



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

Pós-Graduação em Oncologia

CAMILA SANTOS RODRIGUES

Composição corporal como fator prognóstico em mulheres com câncer de endométrio.

Orientadora: Prof. Dra. Gabriela Villaça Chaves

RIO DE JANEIRO

2016



Ministério da Saúde

Instituto Nacional de Câncer

Coordenação de Pós-graduação

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

Pós-Graduação em Oncologia

CAMILA SANTOS RODRIGUES

Composição corporal como fator prognóstico em mulheres com câncer de endométrio.

Dissertação apresentada ao Instituto Nacional de Câncer
como parte dos requisitos para obtenção do título de
Mestre em Oncologia

Orientadora: Prof. Dra. Gabriela Villaça Chaves

RIO DE JANEIRO

2016

R696c Rodrigues, Camila Santos.

Composição corporal como fator prognóstico em
mulheres com câncer de endométrio / Camila Santos
Rodrigues. – Rio de Janeiro, 2016.
110 f.

Dissertação (Mestrado em Oncologia) – Instituto
Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2016.

Orientador: Gabriela Villaça Chaves.

1. Sarcopenia. 2. Neoplasias do Endométrio.
3. Prognóstico. 4. Mulheres. I. Chaves, Gabriela Villaça
(Orient.). II. Instituto Nacional de Câncer José Alencar
Gomes da Silva. III. Título.

CDD 616.99414



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

Pós-Graduação em Oncologia

CAMILA SANTOS RODRIGUES

**COMPOSIÇÃO CORPORAL COMO FATOR PROGNÓSTICO EM MULHERES COM
CÂNCER DE ENDOMÉTRIO.**

ORIENTADOR: Prof. Dra. Gabriela Villaça Chaves

Aprovada em: 22/03/2016

EXAMINADORES:

Prof. Dr. Luiz Claudio Santos Thuler

Prof. Dr. Anke Bergman

Prof. Dr. Vivian Wahrlich

Prof. Dr. Luis Felipe Ribeiro Pinto

Prof. Dr. Gulnar Azevedo e Silva Mendonça

RIO DE JANEIRO

2016

iii

AGRADECIMENTOS

À minha querida orientadora, Gabriela Villaça, por toda dedicação, disponibilidade, carinho, confiança e acima de tudo, parceria. Obrigada por mais essa oportunidade, você é um orgulho para nossa classe profissional e um exemplo de pesquisadora. Tenho certeza que ainda temos muito o que construir juntas.

Meus pais, Adélia e Amaro, por sempre priorizarem minha formação profissional, pelo apoio e incentivo contínuos e por me ensinarem que bons princípios e ética estão em primeiro lugar.

Meus irmãos, Patrícia e Thiago, pela amizade, carinho e parceria eterna.

Meu companheiro e eterno incentivador, Rodrigo, obrigada pela paciência nos momentos de estresse, pelas palavras de incentivo e risadas descontraídas.

Integrantes do Grupo de Pesquisa em Nutrição Oncológica, obrigada por todo apoio, auxílio e aprendizado.

Às amigas nutricionistas, Daiane e Paola, pela preocupação, cuidado e ajuda.

Aos setores do arquivo médico e informática do HCII, vocês foram fundamentais para viabilidade desse trabalho.

Aos professores do Programa de Pós graduação em Oncologia do INCA que, de alguma forma, contribuíram para minha formação profissional.



Ministério da Saúde

Instituto Nacional de Câncer

Coordenação de Pós-graduação

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

COMPOSIÇÃO CORPORAL COMO FATOR PROGNÓSTICO EM MULHERES COM CÂNCER DE ENDOMÉTRIO.

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Camila Santos Rodrigues

RESUMO

Introdução: A sarcopenia vem sendo reconhecida como importante fator de risco para complicações cirúrgicas e aumento da mortalidade em pacientes com câncer. A estimativa da área muscular medida por tomografia computadorizada (TC) é uma técnica rápida e fácil de identificar pacientes em risco de piores desfechos. A associação entre sarcopenia e desfechos clínicos e cirúrgicos nunca foi demonstrada em casos de câncer de endométrio (CE). O objetivo do presente estudo foi investigar a prevalência de sarcopenia e outras alterações na composição corporal e seu impacto sobre os desfechos de pacientes submetidos a tratamento oncológico para CE. **Métodos:** Foi criado um banco de dados, composto por pacientes submetidos a tratamento oncológico para CE, no Instituto Nacional do Câncer, entre 2008 e 2014 e que apresentavam imagem de TC disponível dentro de 30 dias antes do tratamento. As características clinicopatológicas, intercorrências cirúrgicas e sobrevida em um ano foram retrospectivamente coletados nos prontuários. O índice de músculo esquelético (iME) foi avaliado através das imagens de TC e utilizado para classificação de sarcopenia. A regressão logística multivariada avaliou preditores de complicações cirúrgicas. O tempo de sobrevivência em um ano foi avaliado pelos métodos de Kaplan-Meier e regressão de Cox. As variáveis foram consideradas estatisticamente significante quando $p < 0.05$. **Resultados:** Foram incluídas 208 mulheres com CE. A mediana da idade foi 65 anos, e 26,4% das pacientes foram diagnosticadas com sarcopenia. Das pacientes com sarcopenia, 47,2% estavam acima do peso segundo o índice de massa corporal ($> 25 \text{ kg} / \text{m}^2$). Sarcopenia e excesso de peso associado à sarcopenia foram preditores independentes de complicações cirúrgicas. A sarcopenia também foi associada com mortalidade em 30 e 365 dias. A sobrevida média em um ano das mulheres com sarcopenia foi 209,3 dias (IC 95% 168,757-249,861) versus 307,6 dias para as mulheres sem sarcopenia (IC 289,217-325,907). Após o ajuste, sarcopenia foi um preditor independente de sobrevivência de um ano em pacientes da CE. **Conclusão:** A sarcopenia é um fator prognóstico independente em pacientes com câncer de endométrio e deve ser avaliada, sempre que possível, para possibilitar a intervenção nutricional precoce. A mioesteatose é um novo e promissor marcador prognóstico em oncologia, e pode refletir qualidade muscular.



Ministério da Saúde

Instituto Nacional de Câncer

Coordenação de Pós-graduação

ABSTRACT

Purposes: Sarcopenia has been recently recognized as an important risk factor for high mortality and surgical complications in cancer patients. Estimation of the cross-sectional muscle area measured by computed tomography scans provides a quick and easy way to identify patients at higher risks of worst outcomes. The association between sarcopenia and short term survival has never been demonstrated in endometrial cancer (EC) patients. The aim of the present study was to investigate the prevalence of sarcopenia and its impact on both short and long-term outcomes among patients undergoing oncological treatment for EC. **Methods:** a database was created, comprising EC patients who underwent oncological treatment at Brazilian National Cancer Institute between 2008 and 2014 and had a CT scan available within 30 days before treatment. Clinicopathological features, surgical outcomes and one-year survival were retrospectively collected from medical records. The skeletal muscle index was measured on the CT scans was calculated to identify sarcopenia. Multivariate logistic regression were calculated to assess predictors of surgical complications. One-year survival were evaluated by Kaplan-Meier method and Cox Regression. Variables were considered statistical significant when $p < 0.05$. **Results:** 208 women with EC were included. Median age was 65 years-old, and 26.4% patients were diagnosed with sarcopenia. 47.2% of those who had sarcopenia were overweight according body mass index ($> 25 \text{ kg/m}^2$) and therefore classified as sarcopenic obesity. Sarcopenia and sarcopenic obesity were independent predictors of surgical complications. Sarcopenia was also associated with 30-day and one-year mortality. The average one-year survival of women with sarcopenia was 209.3 days (95% CI 168.757 to 249.861) versus 307.6 days for women without sarcopenia (IC 289.217 to 325.907). After ajustment, sarcopenia were an independent predictor of one-year survival in EC patients. **Conclusions:** Sarcopenia is an independent prognosis factor in EC patients and should be assessed whenever possible to support early nutritional intervention. The miosteatosi is a promising new prognostic marker in oncology, and may reflect muscle quality.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTO.....	iv
RESUMO	v
ABSTRACT.....	vi
ÍNDICE DE FIGURAS	ixx
ÍNDICE DE TABELAS	x
ÍNDICE DE QUADROS	xi
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xii
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 REVISÃO DA LITERATURA	3
2.1. Câncer de endométrio	3
2.1.1 Epidemiologia e fatores de risco	3
2.1.2 Aspectos clínicos, histopatológicos, diagnóstico e tratamento	5
2.2 Avaliação do estado nutricional em oncologia	8
2.2.1 Métodos de triagem nutricional	9
2.2.2 Métodos objetivos	11
2.2.2.1 Antropometria	14
2.2.2.1.1 Massa corporal.....	14
2.2.2.1.2 Índice de massa corporal	15
2.2.2.2 Métodos para determinação da composição corporal	16
2.3 Caquexia e sarcopenia: definição e implicações clínicas no paciente com câncer.....	19
2.4 Sarcopenia: desfechos clínicos e sobrevida	22
3 JUSTIFICATIVA DO PROJETO E OBJETIVOS.....	25
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	26
4.1 Seleção de pacientes.....	26
4.2 População do estudo	26
4.3 Coleta de dados	27
4.4 Determinação da composição corporal por tomografia computadorizada	33
4.5 Aspectos éticos	36
4.6 Análise estatística.....	36

5 RESULTADOS	38
5.1 Caracterização do grupo estudado.....	38
5.2 Excesso de peso associado à sarcopenia, mioesteatose e qualidade do músculo esquelético: associação com desfechos clínicos e cirúrgicos	51
5.3 Sarcopenia como fator preditor de intercorrências cirúrgicas.....	54
5.4 Sobrevida em um ano	57
6 DISCUSSÃO	68
7 CONCLUSÃO.....	79
8 RECOMENDAÇÕES.....	80
9 REFERÊNCIAS	81
10 ANEXOS.....	102
10.1 Anexo 1 - Ficha de coleta de dados.....	102
10.2 Anexo 2 - Carta de aprovação do CEP	105

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 2.1: Componentes do peso corporal (Adaptado de: KAMIMURA MA <i>et al.</i> , 2014).....	17
Figura 4.1: Fluxograma das pacientes elegíveis para o estudo.	27
Figura 4.2: Imagem da terceira vértebra lombar através da tomografia computadorizada para análise da composição corporal (SliceOmatic). As cores representam: músculo esquelético (vermelho), gordura intramuscular (verde), gordura visceral (amarelo), gordura subcutânea (azul).	34
Figura 5.1: Gráfico representativo das frequências de intercorrências cirúrgicas infecciosas.	42
Figura 5.2: Gráfico representativo das frequências de intercorrências cirúrgicas infecciosa e não infecciosa.	42
Figura 5.3: Distribuição dos dias de internação durante a primeira admissão hospitalar, de acordo com presença ou ausência de sarcopenia.	45
Figura 5.4: Distribuição da sarcopenia de acordo com a classificação do IMC	47
Figura 5.5: Correlação entre o índice de massa corporal e o índice de massa gorda.	48
Figura 5.6: Correlação entre o índice de massa corporal e o índice de massa livre de gordura.	48
Figura 5.7: Correlação entre o índice de massa corporal e o índice de músculo esquelético.	49
Figura 5.8: Distribuição da razão MIO/iME de acordo com estado nutricional segundo IMC.	50
Figura 5.9: Distribuição da razão MIO/iME de acordo com o diagnóstico de sarcopenia.	51
Figura 5.10: Curva de sobrevida em um ano de acordo com o iME-MIO em mulheres com câncer de endométrio	47
Figura 5.11: Curva de sobrevida em um ano de acordo com o diagnóstico de sarcopenia.	60
Figura 5.12: Curva de sobrevida em um ano de acordo com a presença ou ausência de EP+S.	63
Figura 5.13: Curva de sobrevida em um ano de acordo com a presença ou ausência de EP+S e o estadiamento.	64
Figura 5.14: Curva de sobrevida em um ano de acordo com a presença ou ausência de EP+S e o subtipo histológico.	64
Figura 5.15: Curva de sobrevida em um ano de acordo com a presença ou ausência de EP+S e o tipo histológico.	65
Figura 5.16: Curva de sobrevida em um ano de acordo com o iME - MIO em mulheres com sarcoma de endométrio.	65

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 5.1: Análise descritiva das características gerais da população, de acordo com a presença ou não de sarcopenia.	39
Tabela 5.2: Análise descritiva das características do tratamento realizado, de acordo com o estado nutricional.	41
Tabela 5.3: Análise descritiva das intercorrências ao tratamento realizado e desfechos clínicos, de acordo com o estado nutricional.	43
Tabela 5.4: Avaliação do estado nutricional e dos parâmetros da TC, de acordo com a classificação de sarcopenia.	46
Tabela 5.5: Excesso de peso associado à sarcopenia e sua relação com os desfechos cirúrgicos e óbito.	53
Tabela 5.6: Associação das variáveis clínicas e de características gerais da população com intercorrências cirúrgicas (n=161).....	54
Tabela 5.7: Modelo final da análise de regressão logística múltipla para o desfecho intercorrência cirúrgica, com a variável de composição corporal sarcopenia (n = 161)	56
Tabela 5.8: Modelo final da análise de regressão logística múltipla para o desfecho intercorrência cirúrgica, com a variável de composição corporal sarcopenia associada ao excesso de peso (n = 161).....	57
Tabela 5.9: Análise de Kaplan Meier da sobrevida em 1 ano conforme características do grupo estudado.....	58
Tabela 5.10: Análise de Kaplan Meier da sobrevida em 1 ano segundo diagnóstico de sarcopenia.....	61
Tabela 5.11: Análise da sobrevida em um ano – Regressão de COX (população geral) (n = 208).....	66
Tabela 5.12: Análise da sobrevida em um ano – Regressão de COX (subtipo histológico endometrióide) (n = 96).....	67

