

Revista de Nutrição - Original

FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE – FPS
GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

LAÍZA CRATEÚ GRANJA

IMPACTO DA NUTRIÇÃO NO TRATAMENTO DE PACIENTES
COM CÂNCER COLORRETAL: UMA REVISÃO DE
LITERATURA

RECIFE

2022

Rev Nutr. 20XX;XX:eXXXXXX

LAÍZA CRATEÚ GRANJA

IMPACTO DA NUTRIÇÃO NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM CÂNCER
COLORRETAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Curso apresentado à Faculdade Pernambucana de Saúde - FPS como parte dos requisitos para obtenção do grau de Bacharel em Nutrição.

Orientadora: Prof. Lígia Barro

ABSTRACT

Colorectal cancer is one of the most prevalent cancers in the world, being one of the main causes of mortality in both men and women. Malnutrition and sarcopenia are conditions found in most of these patients and are risk factors related to a longer hospital stay, a greater presence of complications in patients in the postoperative period, in addition to being related to a worse quality of life. The present study aimed to review the impact of nutritional therapy in the treatment of patients with colorectal cancer in the literature. This is a bibliographic review in the PubMed and Scielo databases using the following health descriptors (DeCS): colorectal cancer, nutritional status, nutritional therapy, as well as a combination of these. Review articles and originals that addressed the theme, published in English or Portuguese, between 2017 and 2022, indexed in the databases, were included. Papers that did not consider full abstracts, course completion papers, monographs and theses were excluded. The studies admired that the use of nutritional advice and oral nutritional supplements were related to better tolerance to chemotherapy treatment, reduction in hospitalization time, treatment costs, postoperative complications, even admitting that lower and higher values of body mass indexes are related to low overall survival and higher probability of metastasis. The positive impact of nutrition in the treatment of patients with colorectal cancer is noted and the importance of the presence of a professional nutritionist from the moment of diagnosis and throughout the follow-up of these patients is highlighted.

Keywords: Colorectal Neoplasms. Nutrition Therapy. Sarcopenia. Dietary Supplements.

RESUMO

O câncer colorretal é uma um dos canceres mais prevalentes no mundo, sendo um dos principais causadores de mortalidade tanto em homens, quanto em mulheres. A desnutrição e a sarcopenia são condições encontradas em grande parte desses pacientes e são fatores de risco relacionados a maior tempo de internação, maior presença de complicações em pacientes no período pós-operatório, além de se relacionarem a pior qualidade de vida. O presente estudo teve como objetivo revisar na literatura o impacto da terapia nutricional no tratamento de pacientes com câncer colorretal. Trata-se de uma revisão bibliográfica nas bases de dados PubMed e Scielo por meio dos seguintes descritores de saúde (DeCS): câncer colorretal, estado nutricional, terapia nutricional, bem como a combinação destes. Foram incluídos artigos de revisão e originais que abordassem a temática, publicados em inglês ou português, entre 2017 e 2022, indexados nas bases de dados. Foram excluídos trabalhos que não mostraram resumos na íntegra, trabalhos de conclusão de curso, monografias e teses. Os estudos mostraram que a utilização de aconselhamento nutricional

e suplementos nutricionais orais se relacionaram com uma melhor tolerância ao tratamento quimioterápico, redução do tempo de internação, custos de tratamento, complicações pós-operatórias, mostraram ainda que menores e maiores valores de índices de massa corporal estão relacionados a baixa sobrevida global e maior probabilidade de metástase. Nota-se o impacto positivo da nutrição no tratamento dos pacientes com câncer colorretal e ressalta-se a importância da presença do profissional nutricionista desde o diagnóstico e em todo o acompanhamento com esses pacientes.

Palavras-chave: Neoplasias Colorretais. Terapia Nutricional. Sarcopenia. Suplementos Nutricionais.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	06
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	07
3	METODOLOGIA.....	08
4	RESULTADO E DISCUSSÕES.....	08
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	11
	REFERÊNCIAS.....	12

INTRODUÇÃO/INTRODUCTION

O câncer colorretal (CCR) é considerado o terceiro câncer mais comum no mundo e a segunda principal causa de mortes relacionadas ao câncer em todos os países, atingindo cerca de 1,8 milhões de novos casos e mais de 800 mil mortes ao ano [1]. O CCR é o terceiro câncer mais comumente diagnosticado em homens e o segundo em mulheres e está diretamente relacionado à obesidade, segundo evidências epidemiológicas o índice de massa corporal (IMC) mais alto na infância ou na idade adulta jovem aumenta o seu risco de desenvolvimento e de mortalidade, além do excesso de adiposidade, a mudança de peso tem sido frequentemente observada em relação a morbimortalidade do CCR [2].

