. ESTIMATIVA. Incidência de câncer no Brasil. **Rio de Janeiro: INCA**, 2016.

ISHIZUKA, Mitsuru et al. Clinical significance of an inflammation-based prognostic system for gastric cancer patients with a preoperative normal serum level of carcinoembryonic antigen. **Anticancer Research**, v. 34, n. 12, p. 7219-7226, 2014.

JAMIESON, Nigel B. et al. The relationship between tumor inflammatory cell infiltrate and outcome in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. **Annals of Surg Oncol**, v. 19, n. 11, p. 3581-3590, 2012.

JEMAL, Ahmedin et al. Global cancer statistics. **Ca: A Cancer J for Clinicians**, [s. 1.], v. 61, n. 2, p. 69-90, 4 fev. 2011. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.20107>

JIANG, X et al. Prognostic importance of the inflammation-based score prognostic of Glasgow in patients with gastric cancer. **Brit J Cancer**, [s. 1.], v. 107, n. 2, p. 275-279, 19 jun. 2012. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2012.262>.

KIM, Ki Hyun et al. Actual 5-Year Nutritional Outcomes of Patients with Gastric Cancer. **J Gastric Cancer**, Seoul, v. 12, n. 17, p.1-11, 1 jan. 2017.

KINOSHITA, Akiyoshi et al. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio, a Novel Inflammation-Based Prognostic Score, Predicts Outcomes in Patients with Hepatocellular Carcinoma. **Annals Surg Oncology**, [s. 1.], v. 22, n. 3, p.803-810, 5 set. 2014. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-014-4048-0>.

KINOSHITA, Akiyoshi et al. The Score prognostic of Glasgow, an inflammation based prognostic score, predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. **BMC Cancer**, [s. 1.], v. 13, n. 1, p.13-52, 2 fev. 2013. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-13-52>.

KUBOTA, Takeshi et al. Significance of the inflammation-based Glasgow prognostic score for short-and long-term outcomes after curative resection of gastric cancer. **J Gastrointest Surg**, v. 16, n. 11, p. 2037-2044, 2012.

KUNISAKI, Chikara et al. Inflammation-based prognostic score predicts survival in patients with advanced gastric cancer receiving biweekly docetaxel and s-1 combination chemotherapy. **Oncology**, v. 83, n. 4, p. 183-191, 2012.

LAMB, G W et al. Clinical utility of the Score prognostic of Glasgow in patients undergoing curative nephrectomy for renal clear cell cancer: basis of new prognostic scoring systems. **British J Cancer**, [s. 1.], v. 106, n. 2, p.279-283, 13 dez. 2011. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2011.556>.

LEUENBERGER, Michèle; KURMANN, Silvia; STANGA, Zeno. Nutritional screening tools in daily clinical practice: the focus on cancer. **Supportive Care In Cancer**, [s. 1.], v. 18, n. 2, p.17-27, 20 jan. 2010. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-009-0805-1>.

LI, Mu-xing et al. Prognostic Role of score prognostic of Glasgow in Patients With Hepatocellular Carcinoma. **Medicine**, [s. 1.], v. 94, n. 49, p.1-9, 1 dez. 2015. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/md.0000000000002133>.

LI, Qing-Qing et al. Neutrophil count and the inflammation-based Glasgow prognostic score predict survival in patients with advanced gastric cancer receiving first-line chemotherapy. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 15, n. 2, p. 945-950, 2014.

LIU, Xuechao et al. Impact of systemic inflammation on gastric cancer outcomes. **PloS one**, v. 12, n. 3, p. e0174085, 2017.

LIU, Xuechao et al. Preoperative C-Reactive Protein/Albumin Ratio Predicts Prognosis of Patients after Curative Resection for Gastric Cancer. **Translational Oncol**, [s. 1.], v. 8, n. 4, p.339-345, 23 ago. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tranon.2015.06.006>.

MAURÍCIO, Sílvia Fernandes et al. Relationship between nutritional status and the Score prognostic of Glasgow in patients with colorectal cancer. **Nutrition**, [s. l.], v. 29, n. 4, p.625-629, abr. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2012.09.016>.