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 2.1: Métodos de avaliação do estado nutricional	6
Quadro 2.2: Vantagens e desvantagens dos diferentes métodos para avaliação da composição corporal	9
Quadro 2.3: Classificação do estado nutricional de acordo com o IMC.....	12
Quadro 4.1: Definições das variáveis de estudo	24
Quadro 4.2: Variáveis referentes à composição corporal	31

LISTA DE ABREVIATURAS

AM - atenuação muscular

ASA - *American Society of Anesthesiology* - Sociedade Americana de Anestesiologia

ASC - Área de superfície corporal

ASG - Avaliação Subjetiva Global

ASG-PPP - Avaliação Subjetiva Global Preenchida pelo Próprio Paciente

ASPEN - *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* - Sociedade Americana de Nutrição Parenteral e Enteral

BIA - Bioimpedância elétrica

BQT - Braquiterapia

CEP - Comitê de Ética e Pesquisa

CC - circunferência da cintura

DCV - Doença cardiovascular

DEXA - *Dual-energy X-ray absorptiometry* - Densitometria por dupla emissão de raios-X

DP - desvio padrão

DM - Diabetes mellitus

EN - Estado nutricional

EP+S - Excesso de peso + sarcopenia

ESPEN - *European Society of Parenteral and Enteral Nutrition* - Sociedade Européia de Nutrição Parenteral e Enteral

FIGO - Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia

HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica

HR - Hazard Ratio

HU - Hounsfield Units

IC - intervalo de confiança

IARC - *International Agency for Research on Cancer* (Agência Internacional para Pesquisa em Câncer)

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IGF-1 - *Insulin-like growth factor* - Fator de crescimento semelhante à insulina

IMC - Índice de massa corporal

iME - Índice de músculo esquelético

iME-MIO - Índice de músculo esquelético menos mioesteatose

iMG - Índice de massa gorda

iMLG - Índice de massa livre de gordura
INCA – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
L3 - Terceira vértebra lombar
LHP - Laudo histopatológico
MAN - Mini Avaliação Nutricional
ME - Músculo esquelético
MG - Massa gorda
MLG - Massa livre de gordura
MM - Massa magra
MUST - *Malnutrition Universal Screening Tool* - Instrumento de triagem de desnutrição
NHANES - National Health and Nutrition Examination Surveys
NRS-2002 - *Nutritional risk screening* - Triagem de risco nutricional
OMS - Organização Mundial de Saúde
OR - Odds Ratio
PCR - Proteína C reativa
PET - tomografia com emissão de pósitrons
PS - Performance Status
QT - Quimioterapia
RXT - Radioterapia
SHBG - globulina ligadora de hormônios sexuais
SOB - salpingooforectomia bilateral
SOP - Síndrome do Ovário Policístico
TC - tomografia computadorizada
TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF α - Fator de necrose tumoral alfa
TRH - Terapia de reposição hormonal

1 INTRODUÇÃO

O câncer de endométrio é considerado a quinta neoplasia maligna mais incidente entre mulheres no mundo (IARC, 2012). A maior ocorrência é observada nos países desenvolvidos, porém a incidência é crescente em alguns países em desenvolvimento, como o Brasil. O Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) publicou em 2016 a mais recente “Estimativa de Câncer no Brasil”, onde o câncer de endométrio encontra-se em sexto lugar em incidência nas mulheres (INCA, MS, 2016).

A avaliação periódica do estado nutricional é recomendada para todos os pacientes em tratamento oncológico, internados ou em regime ambulatorial, de modo a possibilitar a intervenção precoce e adequada. Métodos antropométricos de avaliação do estado nutricional, como a massa corporal, o índice de massa corporal (IMC), as circunferências e dobras cutâneas são os mais frequentemente utilizados, dada a facilidade e baixo custo dos mesmos. No entanto, estes parâmetros não fornecem informações sobre a proporção de massa gorda (MG) e massa livre de gordura (MLG) dos indivíduos avaliados, tampouco identifica alterações específicas nos tecidos adiposo e muscular quando há perda ou ganho ponderal, especialmente em indivíduos obesos (THIBAULT, 2012).

Além disso, parâmetros antropométricos possuem relação fraca com o desfecho clínico. Já a perda de massa magra está associada com a redução da sobrevida, desfechos clínicos desfavoráveis (aumento na taxa de infecção e no número de hospitalizações, tempo de internação prolongado, etc.) e aumento na toxicidade da terapia oncológica (THIBAULT, 2012).

É de suma importância a diferenciação de sarcopenia, caquexia e desnutrição para a definição de terapia nutricional direcionada. Sabe-se que a desnutrição é corrigida com a realimentação/suplementação nutricional, diferente da caquexia e da sarcopenia, que são menos responsivas às intervenções. A característica da sarcopenia que a distingue da perda de massa magra em processos consumptivos é o fato de não haver depleção concomitante de tecido adiposo. Ou seja, indivíduos sarcopênicos podem possuir peso corporal normal ou excesso de peso e estudos recentes têm apontado pior prognóstico quando há presença de obesidade associada à sarcopenia (TSAI, 2012).

Uma vez que a obesidade é importante fator de risco para câncer de endométrio do tipo endometrióide e que o método clássico de diagnóstico do estado nutricional (EN) ainda é o

IMC, esses indivíduos são frequentemente caracterizados como eutróficos ou obesos. No entanto, publicação recente mostrou 35,7% de desnutrição quando essas pacientes são classificadas de acordo com a avaliação subjetiva global produzida pelo próprio paciente (RODRIGUES, CHAVES, 2015).

Assim, provavelmente há um número não estimado de mulheres com câncer de endométrio, obesas, que estão sendo classificadas de forma equivocada, o que implica em não receber a intervenção nutricional compatível com sua necessidade.

Por conseguinte, torna-se essencial a seleção do método de avaliação e diagnóstico nutricional mais adequado para população estudada, o que irá contribuir para a intervenção nutricional mais efetiva e consequente melhora clínica do paciente.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Câncer de endométrio

2.1.1 Epidemiologia e fatores de risco

O câncer de endométrio é considerado a quinta neoplasia maligna mais incidente entre mulheres no mundo, com estimativa de 319.605 novos casos e 76.155 óbitos para o ano de 2012, segundo dados da *International Agency for Research on Cancer* - Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC). A maior ocorrência é observada nos países desenvolvidos, porém a incidência é crescente em alguns países em desenvolvimento, como o Brasil.

A mais recente “Estimativa de Câncer no Brasil”, publicada pelo INCA em 2016, mostrou que o número de casos novos de câncer do corpo do útero esperado para o Brasil no ano de 2016 é de 6.950, sendo o sexto em incidência, excluindo-se os tumores de pele não melanoma. Nas regiões sudeste, centro-oeste, nordeste e norte ocupa a quinta, sétima, oitava e décima segunda posição, respectivamente (INCA, MS, 2016).

Na ocasião da publicação das estimativas para o ano de 2012 (INCA, MS, 2012), ano em que os tumores malignos de endométrio apareceram pela primeira vez no ranking dos dez mais incidentes, os cânceres de corpo do útero ocupavam a nona posição, o que chama a atenção para o importante aumento na sua incidência em curto período de tempo.

Os principais fatores de risco associados ao câncer de endométrio são: idade precoce na menarca, nuliparidade, idade tardia na menopausa, hipertensão arterial, diabetes, infertilidade, terapia de reposição hormonal (TRH), uso de tamoxifeno e obesidade (COLOMBO *et al.*, 2011).

Já está bem descrito na literatura que o excesso de peso é fator de risco para diferentes doenças crônicas como doença cardiovascular, diabetes, e alguns tipos de câncer, incluindo adenocarcinoma de esôfago, colorretal, rim, mama pós menopausa e endométrio (American Institute Cancer, 2007). Cerca de 30 a 34% de todos os casos de câncer de endométrio podem ser atribuídos ao excesso de peso ou obesidade e estima-se que a cada aumento de 5 kg/m² no IMC, o risco de desenvolvimento do câncer de endométrio aumenta em 1,59 vezes (RENEHAN *et al.*, 2010).

O aumento da incidência do câncer de endométrio pode ser explicado pelo aumento crescente na prevalência de sobrepeso e obesidade. (DUONG *et al.*, 2011). No Brasil, estudo realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) observou aumento do sobrepeso e obesidade em todas as faixas etárias, classes de renda e regiões, tanto nas áreas urbanas como nas rurais; e a prevalência de obesidade aumentou de 12,4% para 16,9% (IBGE, 2010).

O National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) também reporta aumento na prevalência de mulheres com sobrepeso e obesidade nos Estados Unidos. Nas estimativas de 2009-2010, 65% de todas as mulheres com idade superior a 20 anos foram classificadas com sobrepeso ou obesidade, 36% eram obesas e 8% tinham obesidade mórbida (FLEGAL *et al.*, 2012).

Diferentes mecanismos podem explicar a obesidade como fator de risco para câncer ginecológico. No período pré-menopausa, o ovário é responsável pela produção de estrogênio, já no período pós-menopausa o tecido adiposo, que possui ação hormonal e metabólica, converte androgênio em estrogênio, o que aumenta os níveis de estrogênio circulantes. Além disso, mulheres obesas têm um aumento de estrogênio livre devido redução da produção hepática da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) (LIEDTKE *et al.*, 2012). É sabido que a exposição uterina ao estrogênio, na ausência de progesterona, pode gerar proliferação descontrolada e desenvolvimento de hiperplasia endometrial, o que pode ser fator precursor para câncer de endométrio do tipo endometrióide e de baixo grau (WEBB, 2013).

O equilíbrio entre o estrogênio e progesterona desempenha um papel essencial. A progesterona induz diferenciação e apoptose em células do endométrio, agindo como um supressor de tumor (YANG, THIEL, LESLIE, 2011). A obesidade está frequentemente associada à anovulação e, por conseguinte, à diminuição das concentrações médias de progesterona e aumento da atividade estrogênica. Mulheres com Síndrome do Ovário Policístico (SOP) apresentam associação entre obesidade e anovulação, representando um risco significativo de desenvolver câncer de endométrio (GOTTSCHAU *et al.*, 2015).

Além disso, a obesidade é fator determinante de altas concentrações de insulina e IGF-1 (insulin-like growth factor - fator de crescimento semelhante à insulina). A insulina possui algumas atividades relacionadas ao desenvolvimento do tumor, como o estímulo ao crescimento e divisão celular (FAULDS, DAHLMAN-WRIGHT, 2012), enquanto a hiperinsulinemia leva ao aumento na síntese e atividade do IGF-1. O IGF-1 é responsável por regular diferentes genes envolvidos na proliferação celular, metabolismo e reparo do DNA (CREIGHTON *et al.*, 2008). Resistência insulínica e hiperinsulinemia são fatores de risco

independentes para o desenvolvimento do câncer de endométrio. Tanto a insulina como o IGF-1 estimulam a via AKT/mTOR induzindo proliferação no endométrio. (CARLSON *et al.*, 2012)

Mulheres obesas também possuem aumento na concentração de leptina circulante e redução de adiponectina. A leptina funciona como fator de crescimento em linhagens celulares de câncer de mama, endométrio e próstata, modula funções imunológicas, age na produção de citocinas e promove a angiogênese (GAUTRON, ELMQUIST, 2011). Já a adiponectina possui alguns efeitos anti-câncer como o aumento da sensibilidade a insulina e a redução da razão insulina/IGF-1 (PAREKH, OKADA, LU-YAO, 2009). Baixas concentrações de adiponectina têm sido associadas ao aumento no risco de câncer de endométrio (GU, CHEN, ZHAO, 2013).

A obesidade é considerada um estado inflamatório de baixo grau, e a inflamação crônica pode estar envolvida na gênese e progressão do câncer. As citocinas inflamatórias são responsáveis, direta ou indiretamente, pela iniciação, promoção e progressão do câncer (ONO, 2008). Sugere-se que o fator de necrose tumoral alfa (TNF α) aumenta a capacidade migratória e invasiva das células cancerígenas (GILBERT, SLINGERLAND, 2013).

2.1.2 Aspectos clínicos, histopatológicos, diagnóstico e tratamento

Os cânceres de endométrio podem ter histologia distinta, sendo o adenocarcinoma o tipo histológico mais frequente, representando 80% a 90% dos casos. Os sarcomas são neoplasias pouco frequentes e representam 3 a 7% dos tumores malignos do corpo uterino (D'ÂNGELO, PRAT, 2010). Em geral, são tumores agressivos, recidivantes e que apresentam metástases via hematogênica, sendo a mais comum para os pulmões (SCHUNEMANN *et al.*, 2012).

Os adenocarcinomas podem ser classificados em dois subtipos, a saber: a) Tipo I ou endometrióide, que tem como característica estar associado a baixo grau de diferenciação celular, menor taxa de invasão miometrial e estádios iniciais da doença, possuindo, portanto, bom prognóstico; e b) Tipo II ou não-endometrióides, que incluem os subtipos histológicos adenocarcinoma seroso, de células claras, mucinoso e o carcinoma de células escamosas, associam-se a estádios mais avançados ao diagnóstico e possuem alto grau de diferenciação celular, o que determina mau prognóstico (BOKHMAN, 1983).

O diagnóstico da doença é histopatológico, sendo necessário obter-se uma amostra de tecido tumoral, através da curetagem uterina fracionada ou por vídeo-histeroscopia com biópsia do endométrio sob visão direta, exame que permite avaliar as características morfológicas e extensão da lesão na cavidade uterina (FRUMOVITZ *et al.*, 2004).

A maioria dos casos de câncer de endométrio são diagnosticados em estádios iniciais, uma vez que o sangramento uterino é um sintoma facilmente perceptível e está presente em 90% dos casos (ROSE, 1996). Uma vez realizado o diagnóstico precocemente, logo após o início dos sintomas, em mais de 75% das pacientes a doença estará restrita ao útero e, portanto, em estágio inicial, com prognóstico favorável e taxas elevadas de sobrevida global (80% a 85%) no período de cinco anos (ROSE, 1996).