O CCR é um dos tumores malignos mais comuns no trato gastrointestinal humano, é uma doença heterogênea associada a uma série de mutações genéticas e somáticas, no qual seu desenvolvimento é composto por múltiplos estágios, inicialmente surgem pólipos adenomatosos benignos na parede interna do intestino grosso e reto e se desenvolvem gradualmente, evoluindo para adenocarcinoma avançado in situ e carcinoma invasivo, representando a metástase distante do desenvolvimento mais avançado. A colonoscopia tem sido bem estabelecida como padrão ouro de rastreamento e diagnóstico para o CCR. Quando ocorre seu diagnóstico em estado inicial, apesar de sua alta mortalidade, é curável, portanto a detecção precoce pode reduzir a sua mortalidade [3,4].

Acredita-se que maioria dos cânceres colorretais (CCR) surge do acúmulo de variantes genéticas na mucosa do cólon e adenomas devido aos efeitos do estilo de vida, fatores ambientais e envelhecimento. Cerca de 20 e 30% de todos os CCR frequentemente se desenvolvem em pessoas do mesmo grupo familiar e, portanto, às vezes são chamados de CCR familiar [5]. Os principais fatores de risco relacionados ao CCR incluem, idade, presença de história familiar, etnia afro-americana, presença de doença inflamatória intestinal, como a colite ulcerativa, com mais frequência do que a doença de Crohn, diabetes mellitus, resistência à insulina e a presença de doença arterial coronariana. Bem como fatores ambientais como a obesidade, o sedentarismo, o consumo de produtos ultraprocessados, o uso de tabaco e álcool, são fatores de risco observados para o desenvolvimento de CCR [6].

Os cânceres de cólon geralmente são subdivididos em proximais quando se originam de seções do cólon proximais à flexura esplênica (ceco, cólon ascendente e cólon transversal) e distais quando surgem distalmente em relação a este local (cólon descendente e cólon sigmóide). São classificados como câncer retal quando surgem dentro de 15 cm do esfíncter anal, os quais apresentam taxas mais altas de recidiva loco-regional e metástases pulmonares, enquanto os cânceres de cólon têm maior

tropismo para disseminação do fígado e geralmente têm um prognóstico moderadamente melhor. Em sua maioria os cânceres de cólon são classificados como adenocarcinomas, subdivididos de acordo com o grau do tumor em baixo e alto grau. Os subtipos histológicos mais raros são representados por adenocarcinoma mucinoso, carcinoma adenoescamoso, carcinoma de células sinete e carcinoma medular [7].

Aproximadamente 41% de todos os CCR ocorrem no cólon proximal, 22% envolvem o cólon distal e 28% o reto, no entanto, existem diferenças potenciais no local de origem dependendo da idade e do sexo. É importante ressaltar que além dos fatores genéticos, os fatores ambientais também desempenham um papel importante na patogênese do CCR, nesse sentido o papel da nutrição no CCR tem sido estudado extensivamente, na busca de explicação do papel causa e efeito protetor no desenvolvimento do CCR bem como do seu papel no tratamento de pacientes já diagnosticados [6].

Com os avanços nos tratamentos primários e adjuvantes houve uma melhora no tempo de sobrevivência no CCR, seu tratamento ideal é baseado na remoção completa do tumor e das metástases, principalmente por intervenção cirúrgica. Entretanto, apesar do surgimento de inúmeros programas de rastreamento para reduzir sua incidência, quase um quarto desses tumores são diagnosticados em estágio avançado com metástases, aproximadamente 20% dos casos restantes podem desenvolver metástases crônicas, o que resulta em dificuldades no controle cirúrgico curativo e subsequentes mortes relacionadas ao tumor [8,9].

Em pacientes com lesões irremediáveis ou que são intolerantes à cirurgia, o objetivo é o encolhimento máximo do tumor e a supressão da disseminação e crescimento do tumor, sendo a radioterapia e a quimioterapia as principais estratégias para controlar a doença nesses pacientes, podendo ser aplicadas antes ou após a cirurgia como tratamento neoadjuvante ou adjuvante para reduzir e estabilizar o tumor ao máximo [10].

Pacientes com CCR são um grupo de risco para a desnutrição, tanto a própria doença quanto o seu tratamento podem levar a um agravamento no estado nutricional. A desnutrição e a perda de peso não intencional podem levar a um aumento no risco de complicações cirúrgicas, tempo de internação e está associada a uma maior taxa de mortalidade. Nesse sentido o nutricionista é um membro essencial da equipe multidisciplinar no tratamento desses pacientes, tendo em vista, que existe na literatura falta de evidências de alta qualidade sobre métodos ideais de suporte nutricional antes da cirurgia e na terapia neoadjuvante no tratamento do CCR [11].