MCMILLAN, Donald C. The systemic inflammation-based Score prognostic of Glasgow: A decade of experience in patients with cancer. **Cancer Treat Reviews**, [s. l.], v. 39, n. 5, p. 534-540, ago. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.201.08.003>.

MELLING, Nathaniel et al. Glasgow Prognostic Score may be a prognostic index for overall and perioperative survival in gastric cancer without perioperative treatment. **Surgery**, v. 159, n. 6, p. 1548-1556, 2016.

MERCADANTE, Sebastiano. Nutrition in cancer patients. **Supportive care in cancer**, v. 4, n. 1, p. 10-20, 1996.

MOHER, David. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. **Annals Int Med**, [s. l.], v. 151, n. 4, p.264-270, 18 ago. 2009. American College of Physicians. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135>.

MURRI, A M Al et al. Evaluation of an inflammation-based prognostic score (GPS) in patients with metastatic breast cancer. **British J Cancer**, [s. l.], v. 94, n. 2, p.227-230, 10 jan. 2006. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6602922>.

NAMIKAWA, Tsutomu et al. Evaluation of Systemic Inflammatory Response Biomarkers in Patients Receiving Chemotherapy for Unresectable and Recurrent Advanced Gastric Cancer. **Oncology**, v. 90, n. 6, p. 321-326, 2016.

NAZHA, Bassel. Hypoalbuminemia in colorectal cancer prognosis: Nutritional marker or inflammatory surrogate?. **World J Gastroint Surg**, [s. l.], v. 7, n. 12, p. 370-377, 27 dez. 2015. Baishideng Publishing Group Inc. <http://dx.doi.org/10.4240/wjgs.v7.i12.370>.

NOZOE, Tadahiro et al. Prognostic nutritional Index: A tool to predict the biological aggressiveness of gastric carcinoma. **Surg Today**, [s. l.], v. 40, n. 5, p.440-443, 28 abr. 2010. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00595-009-4065-y>.

NOZOE, Tadahiro et al. Significance of modified Glasgow prognostic score as a useful indicator for prognosis of patients with gastric carcinoma. **The American J Surg**, v. 201, n. 2, p. 186-191, 2011.

NYAGA, Victoria N.; ARBYN, Marc; AERTS, Marc. Metaprop: a Stata command to perform meta-analysis of binomial data. **Arch Public Health**, v. 72, n. 1, p. 39, 2014.

PAN, Qun-Xiong et al. A comparison of the prognostic value of preoperative inflammation-based scores and TNM stage in patients with gastric cancer. **OncoTargets and therapy**, v. 8, p. 1375, 2015.

PETRELLI, F. et al. The Modified Score prognostic of Glasgow and Survival in Colorectal Cancer: A Pooled Analysis of the Literature. **Reviews on recent clinical trials**, v. 10, n. 2, p. 135, 10 fev. 2015.

POLTERAUER, Stephan et al. The Inflammation-Based Score prognostic of Glasgow Predicts Survival in Patients With Cervical Cancer. **Internat J Gynecol Cancer**, [s.l.], v. 20,

n. 6, p.1052-1057, ago. 2010. Wiley-Blackwell.
<http://dx.doi.org/10.1111/igc.0b013e3181e64bb1>.

PROCTOR, M J et al. An inflammation-based prognostic score (mGPS) predicts cancer survival independent of tumour site: a Glasgow Inflammation Outcome Study. **British J Cancer**, [s. l.], v. 104, n. 4, p.726-734, 25 jan. 2011. Springer Nature.
<http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6606087>.

QUYEN, Tran Chau et al. Nutrition assessment and its relationship with performance and Score prognostic of Glasgow in Vietnamese patients with esophageal cancer. **Asia Pacific J Clin Nutr**, v. 26, n. 1, p. 49-58, 2017.

RAMSEY, Sara et al. Evaluation of an inflammation-based prognostic score in patients with metastatic renal cancer. **Cancer**, [s. l.], v. 109, n. 2, p.205-212, 2007. Wiley-Blackwell.
<http://dx.doi.org/10.1002/cncr.22400>.