Após o diagnóstico, torna-se necessário estadiar a doença a fim de definir a conduta terapêutica. O estadiamento é feito com base nos critérios da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), sendo este cirúrgico-patológico. Alguns exames de imagem podem auxiliar, como ultrassonografia ou tomografia computadorizada (TC) de abdome e pelve, úteis quando há necessidade de determinar a extensão de possível doença à distância; ressonância nuclear magnética de pelve, para avaliar invasão miometrial e de paramétrios; e tomografia com emissão de pósitrons (PET), para detectar lesões extra-uterinas (HACKER, FRIEDLANDER, 2010).

A cirurgia é o principal tratamento para o câncer de endométrio, porém o tipo de abordagem é determinada de acordo com o estadiamento, a saber (INCA, 2008):

a) Estádio I: o tratamento cirúrgico padrão corresponde à histerectomia total abdominal com anexectomia bilateral, a remoção dos anexos é recomendada mesmo que se apresentem com aspectos normais, devido à possibilidade de micrometástases. Quando necessário, deve-se complementar a cirurgia com lavado peritoneal e amostragem de linfonodos pélvicos e paraaórticos, esta prática está indicada em todas as mulheres que apresentam fatores de alto risco. A histerectomia vaginal pode ser indicada em casos de pacientes com baixo risco de doença linfonodal, ou recorrência, e com alto risco para cirurgia (obesidade grau III e risco cirúrgico alto).

b) Estádio II: histerectomia radical tipo II com salpingooforectomia bilateral (SOB) em casos selecionados; outra possibilidade seria o tratamento com radioterapia seguida de histerectomia tipo I + SOB; ou ainda radioterapia pélvica com 5.000cGy fracionada em 25 sessões com inclusão de toda vagina, seguida de braquiterapia (BQT) em cúpula vaginal.

c) Estádio III: o tratamento é individualizado devendo, se possível, incluir histerectomia total com anexectomia bilateral. A adjuvância com quimioterapia (QT) e radioterapia (RXT)

apresenta melhor resultado quando comparado às terapias isoladas. Pacientes que não são candidatos à cirurgia ou RXT têm indicação de terapia com os agentes progestágenos.

d) Estádio IV: o tratamento é realizado buscando o alívio dos sintomas locais. Pode-se indicar RXT exclusiva ou combinada à cirurgia e progestágenos. Nesse estágio da doença, a QT com doxorubicina pode ser empregada, dependendo do *Performance Status* (PS), volume da doença e condições associadas.

O prognóstico da doença depende da idade, histologia e grau de diferenciação do tumor, profundidade de invasão no miométrio, comprometimento cervical e presença de metástases linfonodais (BORONOW *et al.*, 1984; LARSON *et al.*, 1996), e estes fatores são levados em consideração na definição de terapia oncológica adjuvante (CAIRO, FONSECA, SIMÕES, 2012).

Há, uma grande discussão sobre a melhor abordagem adjuvante para as diversas situações clínicas identificadas, e esse é um campo em que o melhor manejo está sendo constantemente revisto. Nos casos de câncer de endométrio do tipo I e de baixo risco de recidiva, o tratamento cirúrgico exclusivo é suficiente e não está preconizado tratamento adjuvante; no risco intermediário, está definido que, após a cirurgia, deve-se indicar o complemento terapêutico com RXT (não há aumento de sobrevida, mas aumenta o controle pélvico da doença); e quando há alto risco de recidiva, deve-se avaliar se a doença está restrita ao útero ou não. Pacientes com adenocarcinoma endometrióide estágio IC grau 3 e estágio II são encaminhadas para RXT exclusiva, seguida de BQT local, enquanto que nos casos de doença extrauterina deve-se considerar o início do tratamento quimioterápico logo após a cirurgia (idealmente com doença residual < 2 cm) (INCA, 2011).

Já nos casos de câncer de endométrio do tipo II, com comportamento mais agressivo, nos estádios IA e IB é indicada a RXT exclusiva seguida da BQT. Estádios IC e II, em caso de ausência de comorbidades, indica-se o tratamento exclusivo com seis ciclos de carboplatina e paclitaxel. Quando a mulher apresenta idade avançada ou comorbidades limitantes, considera-se radioterapia nos moldes dos estádios IA e IB. Estádios III e IVA implica em realização de QT com carboplatina e paclitaxel por seis ciclos, exclusivamente (INCA, 2011).

2.2 Avaliação do estado nutricional em oncologia

A avaliação periódica do EN é recomendada para todos os pacientes em tratamento oncológico, internados ou em regime ambulatorial, de modo a possibilitar a intervenção precoce e adequada. Métodos antropométricos de avaliação do EN, como a massa corporal, o IMC, as circunferências e dobras cutâneas são os mais frequentemente utilizados, dada a facilidade e baixo custo dos mesmos. No entanto, estes parâmetros fornecem informações imprecisas sobre a proporção de MG e MLG dos indivíduos avaliados, tampouco identifica alterações específicas nos tecidos adiposo e muscular quando há perda ou ganho ponderal, especialmente em indivíduos obesos (THIBAULT, GENTON, PICHARD, 2012).

Além disso, parâmetros antropométricos possuem associação fraca com o desfecho clínico. Já a perda de MLG está associada com a redução da sobrevida, desfechos clínicos desfavoráveis (aumento da morbidade, da taxa de infecção, número de hospitalizações e tempo de internação prolongado) e aumento na toxicidade da terapia oncológica (COUSIN *et al.*, 2014).

O interesse na avaliação da composição corporal do paciente oncológico se dá em duas situações principais: (1) ao diagnóstico, para conhecimento da proporção entre massa magra e massa adiposa e para a determinação da intervenção adequada; e (2) ao longo do tratamento nutricional, para avaliação da alteração ponderal, já que ganho ou perda de massa corporal não necessariamente refletem aumento de massa magra ou perda de massa gorda, respectivamente (THIBAULT, GENTON, PICHARD, 2012).

Há diferentes métodos disponíveis para realização da avaliação nutricional, que podem ser classificados em subjetivos ou objetivos, conforme descreve o quadro 2.1. A descrição detalhada de cada um dos métodos, bem como suas indicações, vantagens e desvantagens serão discutidas a seguir.

Quadro 2.1: Métodos de avaliação do estado nutricional

Métodos Objetivos	Métodos Subjetivos
Antropometria	Exame físico
Composição corporal	Avaliação subjetiva global
Parâmetros bioquímicos	
Consumo alimentar	

2.2.1 Métodos de triagem nutricional

Os métodos de triagem nutricional são fundamentais para detecção precoce de pacientes em risco de desnutrição e são muito utilizados para auxiliar na definição de conduta nutricional. De forma geral, independente do questionário a ser utilizado, são obtidos dados referentes à história clínica e dietética, bem como exame físico. Diferentes instrumentos foram desenvolvidos e validados para populações específicas. A Mini Avaliação Nutricional (MAN), escala simples e de fácil aplicação, foi validada para avaliação da população geriátrica, cujo objetivo principal é determinar risco de desnutrição e identificar aqueles que necessitam de intervenção nutricional precoce; a NRS-2002 (*Nutritional risk screening* - Triagem de risco nutricional) também é um método de triagem nutricional que combina avaliação do EN atual e gravidade da doença, com o diferencial do ajuste por idade para os pacientes com mais de 70 anos (SAKA *et al.*, 2011); já o MUST (*Malnutrition Universal Screening Tool* - Instrumento de triagem de desnutrição) foi desenvolvido por um grupo multidisciplinar, podendo ser aplicado por diferentes profissionais da saúde, em uma grande variedade de pacientes (RASLAN *et al.*, 2008; AQUINO, PHILIPPI, 2012).

A avaliação subjetiva global (ASG), desenvolvida por DETSKY *et al.* (1987), baseia-se na história clínica e física do paciente e é frequentemente utilizada para avaliação de pacientes internados. O instrumento contempla informações sobre mudança de massa corporal, percentual de perda de massa em 6 meses e 1 ano, ingestão alimentar, sintomas gastrointestinais, exame físico e condições clínicas (encefalopatia, presença de infecção e insuficiência renal). Com base nestes critérios, o paciente é classificado em bem nutrido (ASG A), moderadamente desnutrido (ASG B) ou desnutrição severa (ASG C) (RYU, KIM, 2010).

Para atender as especificidades do paciente oncológico, a ASG foi adaptada por OTTERY (1996), com a inclusão de ferramentas prognósticas específicas para pacientes com câncer, como PS, dados clínicos, de alterações na ingestão alimentar, bem como de sintomas específicos de impacto nutricional. O método reestruturado foi denominado Avaliação Subjetiva Global Preenchida pelo Próprio Paciente (ASG-PPP), validado para língua portuguesa por GONZALEZ *et al.* (2010), e tem sido considerado um instrumento útil para detectar pacientes em risco nutricional em um cenário de oncologia (LAKY *et al.*, 2007). Além da classificação do EN, a ferramenta fornece uma pontuação (score) e uma recomendação de intervenção nutricional (OTTERY, 2000).

As quatro primeiras seções da ASG-PPP são preenchidas pelo paciente, e os demais itens ficam a cargo do profissional da saúde (nutricionista, médico ou enfermeiro). A doença e o estágio devem ser preenchidos pelo profissional. Nos componentes de estresse metabólico incluem-se sepse, febre, neutropenia febril, terapia medicamentosa com interferon, ou o uso de corticosteróides. Componentes físicos incluem a perda de gordura subcutânea (tríceps e linha axilar média), perda de massa muscular (áreas temporais, deltóides e quadríceps) e edema (tornozelo ou sacral) ou ascite. Após as avaliações do paciente e do profissional de saúde, é necessário classificá-lo em: (A) bem nutrido; (B) moderadamente desnutrido, ou suspeita de desnutrição, ou (C) gravemente desnutrido (OTTERY, 1996).

A principal limitação da ASG-PPP é a necessidade de um avaliador treinado e a sua baixa acurácia, devido à variabilidade intra e inter-observador, dado que é subjetivo. No entanto, DUERKSEN (2002) mostrou que depois de treinar estudantes de medicina, eles conseguiram identificar corretamente os pacientes desnutridos (B e C) em comparação com os bem nutridos (A), mas apresentaram dificuldade na classificação entre desnutrição moderada e grave.

Apesar das limitações, o instrumento possui boa concordância com parâmetros objetivos do EN e a divergência de resultados entre os dois métodos provavelmente acontece porque a ASG-PPP detecta a desnutrição precocemente, antes de ocorrerem mudanças de compartimentos corporais (BARBOSA-SILVA, BARROS, 2006).

Recentemente, alguns estudos têm demonstrado a habilidade da ASG-PPP como marcador de morbidade e mortalidade (BARBOSA-SILVA, BARROS, 2006 e RODRIGUES, CHAVES, 2015). Pacientes internados com câncer ginecológico que apresentavam score da ASG-PPP acima de 10 pontos tiveram risco elevado de morte. Além disso, a classificação da ASG-PPP B ou C mostrou-se associada à redução da sobrevida em

um ano, bem como ao maior tempo de internação hospitalar (RODRIGUES, CHAVES, 2015).

O uso da ASG-PPP como marcador prognóstico e como ferramenta de detecção precoce da desnutrição é promissor em oncologia, no entanto, faz-se necessária a realização de mais estudos, incluindo os de determinação da acurácia do método em relação a métodos padrão-ouro de avaliação da composição corporal.

2.2.2 Métodos objetivos

A avaliação objetiva do EN considera classicamente o corpo humano dividido em cinco níveis organizacionais, sendo eles o atômico, que compreende 50 elementos atômicos, com 98% determinados pela combinação de oxigênio, carbono, hidrogênio, nitrogênio e cálcio; o nível molecular (água, lipídeos, proteínas, carboidratos e minerais); celular (massa celular, fluidos e sólidos extracelulares); tissular (músculo esquelético, tecido adiposo, osso, sangue) e corpo inteiro (ROSA, 2008).

A avaliação dos níveis atômico e molecular não é viável na prática clínica, dado seu alto custo e necessidade de procedimentos invasivos. O nível celular é o primeiro nível da organização anatômica e é avaliado por métodos de ativação de nêutrons, também utilizado apenas em poucos estudos de validação de métodos que objetivam determinação de compartimentos do nível tissular (MACARDLE, 2011).

A avaliação do nível tissular se faz frequentemente por meio de métodos de determinação da composição corporal, que incluem a bioimpedância elétrica (BIA), a densitometria por dupla emissão de raios-X (*dual-energy X-ray absorptiometry*, DEXA), a TC ou a ressonância magnética.

Já a avaliação do corpo inteiro, ou seja, do tamanho corporal e suas proporções, através da avaliação antropométrica de massa corporal, estatura, dobras e circunferências.

Outros métodos objetivos de avaliação do EN incluem a avaliação laboratorial e ingestão dietética. Algumas vantagens e desvantagens dos métodos são apresentadas no quadro 2.2 e serão discutidas a seguir.