A desnutrição é um fator de risco significativo na mortalidade pós-operatória, morbidades e tempo de internação em pacientes hospitalizados, cirúrgicos e oncológicos. O principal marcador bioquímico que pode ser utilizado no período no período pré-operatório para é a albumina sérica, pois esta serve como uma excelente

ferramenta para avaliar a desnutrição e prever os resultados e a sobrevivência do paciente. A detecção de hipoalbuminemia e a intervenção adequada podem diminuir as taxas de complicações quando associadas à desnutrição [12].

Pacientes com CCR comparados com outros tipos de câncer apresentam uma das maiores taxas de desnutrição devido aos seus efeitos locais na função intestinal por obstrução e má absorção, aproximadamente 35% dos pacientes submetidos à cirurgia colorretal apresentam desnutrição moderada a grave no pré-operatório. Tal condição está associada a inúmeras consequências pós-operatórias e pior prognóstico. Pacientes desnutridos apresentam perda ponderal significativa no pós-operatório e têm ocorrências mais frequentes de choque séptico, bem como aumento da necessidade de ventilação mecânica pós-operatória, transfusões de sangue e retorno ao centro cirúrgico. A desnutrição também pode contribuir para a imunossupressão com maior ocorrência de infecções pós-operatórias e resposta inflamatória. As deficiências de micronutrientes podem fazer com que os pacientes tenham inflamação aumentada, níveis mais baixos de albumina sérica e taxas mais altas de vazamento anastomótico[13].

O risco de desenvolvimento de CCR, pode ser influenciado por fatores como a dieta. Evidências epidemiológicas sugerem que uma alta ingestão de gordura dietética tem sido implicada como um fator de risco induzindo a formação de lesões pré-neoplásicas (por exemplo, pólipos adenomatosos) e/ou exacerbando a tumorigênese colônica. Além disso, tem sido investigado o papel da ingestão de carne vermelha, carne processada, bebidas alcoólicas e outros componentes dietéticos no CCR. É importante lembrar que, os alimentos não são consumidos isoladamente, mas como parte de um padrão alimentar; portanto, o real efeito da dieta no risco de doenças pode ser observado apenas quando todos os componentes são considerados em conjunto.

Sendo assim, por se tratar de uma doença com alta prevalência e mortalidade na qual a desnutrição é uma das principais condições observadas e sabendo-se do seu impacto para a sobrevivência dos pacientes. O presente estudo teve como objetivo investigar na literatura o impacto da terapia nutricional no tratamento de pacientes com câncer colorretal.

MÉTODOS/METHODS

Trata-se de uma revisão da literatura realizada com artigos publicados nas bases de dados Public/Medline ou Publisher Medline (PubMed) e Scientific Eletronic Library Online (SciELO) por meio dos seguintes descritores de saúde (DeCS): câncer colorretal, estado nutricional, terapia nutricional, bem como a combinação destes.

Os critérios de inclusão para a seleção desses estudos foram: artigos de revisão e originais que abordassem a temática, publicados em inglês ou português, entre 2015 e 2022, que estivessem indexados nas bases de dados mencionadas anteriormente. Como

critérios de exclusão: trabalhos que não mostrassem resumos na íntegra nas bases de dados, trabalhos de conclusão de curso, monografias e teses.

Os artigos foram inicialmente analisados a partir dos títulos e resumos, em seguida foram lidos na íntegra para verificar a pertinência de inclusão dos mesmos no estudo. Após essa análise foi realizada a extração de dados, organização e síntese dos principais resultados.

RESULTADOS/RESULTS E DISCUSSÃO/DISCUSSION

Características nutricionais dos pacientes com Câncer Colorretal

Os pacientes com CCR geralmente apresentam sintomas indesejáveis relacionados a doença como a desnutrição e perda de peso, a desnutrição tem uma prevalência que varia entre 29% a 60% nos casos de pacientes com CCR e está diretamente relacionada a um período maior de internação. A desnutrição é consequência tanto das alterações metabólicas quanto da redução da ingestão alimentar e está associada a piores desfechos clínicos para esse grupo de pacientes, é importante ressaltar que um estado nutricional comprometido em pacientes pré-operatórios afeta negativamente o resultado pós-operatório e em pacientes que recebem quimioterapia está associada a menor tolerância ao tratamento e redução da sobrevida [14].