RICHARDS, Colin H. et al. The Relationships between Body Composition and the Systemic Inflammatory Response in Patients with Primary Operable Colorectal Cancer. **Plos One**, [s. l.], v. 7, n. 8, p.41883-41900, 3 ago. 2012. Public Library of Science (PLoS).
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0041883>.

ROSSI, Sabrina et al. Are Markers of Systemic Inflammation Good Prognostic Indicators in Colorectal Cancer? **Clin Colorectal Cancer**, [s. l.], p.1-11, mar. 2017. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2017.03.015>.

SACHLOVA, Milana; MAJEK, Ondrej; TUCEK, Stepan. Prognostic value of scores based on malnutrition or systemic inflammatory response in patients with metastatic or recurrent gastric cancer. **Nutrition and cancer**, v. 66, n. 8, p. 1362-1370, 2014.

SAIJO, Masayuki et al. Score prognostic of Glasgow is a prognosis predictor for patients with endometrial cancer. **Eur J Obst & Gynecol and Reprod Biol**, [s. l.], v. 210, p.355-359, mar. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.01.024>.

SANTOS, Helimar Senna dos; DE SOUZA CRUZ, Wanise Maria. A terapia nutricional com vitaminas antioxidantes e o tratamento quimioterápico oncológico. **Rev Bras Cancerol**, v. 47, n. 3, p. 303-08, 2001.

SCHAG, C. Coscarelli; HEINRICH, Richard L.; GANZ, P. A. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. **J Clin Oncol**, v. 2, n. 3, p. 187-193, 1984.

SCHWEGLER, I. et al. Nutritional risk is a clinical predictor of postoperative mortality and morbidity in surgery for colorectal cancer. **British J Surg**, [s. l.], v. 97, n. 1, p.92-97, 10 dez. 2009. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/bjs.6805>.

SHARMA, Rohini et al. Evaluation of an inflammation-based prognostic score in patients with advanced ovarian cancer. **European J Cancer**, [s. l.], v. 44, n. 2, p.251-256, jan. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2007.11.011>.

STERNE, Jonathan AC et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. **BMJ**, v. 343, p. d4002, 2011.

SUN, Kaiyu et al. The prognostic significance of the prognostic nutritional index in cancer: a

systematic review and meta-analysis. **J Cancer Research and Clinical Oncol**, [s.l.], v. 140, n. 9, p.1537-1549, 31 maio 2014. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00432-014-1714-3>.

SUN, Xiaowei et al. Albumin concentrations plus neutrophil lymphocyte ratios for predicting overall survival after curative resection for gastric cancer. **OncoTargets and therapy**, v. 9, p. 4661, 2016.

TEMPLETON, A. J. et al. Prognostic Role of Platelet to Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, [s. l.], v. 23, n. 7, p.1204-1212, 3 maio 2014. American Association for Cancer Research (AACR). <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.epi-14-0146>.

WANG, De-shen et al. Comparison of the prognostic value of various preoperative inflammation-based factors in patients with stage III gastric cancer. **Tumor Biology**, v. 33, n. 3, p. 749-756, 2012.

WEI, Xiao-li et al. A novel inflammation-based prognostic score in esophageal squamous cell carcinoma: the C-reactive protein/albumin ratio. **BMC Cancer**, [s.l.], v. 15, n. 1, p. 1-11, 2 maio 2015. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-015-1379-6>.

WELLS, G. A. et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa, Canada: Ottawa Health Research Institute. 2010.

ZHAO, Yang et al. Prognostic nutritional index as a prognostic biomarker for survival in digestive system carcinomas. **Oncotarget**, [s. l.], p.86573-86583, 19 nov. 2016. Impact Journals, LLC. <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.13472>.