Quadro 2.2: Vantagens e desvantagens dos diferentes métodos para avaliação da composição corporal

Método objetivo	Vantagens	Desvantagens
Antropometria (massa corporal, estatura, dobras e circunferências)	▪ Fácil aplicação; ▪ Não-invasivo; ▪ Baixo custo.	▪ Baixa reprodutibilidade; ▪ Baixa sensibilidade e especificidade para avaliação da massa livre de gordura; ▪ Não recomendada em casos de distúrbios hídricos (retenção, hiperhidratação, perda de fluidos, desidratação).
Bioimpedância elétrica	▪ Fácil execução; ▪ Não-invasivo; ▪ Variação inter-observador limitada; ▪ Baixo custo; ▪ Obtenção do ângulo de fase para evolução do prognóstico; ▪ Não há exposição à radiação; ▪ Boa validade e reprodutibilidade em relação ao DEXA para indivíduos saudáveis; ▪ Aplicável a indivíduos saudáveis e com alguns tipos de doença crônica.	▪ Não existem equações validadas para pacientes com câncer; ▪ Influenciada pelo estado de hidratação (desidratação ou hiperidratação); ▪ Acurácia limitada em indivíduos com extremos de IMC.
DEXA	▪ Método de referência	▪ Baixa acessibilidade;

	para validação da BIA e outros métodos que quantificam MLG; Alta precisão.	- Necessidade de operador treinado; - Exposição à radiação; Alto custo.
TC	- Alta validade e reprodutibilidade em relação ao DEXA; - Exame frequentemente disponível por fazer parte do acompanhamento clínico de rotina dos pacientes com câncer.	- Exposição à radiação; - Necessita de software específico para a avaliação dos compartimentos através da imagem.
Avaliação laboratorial	- Algumas alterações bioquímicas acontecem precocemente, anteriores às lesões celulares e orgânicas; - Fácil realização e relativamente de baixo custo.	O diagnóstico pode ser influenciado pela utilização de algumas drogas, condições ambientais, estado fisiológico, estresse, lesão e inflamação;
Ingestão dietética	Pode fornecer informação sobre quantidade de alimentos ingeridos, como são preparados, horários das refeições.	- A validade e reprodutibilidade dependem da habilidade do investigador e da cooperação do investigado; - Pode oferecer estimativas inconsistentes e

		subjetivas do consumo alimentar.
--	--	----------------------------------

BIA: Bioimpedância elétrica; DEXA: *Dual-energy X-ray absorptiometry* - Densitometria por dupla emissão de raios-X; IMC: Índice de massa corporal; MLG: massa livre de gordura; TC: tomografia computadorizada. Fonte: THIBAUL, GENTON, PICHARD, 2012 e EARTHMAN, 2015.

2.2.2.1 Antropometria

A antropometria pode ser realizada por meio do modelo bicompartimental, onde a massa corpórea é dividida em gordura e massa magra. Massa corporal, altura, circunferência muscular e dobras cutâneas são medidas antropométricas mais frequentemente utilizadas para a avaliação e monitoramento dos pacientes hospitalizados. A classificação do EN, através de parâmetros antropométricos é realizada segundo curvas de distribuição estabelecidas para diferentes populações de indivíduos saudáveis. Não há curvas de distribuição estabelecidas para a população brasileira, nem tampouco para população oncológica, o que dificulta a classificação do EN e pode ser um fator limitador para utilização da antropometria neste grupo (SOARES, 2003).

2.2.2.1.1 Massa corporal

A massa corporal é um parâmetro antropométrico simples, de baixo custo, e fácil de ser mensurado. No entanto, é uma medida pouco útil para classificação do EN. O percentual de perda de massa corporal é, muitas vezes, um parâmetro mais útil que a massa corporal isolada, por ser capaz de determinar piores desfechos clínicos. Mudanças na massa corporal em um curto período de tempo, geralmente refletem alterações hídricas (desidratação ou edema), enquanto as mais tardias podem refletir alteração nos tecidos muscular e adiposo (HAMADA Y *et al.*, 2015).

Estudo de HÉBUTERNE *et al.* (2014) mostrou que pacientes em tratamento oncológico que evoluíram com perda de massa corporal apresentaram piora do prognóstico. A redução da massa corporal foi relacionada com a diminuição do PS e à redução da sobrevida, a frequência da perda de massa corporal aumentou com o número crescente de sítios anatômicos envolvidos com metástases.

2.2.2.1.2 Índice de massa corporal

O IMC é expresso pela massa corporal dividido pela estatura ao quadrado (kg/m^2). É o índice mais conhecido para avaliação do EN, apesar da baixa acurácia, principalmente em idosos e indivíduos em condições clínicas específicas (PAULY, STEHLE, VOLKERT, 2007). Os critérios definidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para classificação do EN de adultos segundo o IMC estão descritos no quadro abaixo:

Quadro 2.3: Classificação do estado nutricional de acordo com o IMC

IMC (kg/m^2)	Classificação
< 18,5	Baixo peso
18,5 - 24,9	Peso normal
$\geq 25,0$	Sobrepeso
25,0 - 29,9	Pré-obeso
30,0 - 34,9	Obeso I
35,0 - 39,9	Obeso II
$\geq 40,0$	Obeso III

Fonte: OMS, 2000

Uma limitação da avaliação antropométrica é a impossibilidade de detectar distúrbios nutricionais instalados recentemente (ELIA *et al.*, 2007), sendo a massa corporal e o IMC as ferramentas mais adequadas na identificação da desnutrição crônica. Além disso, estes parâmetros podem subestimar a desnutrição por influência do estado hídrico (BARBOSA-SILVA, BARROS, LARSSON, 2008), e pacientes considerados eutróficos através do IMC podem apresentar deficiência de nutrientes específicos e/ou depleção de MM.

A incapacidade na identificação da perda de MM pelo IMC e outras medidas antropométricas tem sido relatada na literatura (FEARON *et al.*, 2011). GONZALEZ *et al.* (2014) avaliou o EN de 175 pacientes com câncer de diferentes sítios antes do início da QT e encontrou 26% dos pacientes com obesidade segundo IMC e 58% com MG acima do ponto de corte quando determinado pela BIA.

Contudo, apesar de não diferenciar compartimentos corporais, o IMC pode associar-se com algumas complicações do tratamento e desfechos cirúrgicos em cenários específicos. BOUWMAN *et al.* (2015) estudaram 514 mulheres com câncer de endométrio com o objetivo de identificar associação entre o IMC com complicações cirúrgicas e desfechos clínicos. Os autores concluíram que mulheres obesas ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) apresentaram mais intercorrências cirúrgicas, incluindo complicações na ferida operatória e uso de antibióticos.

Já no estudo realizado por MAHDI *et al.* (2015), que também incluiu mulheres com câncer de endométrio, com o objetivo de avaliar o efeito do IMC na mortalidade e morbidade em 30 dias após cirurgia para tratamento do câncer de endométrio, após ajustes para variáveis confundidoras, concluiu-se que a obesidade não foi fator preditor independente para morbidade e mortalidade.

No entanto, apesar de a identificação da obesidade por meio do IMC deva ser feita com cautela, o IMC tem sua importância na detecção de risco para doenças crônicas não transmissíveis, incluindo o câncer, sendo uma importante ferramenta na atenção básica (PISCHON, 2010).

2.2.2.2 Métodos para determinação da composição corporal

A massa tecidual humana pode ser separada em dois grupos básicos: MG e MLG. A MLG é formada pelo músculo esquelético, músculo não-esquelético, órgãos, tecido conectivo, água corporal total (incluindo a intra e extracelular) e ossos. Já a massa magra (MM) é um compartimento mais específico que inclui todos os compartimentos da MLG, exceto os ossos (PRADO, HEYMSFIELD, 2014) (Fig., 2.1).

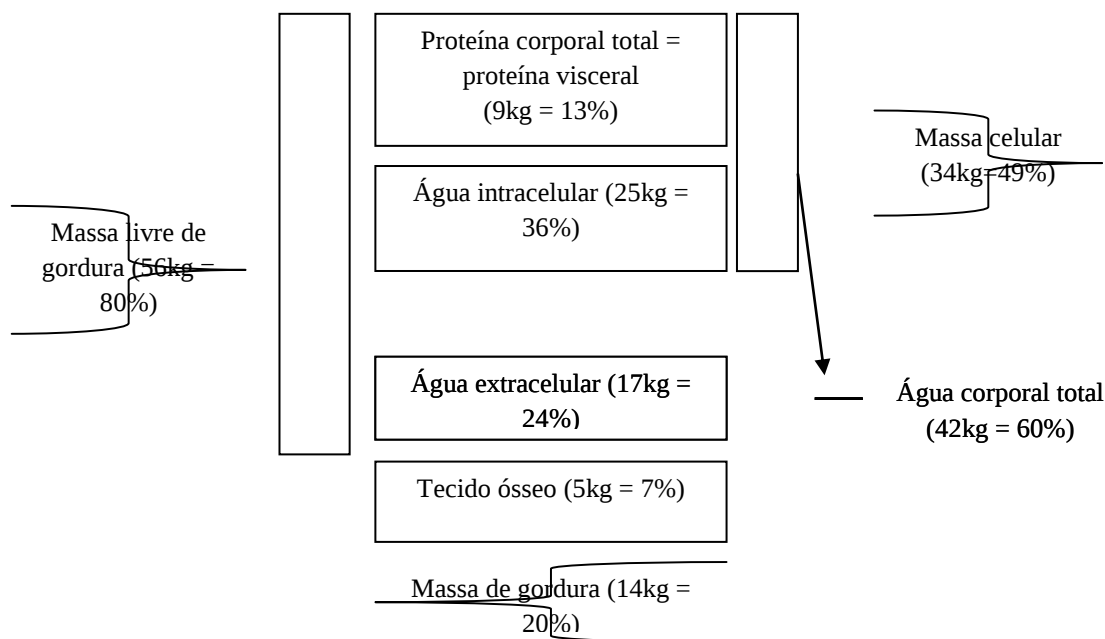


Figura 2.1: Componentes do peso corporal (Adaptado de: THIBAULT, 2012)

Existem diferentes métodos para a aferição dos compartimentos corpóreos, incluindo a hidrodensitometria, a densitometria por duplo fóton, contagem total de potássio, análise de ativação de nêutrons, e a diluição de isótopos. No entanto, estes instrumentos apresentam custo elevado, requerem alta tecnologia e avaliadores treinados, o que os torna inviáveis para utilização na prática clínica.

O DEXA, considerado padrão-ouro e utilizado para validação de métodos mais viáveis na prática clínica (SLOSMAN *et al.*, 1992; STEINER *et al.*, 2002; ELLEGÅRD *et al.*, 2009), é realizado através da passagem de baixas doses de Raio X pelo corpo. A avaliação dura de dez a vinte minutos e as imagens são criadas a partir do indivíduo, onde cada tecido absorve muita ou pouca radiação de acordo com sua característica. O método apresenta algumas desvantagens, principalmente o alto custo, exposição à radiação e o difícil acesso ao equipamento em centros de saúde (GENTON *et al.*, 2006), além de não ser possível distinguir o tecido adiposo em subcutâneo e visceral. Sua utilização é interessante em indivíduos com doenças crônicas e, rotineiramente, no diagnóstico e acompanhamento da osteoporose.

O método de determinação da composição corporal mais utilizado na prática clínica é a BIA, que baseia-se na capacidade dos tecidos hidratados em conduzir energia elétrica e

estima a resistência dos tecidos corporais a passagem desta corrente. A medida da impedância corporal total permite estimativa da água celular corporal total e, assumindo que a concentração de água corporal é constante, estima a MLG. A predição de equações de estimativa de MLG por BIA em adultos entre 20 e 94 anos e IMC entre 17,0 e 33,8 kg/m² já foi proposta (KYLE *et al.*, 2001), bem como os valores de referência de massa gorda e MLG para a população caucasiana (KYLE *et al.*, 2001).

É um método de avaliação portátil, de baixo custo, não invasivo, onde não há exposição à radiação e os resultados são imediatos. Porém, a precisão e acurácia da BIA é influenciada por diferentes fatores, sendo estes relacionados ao avaliado (grau de adiposidade, temperatura da pele e estado de hidratação), a fatores ambientais (temperatura do ambiente, proximidade a metais e aparelhos eletrônicos), e ao modelo da equação escolhida e variações no protocolo de aferição (EARTHMAN, 2015).

Equações de BIA também foram validadas em situações clínicas específicas, como na doença pulmonar obstrutiva crônica, síndrome da imunodeficiência humana, transplante hepático, cardíaco e pulmonar; e para indivíduos idosos. No entanto, para indivíduos obesos, desidratados ou hiperhidratados, e pacientes com câncer não há equações específicas validadas, o que dificulta sua utilização para determinação da composição corporal nesta população.

A imagem TC também pode ser utilizada para a avaliação da composição corporal e têm sido o método de escolha, por ser acessível, capaz de diferenciar tecido adiposo e muscular em órgãos e tecidos específicos, além de fornecer dados reproduzíveis e medidas objetivas do conteúdo de massa magra, o que não ocorre com o DEXA e a BIA.

No paciente oncológico, a avaliação regional da MG e da ME fornecida pela TC prediz com maior força o conteúdo corporal total tanto de tecido adiposo quanto de massa magra, quando comparado com o DEXA (MOURTZAKIS *et al.*, 2008; BARACOS *et al.*, 2010). Apesar de não ter sido definido um ponto de referência anatômico universal para avaliação da composição corporal por métodos de imagem, geralmente utiliza-se a área abdominal como referência, em particular o segmento L3-4 da vértebra lombar (TSAI, 2012).

A captura do segmento lombar fornece visualização de diversas áreas do corpo, incluindo tecido adiposo, subcutâneo, visceral e intramuscular; musculatura para-espinhal e psoas; músculos reto abdominal, oblíquo interno, oblíquo externo e transversos do abdome, tornando assim uma boa área para quantificação do músculo esquelético. Os tecidos específicos são identificados com base nas suas características anatômicas e, então, delimitados e quantificados de acordo com pontos de corte estabelecidos com base no

Hounsfield Units (HU), utilizando softwares de imagem específicos para esse fim (TSAI, 2012).

Uma vez que a MG e ME foram validadas no corte de L3, utiliza-se as equações de regressão desenvolvidas por MOURTZAKIS *et al.*, (2008) para extrapolar esses valores para o corpo de uma forma global, segundo valores de MLG obtidos pelo DEXA.