Um estudo realizado com 2.471 pacientes com CCR que tinham sido operados no Departamento de Cirurgia Gastrointestinal do Hospital do Câncer da Universidade Médica de Guangxi entre 2004 e 2019, revelou que tanto pacientes que apresentaram baixo peso (IMC muito baixo) e sobrepeso (IMC muito alto) foram associados a uma baixa sobrevida global e alta metástase à distância em pacientes com CCR. No entanto, outros estudos mostraram uma relação entre o IMC e o prognóstico do CCR, e pessoas com IMC alto podem ter taxas de sobrevida mais altas do que aquelas com IMC baixo, sendo assim o baixo IMC é um importante marcador de mau prognóstico [15].

Embora os tratamentos estejam avançando, as terapias anticâncer estão associadas a uma série de efeitos colaterais fisiológicos e psicológicos adversos, que afetam a morbidade e a mortalidade. As grandes cirurgias abdominais por si só, se associam a declínios na função física e fadiga. A fadiga relacionada ao câncer afeta cerca de 60% a 96% das pessoas durante e após a quimioterapia, radioterapia ou cirurgia e é um sintoma que pode interferir na capacidade de realizar as atividades diárias e afetar negativamente o humor e a qualidade da vida [16].

Microbiota e Câncer Colorretal

A dieta é um importante fator de risco para o CCR e vários constituintes da dieta implicados no CCR são modificados pelo metabolismo microbiano intestinal. A fermentação da fibra alimentar realizada na microbiota produz ácidos graxos de cadeia curta, como o acetato, propionato e butirato e se relaciona com a diminuição de tumores do cólon. O butirato, por exemplo, tem influência nas vias celulares importantes para o risco de câncer,

por ser um potente inibidor da histona desacetilase, que é associado à redução do risco de CCR. Nesse sentido, tem-se observado também que combinados de butirato e ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 (n-3 PUFA) podem aumentar o potencial quimiopreventivo desses constituintes da dieta [17].

Existem centenas de tipos de microrganismos no intestino humano, formando um sistema simbiótico com células intestinais para manter a homeostase intestinal. As bactérias típicas no intestino humano incluem *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* e *Bacteroides fragilis*, os quais têm sua própria patogenicidade e carcinogenicidade. Por exemplo, uma classe de toxinas liberadas pela *E. coli* conhecido como toxinas de morte celular, atuam diretamente nas células epiteliais intestinais e causam um epitélio altamente proliferativo nas células epiteliais intestinais normais, estas células em proliferação formam um adenoma e continuam a invadir a submucosa da mucosa intestinal, eventualmente levando a alterações cancerosas [18].

Quando existe uma desregulação na microbiota intestinal, dá-se o nome de disbiose, a qual tem sido relacionada ao CCR, embora não se sabe se é causa ou consequência. O microambiente no CCR é caracterizado por respostas imunes e inflamatórias derivadas do hospedeiro que podem impactar na regulação microbiana, alterar a composição da microbiota e favorecer o crescimento de bactérias específicas que potencialmente têm efeitos carcinogênicos [19].

A carga substancial do câncer colorretal e a tendência crescente em adultos jovens mostram a importância da modificação do estilo de vida como complemento ao rastreamento para prevenção do câncer colorretal. Nesse sentido, a microbiota intestinal é um regulador metabólico e imunológico chave, pois desempenha um papel importante na gênese do tumor colorretal. Os fatores ambientais são determinantes cruciais para a composição e função microbiana intestinal, cujas alterações induzem mudanças na expressão do gene hospedeiro, regulação metabólica e resposta imune local e sistêmica, influenciando assim o desenvolvimento do câncer [20].

Sarcopenia e Câncer Colorretal

A avaliação do estado nutricional é uma parte importante da avaliação pré-operatória do paciente, no entanto parâmetros antropométricos como o IMC não são úteis na previsão de complicações intra-hospitalares, pois este parâmetro não pode identificar uma depleção da massa muscular que pode ser mascarada por um peso corporal estável ou ganho de peso devido ao aumento da massa gorda ou inchaço [21,22].

Nesse sentido é de fundamental importância que seja diagnosticada a presença de sarcopenia em pacientes com CCR. A sarcopenia é caracterizada pela perda de massa e função muscular, é um importante problema de saúde pública por ser precursora de fragilidade física, limitação de mobilidade e morte prematura [23]. Um estudo realizado com 80 pacientes internados para realização de cirurgia de CCR, que tinha como objetivo realizar avaliação antropométrica e verificar presença de sarcopenia através da utilização de

bioimpedância, observou que 54% dos pacientes apresentavam sobrepeso e 29% eram obesos, o que poderia mascarar a sarcopenia presente em 21% a 29% deles. Destacou também que a sarcopenia foi o único parâmetro preditivo de uma diminuição pós-operatória no estado de desempenho [24].