APÊNDICE A – Protocolo PRISMA

Quadro S1. Itens do *checklist* a serem incluídos no relato de revisão sistemática ou meta-análise

Seção/tópico	N.	Item do <i>checklist</i>	Relatado na página nº
TÍTULO			
Título	1	Identifique o artigo como uma revisão sistemática, meta-análise, ou ambos.	
RESUMO			
Resumo estruturado	2	Apresente um resumo estruturado incluindo, se aplicável: referencial teórico; objetivos; fonte de dados; critérios de elegibilidade; participantes e intervenções; avaliação do estudo e síntese dos métodos; resultados; limitações; conclusões e implicações dos achados principais; número de registro da revisão sistemática.	
INTRODUÇÃO			
Racional	3	Descreva a justificativa da revisão no contexto do que já é conhecido.	
Objetivos	4	Apresente uma afirmação explícita sobre as questões abordadas com referência a participantes, intervenções, comparações, resultados e desenho de estudo (PICOS).	
MÉTODOS			
Protocolo e registro	5	Indique se existe um protocolo de revisão, se e onde pode ser acessado (ex. endereço eletrônico), e, se disponível, forneça informações sobre o registro da revisão, incluindo o número de registro.	
Crítérios de elegibilidade	6	Especifique características do estudo (ex. PICOS, extensão do seguimento) e características dos relatos (ex. anos considerados, idioma, se é publicado) usadas como critérios de elegibilidade, apresentando justificativa.	
Fontes de informação	7	Descreva todas as fontes de informação na busca (ex. base de dados com datas de cobertura, contato com autores para identificação de estudos adicionais) e data da última busca.	
Busca	8	Apresente a estratégia completa de busca eletrônica para pelo menos uma base de dados, incluindo os limites utilizados, de forma que possa ser repetida.	
Seleção dos estudos	9	Apresente o processo de seleção dos estudos (isto é, busca, elegibilidade, os incluídos na revisão sistemática, e, se aplicável, os incluídos na meta-análise).	
Processo de coleta de dados	10	Descreva o método de extração de dados dos artigos (ex. formas para piloto, independente, em duplicata) e todos os processos para obtenção e confirmação de dados dos pesquisadores.	
Lista dos dados	11	Liste e defina todas as variáveis obtidas dos dados (ex. PICOS, fontes de financiamento) e quaisquer referências ou simplificações realizadas.	
Risco de viés em cada estudo	12	Descreva os métodos usados para avaliar o risco de viés em cada estudo (incluindo a especificação se foi feito durante o estudo ou no nível de resultados), e como esta informação foi usada na análise de dados.	

Seção/tópico	N.	Item do <i>checklist</i>	Relatado na página nº
Medidas de sumarização	13	Defina as principais medidas de sumarização dos resultados (ex. risco relativo, diferença média).	
Síntese dos resultados	14	Descreva os métodos de análise dos dados e combinação de resultados dos estudos, se realizados, incluindo medidas de consistência (por exemplo, I^2) para cada meta-análise.	
Risco de viés entre estudos	15	Especifique qualquer avaliação do risco de viés que possa influenciar a evidência cumulativa (ex. viés de publicação, relato seletivo nos estudos).	
Análises adicionais	16	Descreva métodos de análise adicional (ex. análise de sensibilidade ou análise de subgrupos, metarregressão), se realizados, indicando quais foram pré-especificados.	
RESULTADOS			
Seleção de estudos	17	Apresente números dos estudos rastreados, avaliados para elegibilidade e incluídos na revisão, razões para exclusão em cada estágio, preferencialmente por meio de gráfico de fluxo.	
Características dos estudos	18	Para cada estudo, apresente características para extração dos dados (ex. tamanho do estudo, PICOS, período de acompanhamento) e apresente as citações.	
Risco de viés em cada estudo	19	Apresente dados sobre o risco de viés em cada estudo e, se disponível, alguma avaliação em resultados (ver item 12).	
Resultados de estudos individuais	20	Para todos os resultados considerados (benefícios ou riscos), apresente para cada estudo: (a) sumário simples de dados para cada grupo de intervenção e (b) efeitos estimados e intervalos de confiança, preferencialmente por meio de gráficos de floresta.	
Síntese dos resultados	21	Apresente resultados para cada meta-análise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência.	
Risco de viés entre estudos	22	Apresente resultados da avaliação de risco de viés entre os estudos (ver item 15).	
Análises adicionais	23	Apresente resultados de análises adicionais, se realizadas (ex. análise de sensibilidade ou subgrupos, metarregressão [ver item 16]).	
DISCUSSÃO			
Sumário da evidência	24	Sumarize os resultados principais, incluindo a força de evidência para cada resultado; considere sua relevância para grupos-chave (ex. profissionais da saúde, usuários e formuladores de políticas).	
Limitações	25	Discuta limitações no nível dos estudos e dos desfechos (ex. risco de viés) e no nível da revisão (ex. obtenção incompleta de pesquisas identificadas, viés de relato).	
Conclusões	26	Apresente a interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências e implicações para futuras pesquisas.	
FINANCIAMENTO			
Financiamento	27	Descreva fontes de financiamento para a revisão sistemática e outros suportes (ex.: suprimento de dados), papel dos financiadores na revisão sistemática.	