Massa gorda total (kg): $0,042 \times [\text{tecido adiposo total na L3(cm}^2\text{)}] + 11,2$

Massa magra total (kg): $0,3 \times [\text{músculo esquelético na L3(cm}^2\text{)}] + 6,06$

O método apresenta boa acurácia e reprodutibilidade em relação ao DEXA. Seu uso como rotina para avaliação da composição corporal na população geral é limitada devido ao alto custo, quando comparado à BIA, e à necessidade de exposição à radiação. No entanto, o método torna-se mais viável para o paciente oncológico, já que este realiza habitualmente o exame para diagnóstico, estadiamento e acompanhamento da doença. Dessa forma, a literatura atual recomenda enfaticamente que a TC seja utilizada de forma conjunta para fins de avaliação de composição corporal, de acordo com a necessidade de realização do exame pelo paciente oncológico (PRADO, 2013).

2.3 Caquexia e sarcopenia: definição e implicações clínicas no paciente com câncer

Distinguir sarcopenia, caquexia e desnutrição é de extrema importância na definição de terapia nutricional adequada. Sabe-se que a desnutrição é corrigida com a suplementação nutricional, diferente da caquexia e da sarcopenia, que são menos responsivas às intervenções (FEARON *et al.*, 2011).

A caquexia é o termo usado para descrever uma perda de massa corporal significativa, associada ao catabolismo protéico, com perda de massa muscular e tecido adiposo, que acontece durante o processo de adoecimento (FEARON *et al.*, 2011). Muitos pacientes com câncer apresentam perda de massa associada à perda muscular no momento do diagnóstico. A caquexia do câncer está associada à redução da ingestão energética, anemia, alteração da função imune, astenia e fadiga, levando a perda da capacidade física, piora da qualidade de vida e piora da sobrevida (EVANS, 2010).

No processo da caquexia há aumento da taxa metabólica basal, da degradação protéica e do consumo energético, com consequente manutenção ou perda de tecido adiposo. Em

contrapartida, a sarcopenia é associada com a redução da taxa metabólica basal e do gasto energético (EVANS, 2010).

Historicamente, a definição de sarcopenia era limitada à mudança no conteúdo de massa muscular decorrente do processo natural de envelhecimento. Atualmente, a sarcopenia pode ser definida pela piora na velocidade da caminhada e força de preensão, associada a perda de massa muscular. A sarcopenia leva à perda de mobilidade e função, aumenta a ocorrência de quedas e mortalidade; é uma das principais causas de fragilidade e está presente em aproximadamente 5 a 10% de pessoas acima de 65 anos.

A Sociedade Européia de Nutrição Parenteral e Enteral - *European Society of Parenteral and Enteral Nutrition* (ESPEN) propõe que o critério diagnóstico para sarcopenia, seja baseado em dois parâmetros: (1) baixa massa muscular e (2) comprometimento da função muscular (MUSCARITOLI *et al.*, 2010). Devido a variação da composição corporal entre homens e mulheres, foram definidos pontos de cortes específicos de acordo com o gênero. Com base no índice de músculo esquelético determinado através da TC, homens apresentam sarcopenia quando a quantidade de músculo esquelético no corte transversal de uma imagem na altura da terceira vértebra lombar é inferior a $52,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, enquanto o ponto de corte para mulheres é $38,9 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (MOURTZAKIS *et al.*, 2008).

Uma vez que tanto a caquexia quanto a sarcopenia podem estar presentes em indivíduos com IMC normal, a Sociedade Americana de Nutrição Parenteral e Enteral - *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* (ASPEN) ressaltou recentemente a importância da avaliação da perda da massa muscular como componente essencial para classificação do EN. Para isso, sugere-se a aplicação de métodos objetivos para tal classificação e diferenciação (EARHMAN, 2015).

O conteúdo de músculo esquelético é importante para inúmeras funções celulares incluindo síntese de enzimas, anticorpos, sinalização celular e desenvolvimento de massa magra. A depleção da massa muscular é multifatorial, e inclui causas fisiológicas e patológicas como o avanço da idade por redução da atividade física, piora da função mitocondrial, apoptose e anorexia relacionada à idade; alterações hormonais com a redução de testosterona, hormônio do crescimento, vitamina D; redução da função capilar; perda de massa corporal devido à má absorção ou à própria dieta; aumento das citocinas pró-inflamatórias (interleucina1, 6 e TNF alfa); IGF-1 e elevação do cortisol, além da presença de caquexia, desnutrição ou a combinação de todos estes fatores (MORLEY, ANKER, VON HAEHLING, 2014).

A característica que distingue a sarcopenia de qualquer outra síndrome também relacionada à perda de massa corporal, é que na sarcopenia pode-se observar a perda de massa muscular sem a perda de tecido adiposo. Nem todos os indivíduos com sarcopenia apresentam IMC baixo; pelo contrário, a sarcopenia pode estar associada ao excesso de peso ou obesidade. Estudos recentes têm apresentado elevada prevalência de sarcopenia associada ao excesso de peso entre indivíduos com câncer. PRADO *et al.* (2008) mostrou que 15% dos indivíduos obesos ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) apresentaram também diagnóstico de sarcopenia em um estudo de base hospitalar de pacientes com tumores sólidos.

Devido ao aumento na prevalência da obesidade com o envelhecimento da população, surgiu na literatura um termo denominado "obesidade sarcopenica" (TAN *et al.*, 2009; BARACOS *et al.*, 2010; PRADO *et al.*, 2008). O termo refere-se ao aumento da MG e redução da ME, ou seja, é a combinação da obesidade com a sarcopenia. A prevalência de "obesidade sarcopênica" vem aumentando, ocorre em cerca de 18% dos indivíduos com sarcopenia e impacta diretamente na função física, metabólica e cardiovascular (STENHOLM *et al.*, 2008).

A inatividade física, alteração hormonal, estado pró-inflamatório, desnutrição e alteração da expressão gênica aceleram a perda de massa magra e força muscular, contribuindo para a "obesidade sarcopênica". O tecido adiposo secreta citocinas pró-inflamatórias e adipocitonas que levam à resistência a insulina e estes marcadores pró-inflamatórios podem contribuir tanto para a obesidade quanto para perda de massa magra (ROUBENOFF, 2004; SCHRAGER *et al.*, 2007; STENHOLM *et al.*, 2008).

Uma vez que a obesidade é importante fator de risco para câncer de endométrio do tipo endometrióide e que o método clássico de diagnóstico do EN ainda é o IMC, esses indivíduos são frequentemente caracterizados como eutróficos ou obesos. No entanto, publicação recente mostrou 35,7% de desnutrição quando essas pacientes são classificadas de acordo com a ASG PPP (RODRIGUES, CHAVES, 2015).

Outra recente publicação avaliando pacientes em unidade de terapia intensiva, mostrou que 60% dos indivíduos classificados como bem nutridos através da ASG, foram identificados com sarcopenia pela TC; e 33% tinha sobrepeso ou obesidade (SHEEAN *et al.*, 2013).

Assim, provavelmente há um número não estimado de mulheres com câncer de endométrio, obesas, que estão sendo classificadas de forma equivocada, o que implica em não receber a intervenção nutricional compatível com sua necessidade.

Por conseguinte, torna-se essencial a seleção do método de avaliação e diagnóstico nutricional mais adequado para população estudada, o que irá contribuir para a intervenção nutricional mais efetiva e consequente melhora clínica do paciente.

2.4 Sarcopenia: desfechos clínicos e sobrevida

Estudos indicam que 30 a 50% dos pacientes hospitalizados apresentam algum grau de desnutrição, condição esta que se associa ao aumento da morbidade. A redução na MLG está associada com a piora da sobrevida global e livre de doença; aumento na ocorrência de infecção e complicações do tratamento; maior número e duração das internações; e piora da toxicidade ao tratamento (ANTOUN *et al.*, 2010). Todos estes fatores contribuem para o aumento do custo na assistência ao paciente internado.

LIEFFERS *et al.* (2012) mostraram que pacientes com câncer colorretal que tinham sarcopenia apresentaram maior risco de desenvolver intercorrências pós operatórias, sendo o risco de infecção maior nos indivíduos com sarcopenia (24% *versus* 13%, $p = 0,025$).

ANTOUN *et al.* (2013) estudou um grupo de pacientes com câncer renal metastático, com o objetivo de analisar se os parâmetros da composição corporal avaliados por TC tinham papel no prognóstico destes indivíduos. Os autores concluíram que a alta densidade muscular se comportou como fator independente de melhores desfechos e de prognóstico. A média da sobrevida em pacientes com baixa densidade muscular esquelética foi aproximadamente metade da encontrada nos indivíduos com alta densidade muscular (14 meses *versus* 29 meses; $p = 0.001$).

Além disso, a composição corporal também pode impactar no tempo de internação hospitalar. Indivíduos sarcopênicos tendem a permanecer mais tempo internados (LIEFFERS *et al.*, 2012). SCHOLS *et al.* (1998) mostraram que baixos valores de MLG foi fator de risco independente para o prolongamento da duração da internação hospitalar. Corroborando com o exposto, estudo realizado com 952 pacientes hospitalizados mostrou que o índice de massa livre de gordura (iMLG) foi significativamente associado com o aumento do tempo de internação (PICHARD *et al.*, 2004).

O diagnóstico de sarcopenia também tem sido associado à toxicidade ao tratamento oncológico, com maior frequência de toxicidade e tempo de progressão do tumor mais curto em indivíduos com sarcopenia (PRADO *et al.*, 2009).

O conteúdo de músculo esquelético foi preditor de toxicidade relacionada à dose do quimioterápico em pacientes com câncer de cólon em estágio II e III, tratados com 5-fluorouracil e leucovorin (PRADO *et al.*, 2007). Em outro estudo, observou-se que 50% dos indivíduos com sarcopenia apresentaram toxicidade maior ou igual ao grau 2, comparado a 20% dos indivíduos sem sarcopenia ($p=0,03$) (PRADO *et al.*, 2009).

A dose do quimioterápico é calculada de acordo com área de superfície corporal (ASC), independente da quantidade de tecido muscular e tecido adiposo que o indivíduo apresenta. Assim como o IMC, a ASC é derivada da massa corporal e da estatura do indivíduo, o que traz uma série de limitações, particularmente naqueles indivíduos com extrema variação na composição corporal, como os obesos, levando à sub- ou superdosagem (GRIGGS *et al.*, 2012). O risco de toxicidade é maior no sexo feminino pela massa magra em relação à ASC. Evidências crescentes sugerem que para cálculo das dosagens seria mais indicado utilizar os valores de massa magra e não a ASC (PRADO *et al.*, 2007; PRADO *et al.*, 2009; COUSIN *et al.*, 2014).

A sarcopenia também está relacionada com a piora da sobrevida. Pacientes sarcopênicos e abaixo de 65 anos apresentaram menor tempo de sobrevida quando comparados a indivíduos sem sarcopenia e de idade similar (TSAI, 2012).

A obesidade associada à sarcopenia é fator preditor independente de mortalidade em pacientes com tumores sólidos do trato respiratório e digestivo, assim como em tumores de pâncreas (PRADO *et al.*, 2008; TAN BHL *et al.*, 2009), o que reforça a pertinência da avaliação da composição corporal na prática clínica. Ao comparar indivíduos obesos com e sem sarcopenia, é possível observar que, de forma significativa, os "obesos sarcopênicos" apresentam pior capacidade funcional e sobrevida média (BAUMGARTNER *et al.*, 2004).

Considerando o aumento da prevalência de pacientes oncológicos com diagnóstico de obesidade no início do tratamento, sugere-se que a avaliação da MG e da MLG seja indicador mais fidedigno para determinação de risco nutricional e capaz de prever piores desfechos clínicos e cirúrgicos.

Acredita-se que a avaliação da composição corporal periódica ajude a documentar a eficiência do suporte nutricional durante o tratamento oncológico, uma vez que permite caracterizar o aumento da massa corporal em termos de massa adiposa ou muscular. KYLE, GENTON, PICHARD (2005) relataram que o aumento no IMC de pacientes submetidos a transplante de medula óssea foi resultado de aumento de massa adiposa e não de massa muscular. Além disso, a literatura sugere que apenas o fato de submeter-se ao tratamento oncológico tem impacto na perda de MLG (THIBAUT, GENTON, PICHARD, 2012). Em

estudo prospectivo realizado com 441 pacientes com câncer de pulmão, foi detectada redução da MLG em todas as faixas de IMC. O aumento da MG com redução concomitante da MLG durante o tratamento também foi relatado para diferentes tipos de câncer (JANISZEWSKI, ROSS, 2007).

No entanto, apesar de já ser conhecido o impacto da alteração da composição corporal no desfecho clínico do paciente oncológico, estudos ainda são necessários para confirmar se a avaliação da composição corporal é capaz de melhorar o prognóstico clínico ou a eficiência da terapia, quando aplicada como rotina (TSAI , 2012).

3 JUSTIFICATIVA DO PROJETO E OBJETIVOS

Já está bem descrito na literatura que a avaliação do EN através de parâmetros antropométricos não é capaz de identificar de forma fidedigna alterações na composição corporal, o que alerta à necessidade de utilização de outros métodos de avaliação nutricional quando o interesse é distinguir massa gorda de massa livre de gordura, uma vez que este último parâmetro é aquele capaz de associar-se com desfechos clínicos.

A TC tem sido o método recomendado para avaliação da composição corporal em pacientes oncológicos, por serem capazes de diferenciar tecido adiposo e muscular em órgãos e tecidos específicos e fornecerem dados reproduzíveis.

Não existem estudos brasileiros que apresentem dados referentes à composição corporal por meio da TC em pacientes com câncer, bem como sua associação com os desfechos clínicos e cirúrgicos, fazendo deste um estudo pioneiro.

Os resultados da presente proposta poderão subsidiar estudos futuros de avaliação de impacto da intervenção nutricional na melhora do perfil de composição corporal e, consequentemente, na morbimortalidade e tratamento de pacientes oncológicos.

Objetivo principal:

Identificar a composição corporal como marcador prognóstico em mulheres com câncer de endométrio.