Outro estudo teve como objetivo avaliar a prevalência e associação de neoplasia colorretal, especialmente neoplasia colorretal avançada, em adultos com sarcopenia. Foram analisados retrospectivamente os dados de 10.676 adultos submetidos à primeira colonoscopia e bioimpedância elétrica (BIA) no mesmo dia em um programa de triagem de saúde em um único centro. Foi observado que a prevalência de neoplasia colorretal geral e avançada foi maior em indivíduos com sarcopenia do que naqueles sem, demonstrando que a sarcopenia foi um fator de risco significativo para neoplasia colorretal, especialmente para neoplasia colorretal avançada [25].

Aconselhamento nutricional e suplementos nutricionais

Diretrizes sobre nutrição clínica recomendam o uso de terapia de suporte nutricional adequado para pacientes cirúrgicos com câncer em risco de desnutrição tanto durante o atendimento hospitalar quanto após a alta hospitalar [26]. Um estudo multicêntrico, simples-cego, controlado e randomizado incluiu 110 pacientes com CCR que perderam peso no pré-operatório e objetivaram avaliar a eficácia da suplementação nutricional oral no período pré-operatório, no qual os pacientes foram divididos em dois grupos, o grupo controle recebeu aconselhamento nutricional isolado e o outro recebeu aconselhamento nutricional e suplementação nutricional oral (SNO), foi observado que pacientes que além do aconselhamento nutricional receberam SNO tiveram menos infecções e menor perda ponderal de peso em comparação ao controle, demonstrando que a intervenção nutricional pode se relacionar a menos complicações pós-operatórias relacionadas a infecção e desnutrição [27].

Um estudo multicêntrico em três centros oncológicos na República Tcheca com dois grupos, os dados do grupo de estudo foram coletados prospectivamente e do grupo controle retrospectivamente, com pacientes adultos com CCR sem metástase à distância, submetidos à cirurgia, a população do estudo foi composta por 52 pacientes (idade média de 64 anos) no grupo de estudo e 105 pacientes no grupo controle, com o objetivo de avaliar o impacto do suporte nutricional usando SNO hiperproteico nos resultados clínicos em pacientes com CCR e comparar o custo do tratamento e o tempo de permanência entre os dois grupos. Foi observado que a utilização de SNO hiperproteico pré e pós-operatória reduz o tempo de internação, custos de tratamento, complicações pós-operatórias e reinternações no CCR, independentemente do estado nutricional inicial [28].

Um ensaio clínico randomizado realizado com 212 pacientes pós-alta de cirurgia de CCR, que foram randomizados para receber aconselhamento dietético isolado (grupo controle) ou aconselhamento dietético em combinação com SNO por três meses se estivessem em risco nutricional com base na ferramenta Nutritional Risk Screening 2002,

objetivando observar desfechos nutricionais, prevalência de sarcopenia, taxa de readmissão em 90 dias, tolerância à quimioterapia, revelou que o uso de suplementação pode reduzir a perda muscular esquelética, a prevalência de sarcopenia, bem como melhorar a tolerância à quimioterapia, em comparação com o aconselhamento dietético isolado [26].

CONCLUSÃO/CONCLUSION

Diante do exposto, nota-se um impacto positivo da nutrição no tratamento de pacientes com câncer colorretal, pois a desnutrição possui uma alta prevalência nessa população e está relacionada a piores desfechos clínicos. O aconselhamento nutricional em associação com a utilização de suplementos nutricionais orais de forma precoce possui grande influência na redução de complicações pré-operatórias, melhor tolerância a terapia antineoplásica e conseqüentemente melhora a qualidade de vida desses pacientes. São necessários mais estudos para determinar quais dosagens, frequências e suplementos adequados para o tratamento de pacientes com câncer colorretal.