FONTE: GALVÃO, Taís Freire; PANSANI, Thais de Souza Andrade; HARRAD, David. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 24, p. 335-342, 2015.

APÊNDICE B - ESCALA NEW CASTLE-OTTAWA (NOS)

CODING MANUAL FOR COHORT STUDIES

SELECTION

1) Representativeness of the Exposed Cohort

Item is assessing the representativeness of exposed individuals in the community, not the representativeness of the sample of women from some general population. For example, subjects derived from groups likely to contain middle class, better educated, health oriented women are likely to be representative of postmenopausal estrogen users while they are not representative of all women (e.g. members of a health maintenance organisation (HMO) will be a representative sample of estrogen users. While the HMO may have an under-representation of ethnic groups, the poor, and poorly educated, these excluded groups are not the predominant users users of estrogen).

Allocation of stars as per rating sheet

2) Selection of the Non-Exposed Cohort

Allocation of stars as per rating sheet

3) Ascertainment of Exposure

Allocation of stars as per rating sheet

4) Demonstration That Outcome of Interest Was Not Present at Start of Study

In the case of mortality studies, outcome of interest is still the presence of a disease/incident, rather than death. That is to say that a statement of no history of disease or incident earns a star.

COMPARABILITY

1) Comparability of Cohorts on the Basis of the Design or Analysis

A maximum of 2 stars can be allotted in this category

Either exposed and non-exposed individuals must be matched in the design and/or confounders must be adjusted for in the analysis. Statements of no differences between groups or that differences were not statistically significant are not sufficient for establishing comparability. Note: If the relative risk for the exposure of interest is adjusted for the confounders listed, then the groups will be considered to be comparable on each variable used in the adjustment.

There may be multiple ratings for this item for different categories of exposure (e.g. ever vs. never, current vs. previous or never)

Age = ☆, Other controlled factors = ☆

OUTCOME

1) Assessment of Outcome

For some outcomes (e.g. fractured hip), reference to the medical record is sufficient to satisfy the requirement for confirmation of the fracture. This would not be adequate for vertebral fracture outcomes where reference to x-rays would be required.

- a) Independent or blind assessment stated in the paper, or confirmation of the outcome by reference to secure records (x-rays, medical records, etc.) ☆
- b) Record linkage (e.g. identified through ICD codes on database records) ☆
- c) Self-report (i.e. no reference to original medical records or x-rays to confirm the outcome)
- d) No description.

2) Was Follow-Up Long Enough for Outcomes to Occur

An acceptable length of time should be decided before quality assessment begins (e.g. 5 yrs. for exposure to breast implants)

3) Adequacy of Follow Up of Cohorts

This item assesses the follow-up of the exposed and non-exposed cohorts to ensure that losses are not related to either the exposure or the outcome.

Allocation of stars as per rating sheet

APÊNDICE C - PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS**Ficha de extração de dados do artigo****1) dados epidemiológicos**

Autor:

Ano de publicação:

País da população estudada:

Tamanho da amostra:

Idade:

Sexo: M___F___

Tratamento predominante: () CIRURGIA () QUIMIOTERAPIA

Período de seguimento/follow-up:

2) parâmetros clinicopatológicos

Estágio TNM

I _____ II _____ III _____ IV _____

Metástase linfonodal:

Invasão linfática:

Invasão venosa:

Grau diferenciado G1__G2__G3__G4_____

3) dados de sobrevivência

OS:

DFS:

PFS:

SCC:

4) o valor de corte do GPS.

GPS 1_____GPS2_____GPS3_____

PCR: ALB