Objetivos específicos:

1. Descrever a composição corporal de mulheres recém-diagnosticadas com câncer de endométrio, relacionando com as características sociais, clínicas, e histopatológicas do tumor;
2. Associar e correlacionar os diferentes compartimentos da composição corporal com o EN antropométrico;
3. Associar a composição corporal (sarcopenia, mioesteatose e excesso de peso associada a sarcopenia) com intercorrências clínicas e cirúrgicas do tratamento oncológico;
4. Associar a composição corporal (sarcopenia, mioesteatose e excesso de peso associada a sarcopenia) com sobrevida em 30 dias e um ano.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Seleção de pacientes

Trata-se de uma coorte retrospectiva onde, de acordo com os registros institucionais, foram selecionadas as pacientes com diagnóstico de câncer de endométrio, matriculadas no INCA no período de 01 de outubro de 2008 a 31 de dezembro de 2014. Destas, foram incluídas todas as mulheres que possuíam imagem de TC antes do tratamento (máximo de 30 dias) e que apresentavam laudo histopatológico (LHP) comprovando o diagnóstico de câncer de endométrio.

Foram excluídas mulheres que realizaram algum tipo de tratamento fora da instituição anterior a triagem no INCA; e mulheres que apresentaram algum tipo de câncer anterior ou concomitante ao diagnóstico de câncer de endométrio, uma vez que poderia influenciar na evolução e na sobrevida e EN das pacientes.

4.2 População do estudo

O número de mulheres incluídas e excluídas em cada etapa está descrito na figura 4.1. Foram selecionadas 1383 pacientes que deram entrada no INCA nos anos de 2008 a 2014, com suspeita de câncer de endométrio. Destas, 1039 mulheres não possuíam imagem de TC anterior ao tratamento e por isso foram excluídas. Todos os prontuários das 344 que tinham imagem de TC prévia ao tratamento mulheres foram analisados retrospectivamente. Neste momento, 59 pacientes foram excluídas porque haviam realizado tratamento anterior fora da instituição; 14 foram excluídas por história prévia de câncer ou tumor sincrônico e 4 mulheres não tinham LHP com definição do sítio do tumor. Assim, 267 mulheres tiveram suas imagens de TC avaliadas. Nesta etapa, foi necessário excluir 58 mulheres pela não acessibilidade às imagens realizadas e por possuírem imagem de baixa qualidade, o que impossibilitou a análise dos compartimentos corporais.

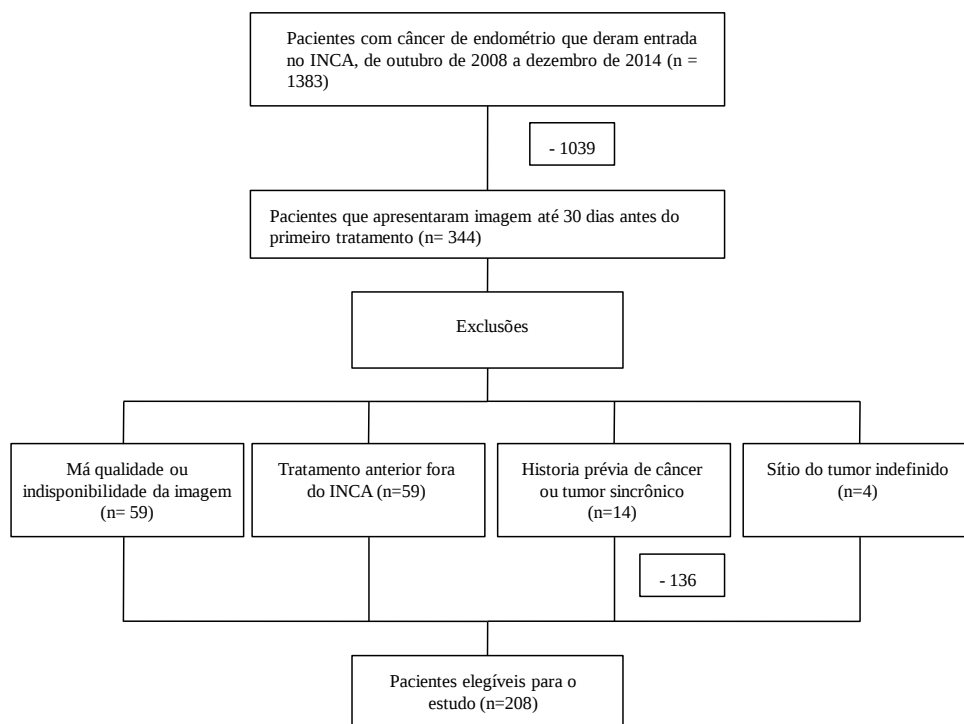


Figura 4.1: Fluxograma das pacientes elegíveis para o estudo.

4.3 Coleta de dados

Os dados clínicos, socioculturais e informações referentes ao tratamento e acompanhamento das mulheres foram coletados em prontuário com auxílio de formulário específico desenvolvido para esta pesquisa (anexo 1). As variáveis foram agrupadas e categorizadas de acordo com o quadro 4.1.

Quadro 4.1: Definições das variáveis de estudo

Variável	Descrição	Categoria
Variáveis referentes a caracterização do grupo		
Idade ao diagnóstico	O cálculo foi baseado no intervalo entre a data de nascimento e a data da triagem da paciente na instituição.	Divisão entre as faixas etárias, acima e abaixo de 60 anos.
Comorbidades	Relato da presença de comorbidades na anamnese realizada pelo médico, na data	Presença e ausência de HAS e DM, associação de ambas ou

	da triagem.	outras
Etnia	De acordo com o registro na anamnese realizada pelo médico, na data da triagem.	Branca, parda ou negra
Escolaridade	Informação coletada na ficha de triagem institucional.	Analfabeto ou analfabeto funcional, ensino fundamental, médio e superior completos ou incompletos.
ASC	Informação coletada na ficha de cálculo da dose do quimioterápico a ser administrado. Na ausência da informação, foi calculado através da seguinte fórmula: ASC = raiz quadrada (altura x massa corporal/3600) Calculada de acordo com DUBOIS D., DUBOIS EF, 1916	
Massa corporal e Estatura	Aferido e registrado no prontuário hospitalar pela Seção de Nutrição e Dietética do HCII, no dia mais próximo à data da realização da TC.	
IMC	Aferido e registrado no prontuário hospitalar pela Seção de Nutrição e Dietética do HCII, no dia mais próximo à data da realização da TC.	O IMC foi dividido em categorias, conforme critérios da OMS (2000). Para associação do IMC com presença ou ausência da sarcopenia, considerou-se: Adequado: 18,5 a 24,9 kg/m²; Sobrepeso: 25 a 29,9 kg/m²;

		Obesidade: $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Para análise univariada de intercorrências cirúrgicas, utilizou-se duas classificações de IMC: até 24,9 e $\geq 25 \text{ kg/m}^2$.
Variáveis referentes a características histopatológicas do tumor		
Tipo histológico	De acordo com o LHP.	Adenocarcinoma ou sarcoma.
Subtipo histológico	De acordo com o LHP.	Endometrióide, misto, seroso, células claras, seroso papilífero ou mucinoso. Para as análises estatísticas, foram agrupados em endometrióide e não endometrióide.
Estadiamento	Estabelecido segundo os critérios revistos e publicados pela FIGO em 2009, as mulheres matriculadas em 2008 tiveram seu estadiamento atualizado conforme os novos critérios.	Classificação: I, II, III, ou IV. Para análise de sobrevida em um ano por Kaplan Meier e regressão de COX, foram agrupados os estádios I e II <i>versus</i> III e IV.
Grau de diferenciação	De acordo com o LHP.	G1, bem diferenciado; G2, moderadamente diferenciado; G3 mal diferenciado. Para cálculo da sobrevida em um ano, foram agrupados em G1 e G2 <i>versus</i> G3
Variáveis relacionadas ao desfecho		
Sobrevida específica	Foi considerado óbito os casos relacionados à morte por câncer, quando confirmado no atestado de óbito, registro no prontuário ou registro eletrônico	

	institucional. Na ausência do óbito, os casos foram censurados no final de 30 dias.	
Sobrevida específica por câncer em 365 dias	Foi considerado óbito os casos relacionados à morte por câncer, quando confirmado no atestado de óbito, registro no prontuário ou registro eletrônico institucional. Na ausência do óbito, os casos foram censurados no final de 365 dias.	Nos casos em que o óbito ocorreu, foi considerada censura o tempo (em meses) da data do primeiro tratamento até a data do óbito.
Toxicidade à QT	A avaliação da tolerância à quimioterapia foi realizada antes de cada ciclo através de exame clínico e hemograma, solicitados/realizados pelo oncologista. Foi considerada qualquer sintoma com intensidade maior que grau II.	Com e sem toxicidade.
TDL (toxicidade dose limitante)	Para determinação de toxicidade potencialmente dose-limitante, foi considerada necessidade de suspensão ou atraso da dose.	Com e sem TDL.
Redução da dose de quimioterápico	Foram registrados todos os eventos relacionados à redução na dose administrada em cada ciclo. Para fins de análise estatística, considerou-se de significância clínica uma redução de 10% em relação à dose inicialmente prescrita.	Necessidade ou não de redução da dose.
Duração da IH	Duração, em dias, da admissão hospitalar. Considerada do momento da internação a alta hospitalar.	Intervalos interquartis: < 4 dias, 4 a 6 dias, 7 a 9 dias e $\geq$ 10 dias.
Histórico do tratamento oncológico		

Quimioterapia	Protocolo, finalidade e dose do quimioterápico prescrito. Data de início e término do tratamento.	Finalidade: curativa (neoadjuvante ou adjuvante), ou paliativa. Protocolo: carboplatina, paclitaxel (ou associação dos dois), cisplatina, doxorubicina, gencitabina ou outros.
RXT	Se realizou, finalidade, número de sessões, dose, data de início e término. Se houve intercorrências.	Se realizou: sim e não. Finalidade: curativa (neoadjuvante e adjuvante) e paliativa (controle da dor, anti-hemorragica). Intercorrências: diarreia, fístula entérica, proctopatia actínica e outros.
BQT	Se realizou, número de sessões, dose, data de início e término.	Se realizou: sim e não.
Deliberação de cuidados paliativos	Se foi encaminhada para cuidado paliativo, data e motivo.	Se foi deliberada: sim e não.
Variáveis referentes à cirurgia		
Tipo de cirurgia realizada	Informação coletada na nota operatória realizada pelo médico cirurgião responsável.	Diagnóstica ou biopsia, curativa e paliativa.
Data	De acordo com a nota operatória relatada pelo cirurgião responsável.	Data (dia/mês/ano)
Intercorrências	Foram consideradas as intercorrências relatadas pelos médicos assistentes até 30 dias após a cirurgia.	Divididas em dois grupos: Infecciosas: sepse, pneumonia, infecção trato urinário ou parede abdominal e outras

		não infecciosas: deiscência de parede abdominal, insuficiência renal ou respiratória, fístula, complicações cardiovasculares, reoperação, ílio paralítico, complicações de ferida operatória e outras
Duração da cirurgia	Coletada em formulário específico da cirurgia, relatado pelo médico ou enfermeiro.	Duração em minutos: 0 a 120 minutos 121 a 240 minutos ≥ 241 minutos
Perda de sangue	Coletado em formulário específico preenchido pelo anestesista.	< 500 mL 500 - 1000 mL ≥ 1000 mL
Tipo de técnica anestésica utilizada	Coletado em formulário específico preenchido pelo anestesista.	Antestesia geral; Anestesia peridural; Associação de anestesia geral e peridural; Associação de anestesia geral, peridural e inalatória; Associação de anestesia geral e inalatória;
Classificação do ASA	Coletado em formulário específico preenchido pelo anestesista.	I: paciente saudável II: paciente com doença sistêmica leve ou moderada, sem limitação funcional. III-IV: paciente com doença sistêmica severa, com limitação funcional ou paciente com doença sistêmica severa, representa risco de vida constante.

Status da cirurgia	Coletada em formulário específico da cirurgia, relatado pelo médico.	R0: sem qualquer sinal de doença residual macroscópica. R1: doença residual microscópica. R2: doença residual macroscópica.
--------------------	--	---

ASA: American Society of Anesthesiology - Sociedade Americana de Anestesiologia; ASC: área de superfície corporal; BQT: braquiterapia; IMC: índice de massa corporal; IH: internação hospitalar; QT: quimioterapia; RXT: radioterapia.

4.4 Determinação da composição corporal por tomografia computadorizada

Para avaliação da composição corporal foram resgatadas imagens de TC do abdome e pelve disponíveis em até um mês antes do início do tratamento.

Foram analisadas duas imagens na altura da terceira vértebra lombar (L3), por um mesmo observador treinado e conferido por um segundo observador, com o auxílio do software SliceOmatic versão 5.0 (Tomovision, Canada), que permite demarcação específica dos tecidos, expressa em HU, limites dos tecidos foram corrigidos manualmente, quando necessário. Para identificação e quantificação do músculo esquelético e do tecido adiposo foram utilizados valores de referência descritos por MITSIOPOULOS *et al.*, (1998), a saber:

Músculo esquelético: -29 a 150 HU

Tecido adiposo subcutâneo e intramuscular: -190 a -30 HU

Tecido adiposo visceral: -50 to -150 HU

Adicionalmente, para definição de baixa atenuação do tecido muscular, um potente indicador de infiltração de gordura neste tecido, foi utilizado o limite de HU de -29 a + 29 (AUBREY, 2014).

A figura 4.2 ilustra uma imagem do corte da L3 demarcada de acordo com as densidades dos tecidos. Para tecido adiposo foram considerados os compartimentos de gordura visceral, intramuscular e subcutânea; para músculo esquelético total considera-se psoas, para-espinais, quadrado lombar, abdominal transversal, oblíquo interno e externo e o reto abdominal.