REFERENCIAS

1. Baidoun F, Elshiwiy K, Elkeraie Y, Merjaneh Z, Khoudari G, Sarmini MT, et al. Colorectal Cancer Epidemiology: Recent Trends and Impact on Outcomes. *Current Drug Targets*. 2021 Jun 21;22(9):998–1009.
2. Li J-B, Luo S, Wong MCS, Li C, Feng L-F, Peng J-H, et al. Longitudinal associations between BMI change and the risks of colorectal cancer incidence, cancer-related and all-cause mortality among 81,388 older adults. *BMC Cancer*. 2019 Nov 11;19(1).
3. Zygulska AL, Pierzchalski P. Novel Diagnostic Biomarkers in Colorectal Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022 Jan 13;23(2):852.
4. Wu Z, Li Y, Zhang Y, Hu H, Wu T, Liu S, et al. Colorectal Cancer Screening Methods and Molecular Markers for Early Detection. *Technology in Cancer Research & Treatment*. 2020 Jan 1;19:153303382098042.
5. Tomita N, Ishida H, Tanakaya K, Yamaguchi T, Kumamoto K, Tanaka T, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2020 for the Clinical Practice of Hereditary Colorectal Cancer. *International Journal of Clinical Oncology*. 2021 Jun 29;26(8):1353–419.
6. Thanikachalam K, Khan G. Colorectal Cancer and Nutrition. *Nutrients*. 2019 Jan 14;11(1):164.
7. Testa U, Pelosi E, Castelli G. Colorectal Cancer: Genetic Abnormalities, Tumor Progression, Tumor Heterogeneity, Clonal Evolution and Tumor-Initiating Cells. *Medical Sciences*. 2018 Apr 13;6(2):31.
8. Keum N, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2019 Aug 27;16.

9. Van der Stok EP, Spaander MCW, Grünhagen DJ, Verhoef C, Kuipers EJ. Surveillance after curative treatment for colorectal cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2017 May 1;14(5):297–315.
10. Xie Y-H, Chen Y-X, Fang J-Y. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2020 Mar 20;5(1).
11. Deftereos I, Yeung JMC, Arslan J, Carter VM, Isenring E, Kiss N. Assessment of Nutritional Status and Nutrition Impact Symptoms in Patients Undergoing Resection for Upper Gastrointestinal Cancer: Results from the Multi-Centre NOURISH Point Prevalence Study. *Nutrients*. 2021 Sep 24;13(10):3349.
12. Hu W-H, Eisenstein S, Parry L, Ramamoorthy S. Preoperative malnutrition with mild hypoalbuminemia associated with postoperative mortality and morbidity of colorectal cancer: a propensity score matching study. *Nutrition Journal*. 2019 Jun 28;18(1).
13. Gupta A, Gupta E, Hilsden R, Hawel JD, Elnahas AI, Schlachta CM, et al. Preoperative malnutrition in patients with colorectal cancer. *Canadian Journal of Surgery*. 2021 Nov 25;64(6): E621–9.
14. van der Werf A, Arthey K, Hiesmayr M, Sulz I, Schindler K, Laviano A, et al. The determinants of reduced dietary intake in hospitalised colorectal cancer patients. *Supportive Care in Cancer*. 2018 Jan 19;26(6):2039–47.
15. Xie W, Huang X, Wei C, Mo X, Ru H, Zhang L, et al. Preoperative Neutrophil-BMI Ratio As a Promising New Marker for Predicting Tumor Outcomes in Colorectal Cancer. *Technology in Cancer Research & Treatment*. 2022 Jan;21:153303382110640.
16. McGettigan M, Cardwell CR, Cantwell MM, Tully MA. Physical activity interventions for disease-related physical and mental health during and following treatment in people with non-advanced colorectal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020 May 3.
17. Chapkin RS, Navarro SL, Hullar MAJ, Lampe JW. Diet and Gut Microbes Act Coordinately to Enhance Programmed Cell Death and Reduce Colorectal Cancer Risk. *Digestive Diseases and Sciences*. 2020 Jan 31;65(3):840–51.
18. Dai Z, Zhang J, Wu Q, Chen J, Liu J, Wang L, et al. The role of microbiota in the development of colorectal cancer. *International Journal of Cancer*. 2019 Jan 15;145(8):2032–41.
19. Gagnière J. Gut microbiota imbalance and colorectal cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(2):501.
20. Song M, Chan AT. Environmental Factors, Gut Microbiota, and Colorectal Cancer Prevention. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2019;17(2):275–89.
21. Tojek K, Wustrau B, Czerniak B, Korzycka-Wilińska W, Winiarski P, Banaszkiwicz Z, et al. Body mass index as a biomarker for the evaluation of the “Obesity Paradox” among inpatients. *Clinical Nutrition*. 2019 Feb;38(1):412–21.
22. Ræder H, Kværner AS, Henriksen C, Florholmen G, Henriksen HB, Bøhn SK, et al. Validity of bioelectrical impedance analysis in estimation of fat-free mass in colorectal cancer patients. *Clinical Nutrition*. 2018 Feb;37(1):292–300.