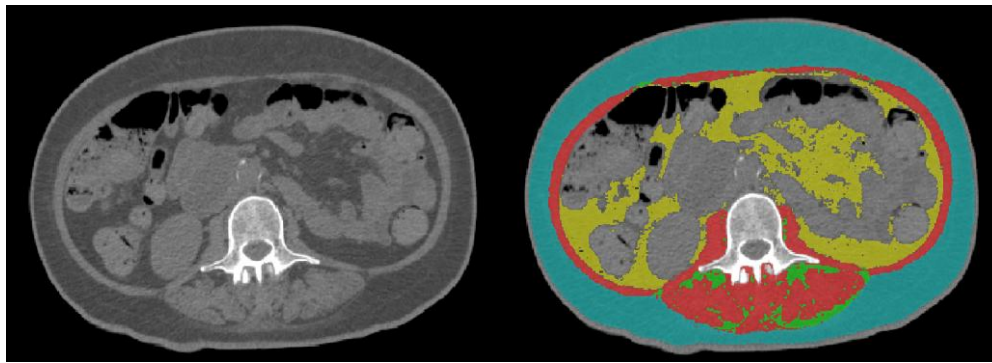


Figura 4.2: Imagem da terceira vértebra lombar através da tomografia computadorizada para análise da composição corporal (SliceOmatic). As cores representam: músculo esquelético (vermelho), gordura intramuscular (verde), gordura visceral (amarelo), gordura subcutânea (azul).

A região da terceira vértebra lombar foi o sítio da avaliação, já que existe uma relação significativa entre a quantidade total de músculos desta região em comparação com o corpo todo em adultos saudáveis (SHEN *et al.*, 2004).

Foram utilizadas as equações de regressão desenvolvidas por MOURTZAKIS *et al.*, (2008) para estimar o conteúdo corporal total da massa livre de gordura e massa gorda:

$$MLG \text{ (kg)} = 0.30 \times [\text{músculo esquelético no corte da L3 (cm}^2\text{)}] + 6.06$$

$$MG \text{ (kg)} = 0.042 \times [\text{tecido adiposo total no corte da L3 (cm}^2\text{)}] + 11.2$$

Os parâmetros MLG e MG, expressos em kg, foram normalizados pelo quadrado da estatura, gerando novas variáveis denominadas Índice de massa livre de gordura (iMLG) e Índice de massa gorda (iMG), respectivamente, com unidade kg/m²

Da mesma forma, o corte transversal de músculo esquelético (ME) (cm²) foi normalizado pelo quadrado da estatura, criando-se a variável Índice de músculo esquelético (iME), com unidade cm²/m².

A avaliação da mioesteatose foi realizada com metodologia própria, criada neste estudo, conforme descrito a seguir:

A área de tecido muscular na faixa de -29+29 foi normalizada pelo quadrado da estatura, e denominada mioesteatose (cm²/m²). Esta área foi posteriormente subtraída da área total de tecido muscular (iME, cm²/m²), para criação de uma nova variável, denominada Índice de músculo esquelético livre de mioesteatose (iME-MIO). Dessa forma, possibilitou-se a avaliação do tecido

muscular em diferentes aspectos, sendo eles: 1. área de músculo esquelético total, classicamente utilizada na literatura e utilizada para diagnóstico de sarcopenia (iME), 2. área de músculo esquelético infiltrado por gordura, ou mioesteatose, 3. área de músculo esquelético de alta qualidade, visto que a área de tecido infiltrado por gordura foi subtraída (iME-MIO), 4. razão entre a área de músculo esquelético e a mioesteatose (MIO/iME). Uma vez que não há ponto de corte estabelecido para a área de mioesteatose e do iMELM, estas variáveis foram categorizadas acima e abaixo do percentil 50 (P50).

Quadro 4.2: Variáveis referentes à composição corporal

Variável	Descrição	Categoria
iME (cm ² /m ²)	Valor contínuo, referente ao índice de músculo esquelético.	Variável contínua. Considerada sarcopenia quando o iME < 38,9 cm ² /m ² (MOURTZAKIS <i>et al.</i> , 2008).
EP+S	Excesso de peso (IMC ≥ 25 kg/m ²) associada a sarcopenia.	Presença ou ausência.
iMG (kg/m ²)	Valor contínuo, referente a quantidade de massa gorda.	Variável contínua. Para análise de sobrevida em um ano - regressão de COX, a variável foi categorizada em ≥ 13kg ou < 13 kg.
iMLG (kg/m ²)	Valor contínuo, referente a quantidade de massa livre de gordura.	Variável contínua.
Mioesteatose (MIO) (cm ² /m ²)	Valor contínuo, referente a área de músculo esquelético infiltrado por gordura.	Variável contínua. Categorizada em ≥ percentil 50 ou < percentil 50
iME-MIO (cm ² /m ²)	Subtração entre o iME e a quantidade de mioesteatose.	Categorizada em ≥ percentil 50 ou < percentil 50
Razão mioesteatose/iME (cm ² /m ²)	Razão entre conteúdo de mioesteatose e o iME. Nesta razão, quanto mais próximo de 1 pior é a característica do	Variável contínua. Categorizada em ≥ percentil 50 ou < percentil 50

	músculo, significa que há maior quantidade de músculo infiltrada por gordura.	
--	---	--

EP+S: excesso de peso associada a sarcopenia; iME: Índice de músculo esquelético; iMG: Índice de massa gorda; iMLG: Índice de massa livre de gordura; iME-MIO: Índice de músculo esquelético menos mioesteatose

4.5 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do INCA (CEP), sob o número 466.070 e CAEE 21493413.6.0000.5274 (anexo 2). Conforme previsto no projeto e avaliado pelo CEP, o estudo contou com a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

4.6 Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas no pacote estatístico SPSS *for windows* versão 17.0 (Chicago, IL, USA). Foram calculadas as medidas de tendência central e de dispersão das variáveis contínuas. Aplicou-se o teste de aderência à curva normal Kolmogorov-Smirnov visando avaliar a simetria da curva de distribuição das variáveis. Identificou-se a distribuição dos valores referidos como normal.

Na descrição da amostra, os dados foram expressos em média e desvio padrão para variáveis numéricas, e percentual para as variáveis qualitativas.

A comparação das variáveis numéricas entre 2 grupos foi realizada pelo teste de T de Student independente. As associações entre as variáveis categóricas foram analisadas pelo teste do qui-quadrado (χ^2) ou pelo teste exato de Fisher. As correlações entre as variáveis numéricas foram analisadas pelo coeficiente de correlação de Pearson.

A regressão logística foi realizada para avaliar a influência simultânea das variáveis independentes no desfecho intercorrência cirúrgica. As variáveis consideradas para a regressão foram as que apresentaram $p \leq 0,20$ na análise univariada. O processo de seleção das variáveis foi o de “*stepwise*” (passo a passo). O ajuste do modelo foi testado através do teste de Hosmer-Lemeshow, em que o p-valor $> 0,05$ indica que o modelo ajusta-se aos dados e prediz adequadamente o desfecho avaliado.

A análise da mortalidade em 30 e 365 dias foi realizada utilizando-se o método de Kaplan-Meier. O teste log-rank foi utilizado para comparação das médias de sobrevivência entre os dois grupos. Todas as variáveis independentes que apresentaram $p \leq 0,20$ ao teste de log-rank foram consideradas para entrar no modelo da regressão univariada de Cox. A regressão múltipla de Cox foi realizada pelo método stepwise forward, onde foram incluídas as variáveis que apresentaram $p < 0,20$ na análise univariada. A magnitude de associação foi determinada pelo Harzard Ratio. Foram mantidas no modelo final as variáveis que apresentaram $p < 0,05$.

Para todas as análises, o critério de determinação de significância foi o nível de 5%.

5 RESULTADOS

5.1 Caracterização do grupo estudado

O grupo foi composto por 208 mulheres elegíveis, com média de idade de $64,2 \pm 9,5$ anos, e 68,8% das mulheres apresentando idade acima de 60 anos.

A tabela 5.1 apresenta as características gerais das pacientes estudadas. No que diz respeito às características socioeconômicas, 56% do grupo foi composto por mulheres brancas, seguidas de pardas e negras; a maioria possuía primeiro grau completo/incompleto e a menor parte completou o ensino superior.

A presença de comorbidades ocorreu em 156 mulheres (76,1%), sendo a hipertensão arterial sistêmica (HAS) a mais comum, seguida da associação da HAS e diabetes mellitus (DM).

De acordo com as características da doença, o tipo e subtipo histológico mais frequente foi o adenocarcinoma (85%) e o endometrióide (53%), respectivamente. A maioria das mulheres apresentou baixo grau de diferenciação celular (GIII, 43,4%).

Quanto ao estadiamento do tumor, 77 mulheres (39,5%) encontravam-se em estágio inicial (EI), e, ao agrupar os estádios III e IV, observa-se que 47,7% do grupo estudado apresentava doença avançada.

Quando analisamos as características separando o grupo de acordo com o diagnóstico de sarcopenia, não foi encontrada diferença significativa entre as médias de idade dos dois grupos ($63,6 \pm 9,9$ anos *versus* $65,9 \pm 8,3$ anos, $p=0,516$). Da mesma forma, não houve associação significativa entre o diagnóstico de sarcopenia em pacientes idosas e adultas (tabela 5.1).

Segundo as características histopatológicas do câncer de endométrio (tabela 5.1), observou-se associação entre a presença de sarcopenia e o tipo histológico sarcoma, com frequência duas vezes maior de sarcopenia encontrada neste tipo histológico. Não houve diferença estatisticamente significativa quanto ao subtipo histológico nos diferentes grupos. No entanto, quando as mulheres foram agrupadas em dois subtipos (endometrióide e não-endometrióide), observou-se que a presença de sarcopenia foi mais frequente no subtipo não-endometrióide (61,9% *versus* 38,1% no tipo endometrióide; $\chi^2=4.903$, $p=0,027$).

Tabela 5.1: Análise descritiva das características gerais da população, de acordo com a presença ou não de sarcopenia.

	TOTAL n (%)	Sarcopenia		p valor
		Não n (%)	Sim n (%)	
Idade (anos)				0,458
até 59,9 anos	65 (31,3)	50 (76,9)	15 (23,1)	
acima de 60 anos	143 (68,8)	103 (72,0)	40 (28,0)	
Informação ausente* (n)	-	-	-	
Etnia				0,763
Branca	116 (56,0)	88 (75,9)	28 (24,1)	
Parda	64 (30,9)	46 (71,9)	18 (28,1)	
Negra	27 (13,0)	19 (70,4)	8 (29,6)	
Informação ausente* (n)	1	-	1	
Escolaridade				0,123
Analfabeto ou analfabeto funcional	25 (12,0)	21 (84,0)	4 (16,0)	
Ensino fundamental completo ou incompleto	123 (59,1)	88 (71,5)	35 (28,5)	
Ensino médio completo ou incompleto	45 (21,6)	36 (80,0)	9 (20,0)	
Ensino superior completo ou incompleto	15 (7,2)	8 (53,3)	7 (46,7)	
Informação ausente* (n)	-	-	-	
Características histopatológicas do tumor				
Tipo histológico				0,034
Adenocarcinoma	177 (85,1)	135 (76,3)	42 (23,7)	
Sarcoma	31 (14,9)	18 (58,1)	13 (41,9)	
Informação ausente* (n)	-	-	-	
Subtipo histológico				0,170
Endometrióide	96 (53)	80 (83,3)	16 (16,7)	
Misto	37 (20,4)	25 (67,6)	12 (32,4)	

Seroso	24 (13,3)	17 (70,8)	7 (29,2)	
Células claras	12 (6,6)	9 (75,0)	3 (25,0)	
Seroso papilífero	9 (5,0)	5 (55,6)	4 (44,4)	
Mucinoso	3 (1,7)	3 (100)	0	
Informação ausente* (n)	27	14	13	
Estadiamento				0,010
E I	77 (39,5)	65 (84,4)	12 (15,6)	
E II	25 (12,8)	17 (68,0)	8 (32,0)	
E III	52 (26,7)	42 (80,8)	10 (19,2)	
E IV	41 (21,0)	24 (58,5)	17 (41,5)	
Informação ausente*(n)	13	5	8	
Grau de diferenciação celular				0,726
G I	37 (21,1)	29 (78,4)	8 (21,6)	
G II	62 (35,4)	50 (80,6)	12 (19,4)	
G III	76 (43,4)	57 (75,0)	19 (25,0)	
Informação ausente * (n)	32	16	16	
Comorbidades				0,618
Não	53 (25,9)	35 (71,4)	14 (28,6)	
Sim	156 (76,1)	117 (75,0)	39 (25,0)	
Informação ausente* (n)	-	-	-	
Tipos				0,054
HAS	90 (57,3)	66 (73,3)	24 (26,7)	
DM	4 (2,5)	2 (50,0)	2 (50,0)	
HAS + DM	59 (37,6)	49 (83,1)	10 (16,9)	
Outras	4 (2,5)	1 (25,0)	3 (75,0)	
Informação ausente* (n)	-	-	-	

*o teste qui-quadrado foi realizado desconsiderando-se os valores ausentes. DM: Diabetes mellitus; E: estadiamento; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica

Em relação ao tratamento oncológico, 81,5% das mulheres foram submetidas à cirurgia. A tabela 5.2 mostra a modalidade e finalidade do tratamento oncológico realizado. A maioria dos indivíduos estudados realizou cirurgia curativa e observa-se que, independente da modalidade do tratamento realizado, não houve diferença estatisticamente significativa na distribuição das mulheres quanto à presença ou não de sarcopenia.

Tabela 5.2: Análise descritiva das características do tratamento realizado, de acordo com o estado nutricional.