23. Kara M, Kaymak B, Frontera W, Ata A, Ricci V, Ekiz T, et al. Diagnosing sarcopenia: Functional perspectives and a new algorithm from the ISarcoPRM. *Journal of Rehabilitation Medicine*. 2021;53(6):jrm00209.
24. Tojek K, Banaszkiwicz Z, Budzyński J. Body composition among patients undergoing surgery for colorectal cancer. *Gastroenterology Review*. 2021;16(1):47–55.
25. Kim MC, Kim KO, Kang MK. Prevalence and associated risk of advanced colorectal neoplasia in adults with sarcopenia. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2022 Mar 1;37(2):294–303.
26. Tan S, Meng Q, Jiang Y, Zhuang Q, Xi Q, Xu J, et al. Impact of oral nutritional supplements in post-discharge patients at nutritional risk following colorectal cancer surgery: A randomised clinical trial. *Clinical Nutrition*. 2021 Jan;40(1):47–53.
27. Burden ST, Gibson DJ, Lal S, Hill J, Pilling M, Soop M, et al. Pre-operative oral nutritional supplementation with dietary advice versus dietary advice alone in weight-losing patients with colorectal cancer: single-blind randomized controlled trial. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2017 Jan 3;8(3):437–46.
28. Maňásek V, Bezděk K, Foltys A, Klos K, Smitka J, Šmehlík D. The Impact of High Protein Nutritional Support on Clinical Outcomes and Treatment Costs of Patients with Colorectal Cancer. *Klinicka onkologie*. 2016 Oct 15;29(5):351–7.
29. Ocvirk S, O’Keefe SJD. Dietary fat, bile acid metabolism and colorectal cancer. *Seminars in Cancer Biology*. 2021;73:347–55.
30. Alegria-Lertxundi I, Aguirre C, Bujanda L, Fernández FJ, Polo F, Ordovás JM, et al. Food groups, diet quality and colorectal cancer risk in the Basque Country. *World Journal of Gastroenterology*. 2020(28):4108–25.

Artigo em publicação periódica científica impressa

31. Canuto JMP, Canuto VMP, Lima MHA, Omena ALCS, Morais TML, Paiva AM, et al. Fatores de risco associados à hipovitaminose D em indivíduos adultos infectados pelo HIV/aids. *Arch Endocrinol Metab*. 2015;59(1):34-41.

Artigo com mais de seis autores na Internet

32. Fuermaier ABM, Tucha L, Janneke K, Weisbrod M, Lange KW, Aschenbrenner S, et al. Effects of methylphenidate on memory functions of adults with ADHD.s *Appl Neuropsychol Adult*. 2017 [cited: 2017 May 15];24(3):199-211. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/23279095.2015.1124108>

Artigo com o nº de DOI

33. Lazarini FM, Barbosa DA. Intervenção educacional na Atenção Básica para prevenção da sífilis congênita. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2017 [citado 2017 maio 2];25:e2845. <https://doi.org/10.1590/1518-8345.1612.2845>

Artigos in press

[Conforme informado nas orientações gerais, caso não seja enviada a carta de aceitação, a referência não poderá ser mantida]

34. Pachur, TR, Scheibehenne, BS. (in press). Unpacking buyer-seller differences in valuation from experience: a cognitive modeling approach. *Psycho Bull Rev.*

Livro

35. Damiani D. *Endocrinologia na prática pediátrica*. 3th ed. Barueri: Manole; 2016.

Livro em suporte eletrônico

36. Baranoski MCR. *A adoção em relações homoafetivas*. Ponta Grossa: UEPG; 2016 [cited 2017 May 25]. Available from: <http://books.scielo.org/id/ym6qv>

Capítulos de livros

37. Cominetti CR, Horst MM, Aderuza M. Parte 4: nutrientes, genômica nutricional e relação saúde-doença. In: Cominetti CR, Horst MM, Aderuza M. *Genômica Nutricional: dos fundamentos à nutrição molecular*. Barueri: Manole; 2015.

Capítulo de livro em suporte eletrônico

38. Baranoski MCR. Cidadania dos homossexuais. In: Baranoski MCR. *A adoção em relações homoafetivas*. Ponta Grossa: UEPG; 2016 [cited 2017 May 25]. Available from: <http://books.scielo.org/id/ym6qv>

Dissertações e teses

39. Agena F. *Avaliação da prevalência de síndrome metabólica ao longo do primeiro ano pós-transplante renal* [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2017.

Texto em formato eletrônico

40. Loss S. *Nutrição enteral plena vs hipocalórica no paciente crítico*. São Paulo: Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral; 2017 [cited 2017 May 25]. Available from: www.sbnpe.com.br/news-braspen/atualizacao-em-tn/nutricao-ental-plena-vs-hipocalorica-no-paciente-critico

Programa de computador

41. Brubins Comércio de Alimentos e Supergelados. *Dietwin: software de nutrição*. Porto Alegre: Brubins Comércio de Alimentos e Supergelados Ltda; 2017.
42. QSR Internacional. *nVIVO. Version 10.0 for Windows* [software]. Melbourne, Australia; 1999-2014.

Documentos eletrônicos institucionais

43. Organização Mundial da Saúde. *Tabagismo & saúde nos países em desenvolvimento*. Genebra: Organização, 2003 [cited 2019 Nov 15]. Available from: http://www.inca.gov.br/tabagismo/frameset.asp?item=publicacoes&link=tabagismo_saude.pdf

ORIENTAÇÕES GERAIS

- 1) **Grafia do nome dos autores:** Os nomes devem ser escritos por extenso sem abreviações;

- 2) **Todos os autores** devem informar o ORCID, e-mail, telefone e titulação;
- 3) **Artigo preprint**: Informar na folha de rosto se o artigo foi submetido em repositório *preprint*. Em caso positivo, informar o nome do repositório e a referência completa do artigo;
- 4) **Siglas**: Em sua primeira citação, devem vir precedidas de seu significado por extenso;
- 5) **As palavras em destaque** devem estar entre aspas "...", reserve a fonte itálica para as palavras em outros idiomas; informar cidade e país da empresa fornecedora de todas as **ferramentas® utilizadas**;
- 6) **Pesquisas envolvendo seres vivos**: Pesquisas relacionadas a seres humanos e animais devem ser acompanhados de cópia de aprovação do parecer de um Comitê de Ética em pesquisa.
- 7) **Citações e Referências**: Devem estar normalizadas de acordo com o estilo Vancouver adaptada pela Revista: Não são aceitas referências de monografias nem de **resumos** publicados em anais de evento.
 - Citar no mínimo 80% das referências dos últimos 5 anos e oriundas de revistas indexadas, e 20% dos últimos 2 anos.
 - Devem ser numeradas consecutivamente, seguindo a ordem em que foram mencionadas pela primeira vez no texto, conforme o estilo *Vancouver*.
 - Não serão aceitas referências secundárias, ou seja, a citação de citação (*apud*) do autor original. Exceto para obras raras de difícil acesso;
 - **Para artigos em artigo *in press*** de autoria de um dos autores do manuscrito, será necessário incluir **carta de aceitação da revista que publicará o referido artigo. [item obrigatório]** – Ver exemplo na página 7.
 - Exemplos de citações literais ver **página 5**.
 - Exemplos mais comuns de referências aceitas pela Revista, ver **página 7** (para outras situações, vide o estilo Vancouver)
- 8) **Ilustrações – Os itens abaixo são obrigatórios e o não cumprimento de todos os itens abaixo impossibilita** a continuidade do processo de avaliação (análise de mérito):
 - Máximo 5 ilustrações por artigo (contemplando todas as tipologias: quadro, tabela, gráfico, foto, mapa, desenhos, esquemas etc.) – NÃO É PERMITIDO FORMATO PAISAGEM, Gráficos em formato pizza e com elementos (barras) em 3D;
 - **Devem ser citadas no texto (Ex.: Figura 1), e inseridas após o item Referências. Enviá-las também separadamente e abertas/editáveis no programa em que foram elaboradas. São aceitos os seguintes programas: Excel, GraphPrism, SPSS 22, Corel Draw Suite X7. Caso sejam elaboradas em outros programas, as ilustrações devem vir em jpg, 600 DPI, tamanho entre 10 e 16cm (largura ou altura); Frutiger 45 Light - tamanho 7,5; não utilizar texto em caixa alta;**
 - Deve devem apresentar um título breve, conciso e sem siglas (Quadros e tabelas devem informar a cidade e o ano da Pesquisa). Para siglas ou destaque específico como o uso de negrito, asterisco, entre outros é obrigatória a inclusão de explicação em nota de rodapé da ilustração.
 - Para exemplos de **configuração** das ilustrações, ver: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_issuetoc&pid=1415-527320210001&lng=pt&nrm=iso

- 9) **Agradecimentos:** é necessário enviar declaração assinada pelas pessoas citadas nos agradecimentos comprovando a concordância na divulgação de seu nome

O Não cumprimento de algum desses itens (que não os obrigatórios) devem vir acompanhados de justificativa

[Após o preenchimento do template, excluir essa página de orientações. Ao submeter seu artigo, a primeira página deve ser a folha de rosto]

Exemplos:

Fonte Arial, tamanho 11, justificado, espaçamento entrelinhas simples, espaçamento antes e depois de 12pt