Tipo de tratamento	TOTAL n (%)	Sarcopenia		p valor
		Não n (%)	Sim n (%)	
QT				0,185
Curativa	41 (62,1)	35 (85,4)	6 (14,6)	
Paliativa	25 (37,9)	18 (72,0)	7 (28,0)	
RXT				
Curativa	4 (7,0)	32 (74,4)	11 (25,6)	0,157
Paliativa	13 (23,2)	7 (53,8)	6 (46,2)	
Cirurgia				
Diagnóstica ou bx	6 (3,5)	4 (66,7)	2 (33,3)	0,215
Curativa	161 (94,2)	128 (79,5)	33 (20,5)	
Paliativa	3 (1,8)	2 (66,7)	1 (33,3)	
BQT	41 (19,7)	32 (78,0)	9 (22,0)	0,467

BQT: braquiterapia; bx: biópsia; QT: quimioterapia; RXT: radioterapia

As frequências das intercorrências associadas a cada tratamento estão descritas na tabela 5.3. Foram encontrados poucos relatos em prontuário de intercorrências relacionadas à RXT, enquanto 44,6% apresentou intercorrências cirúrgicas. A distribuição dos tipos de intercorrências estão representadas nas figuras 5.1 e 5.2.

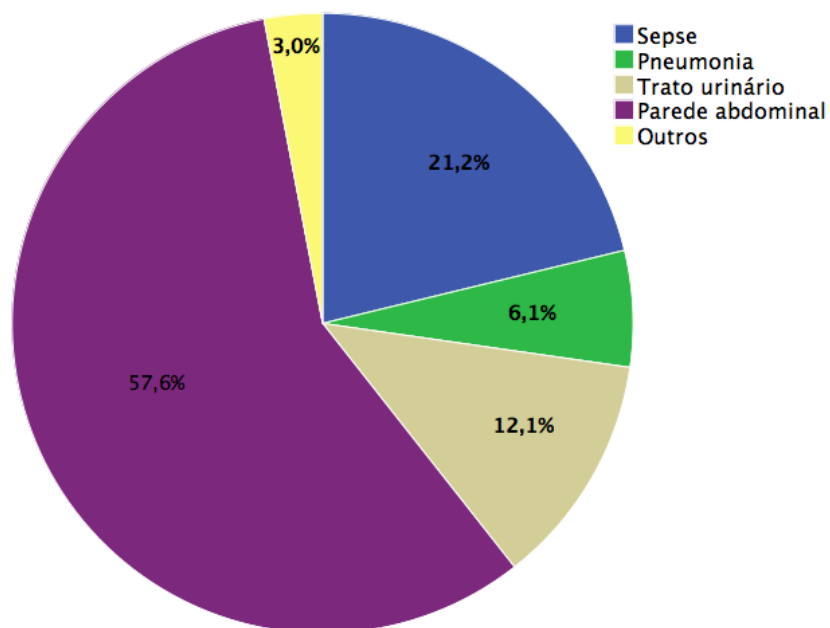


Figura 5.1: Gráfico representativo das frequências de intercorrências cirúrgicas infecciosas.

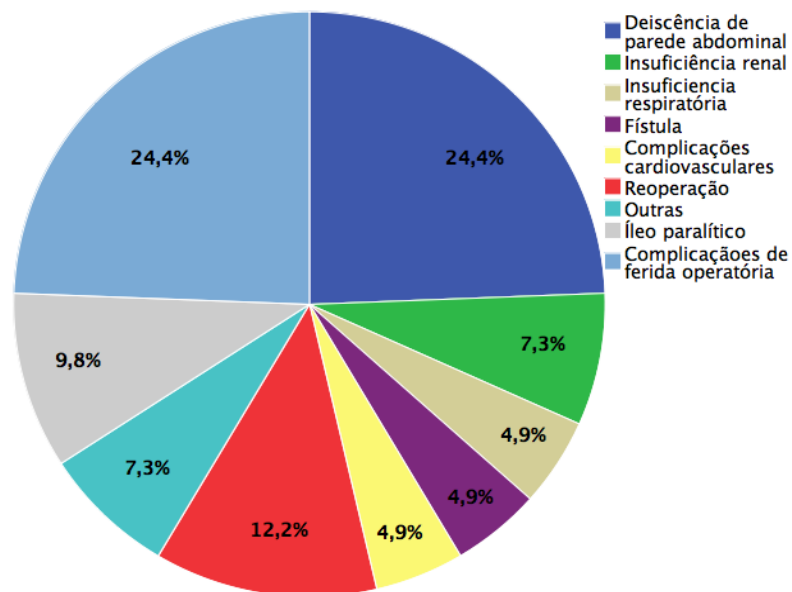


Figura 5.2: Gráfico representativo das frequências de intercorrências cirúrgicas não infecciosas.

Ainda avaliando os desfechos clínicos, 15,5% dos indivíduos foram encaminhados aos cuidados paliativos; 9,1% morreu no período de 30 dias após o primeiro tratamento realizado e 33,2% evoluiu a óbito em até 1 ano. Observou-se associação significativa entre o diagnóstico de sarcopenia e os desfechos: intercorrência cirúrgica, encaminhamento aos cuidados paliativos, e óbito em 30 e 365 dias (tabela 5.3).

Não foram identificadas diferenças entre os grupos com e sem sarcopenia de acordo com o tipo de tratamento oncológico realizado. No entanto, 66,7% das mulheres com sarcopenia cursaram com intercorrências cirúrgicas ($p=0,003$) (tabela 5.3). Não foram observadas diferenças significativas entre os tipos de intercorrências infecciosa ou não infecciosa com a classificação de sarcopenia.

Ainda referente aos desfechos clínicos, observou-se associação significativa entre o diagnóstico de sarcopenia nas mulheres encaminhadas aos cuidados paliativos (tabela 5.3).

A sobrevida em um ano nos grupos com e sem sarcopenia, foi estatisticamente diferente (indivíduos com sarcopenia: 365 [2-365] dias *versus* indivíduos sem sarcopenia: 365 [10-365] dias, $p<0,000,1$). Das 69 mulheres que evoluíram a óbito em um ano, 55,1% apresentavam sarcopenia, já no grupo das que permaneceram vivas, 82,7% tinha MLG preservada ($p<0,001$) (tabela 5.3).

A sobrevida em trinta dias também foi significativamente reduzida no grupo com sarcopenia (30 [2-30] dias *versus* 30 [10-30] dias, $p=0,000,6$), com associação significativa entre presença de sarcopenia e mortalidade em trinta dias (tabela 5.3).

Tabela 5.3: Análise descritiva das intercorrências ao tratamento realizado e desfechos clínicos, de acordo com o estado nutricional.

Tipo de intercorrência	TOTAL n (%)	Sarcopenia		p valor
		Não n (%)	Sim n (%)	
Intercorrências da QT				
Redução da dose da QT				
Sim	32 (49,2)	25 (78,1)	7 (21,9)	0,710
Não	33 (50,8)	27 (81,8)	6 (18,2)	
TDL				
Sim	26 (40,0)	21 (80,8)	5 (19,2)	0,899
Não	39 (60,0)	31 (79,5)	8 (20,5)	

Toxicidade $\geq$ G2

Sim	45 (70,3)	38 (84,4)	7 (15,6)	0,145
Não	19 (29,7)	13 (68,4)	6 (31,6)	

Intercorrências a RXT

Nenhuma	45 (83,3)	29 (64,4)	16 (35,6)	0,107
Diarréia	1 (1,9)	0	1 (100)	
Fístula entérica	1 (1,9)	0	1 (100)	
Proctopatia actínica	3 (5,6)	3 (100%)	0	
Outros	4 (7,4)	4 (100%)	0	

Intercorrências cirúrgica

Sim	75 (44,6)	51 (68,0)	24 (32,0)	0,003
Não	93 (55,4)	81 (87,1)	12 (12,9)	

Tipo de intercorrência cirúrgica**Infecciosa**

Sim	33 (46,5)	25 (75,8)	8 (24,2)	0,493
Não	38 (53,5)	26 (68,4)	12 (31,6)	

Não infecciosa

Sim	41 (70,7)	30 (73,2)	11 (26,8)	0,841
Não	17 (29,3)	12 (70,6)	5 (29,4)	

Pacientes encaminhados para cuidado paliativo

Sim	32 (15,5)	17 (53,1)	15 (46,9)	0,005
Não	175 (84,5)	135 (77,1)	40 (22,9)	

Óbito em 30 dias

Sim	19 (9,1)	9 (47,4)	10 (52,6)	0,007
Não	189 (90,9)	144 (76,2)	45 (23,8)	

Óbito em 365 dias

Sim	69 (33,2)	38 (55,1)	31 (44,9)	<0,001
Não	139 (66,8)	115 (82,7)	24 (17,3)	

QT: quimioterapia; RXT: radioterapia; TDL: toxicidade dose limitante

Avaliando o período da primeira internação hospitalar, observou-se mediana de 6 (0-100) dias; IQ 4-10 dias. Dos indivíduos que na primeira admissão hospitalar permaneceram internados por mais de 10 dias, 36,2% apresentavam sarcopenia e 63,8% não ($\chi^2=8,990$,

p=0,029). Já no grupo que permaneceu internado entre 4 a 6 dias, 11,8% eram sarcopênicos, enquanto 88,2% tinha MLG preservada. A figura 5.3 mostra a distribuição dos dias de internação na primeira admissão, de acordo com a presença ou ausência da sarcopenia.

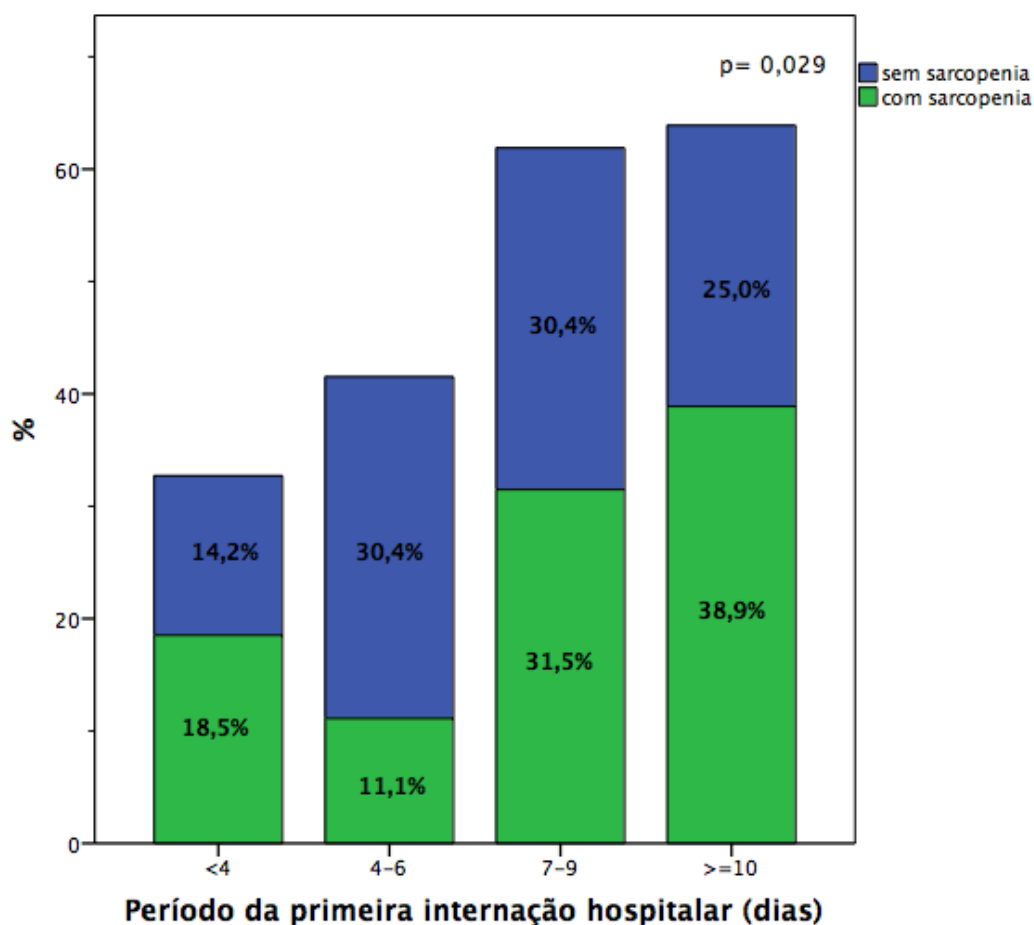


Figura 5.3: Distribuição dos dias de internação durante a primeira admissão hospitalar, de acordo com presença ou ausência de sarcopenia.

A caracterização do EN encontra-se na tabela 5.4. Segundo o indicador antropométrico IMC, 73,8% das pacientes tinha excesso de peso ao diagnóstico. De acordo com os parâmetros de avaliação da composição corporal pela TC, 55 mulheres (26,4%) foram identificadas com sarcopenia, sendo que dessas, 47,2% tinham excesso de peso associado à sarcopenia.

Além disso, por meio da análise da razão entre conteúdo de mioesteatose e o iME total (MIO/iME), observou-se que indivíduos com diagnóstico de sarcopenia tinham maior proporção de infiltração de gordura média quando comparados aos sem sarcopenia (tabela 5.4).

Tabela 5.4: Avaliação do estado nutricional e dos parâmetros da TC, de acordo com a classificação de sarcopenia.

	TOTAL (n=208)	Sarcopenia		p valor
		Não (n=153)	Sim (n=55)	
Ferramentas Antropométricas				
Massa corporal (kg)*	72,4 ± 18,6	62,8 ± 13,36	0,014	
	75,8 ± 19,1			
IMC (kg/m ²)*	29,8 ± 7,0	31,5 ± 6,8	24,9 ± 4,8	0,003
Classificação IMC (kg/m²)				<0,001
18,5 - 24,9	53 (26,2%)	25 (47,2%)	28 (52,8%)	
25-29,9	61 (30,2%)	43 (70,5%)	18 (29,5%)	
≥ 30	88 (43,6%)	81 (92,0%)	7 (8,0%)	
Parâmetros da TC				
iMLG (kg/m ²)*	15,6 ± 2,5	16,7 ± 2,0	12,7 ± 1,0	<0,001
iMG (kg/m ²) *	11,4 ± 3,3	12,1 ± 1,0	9,5 ± 2,7	0,063
iME (cm ² /m ²)*	43,8 ± 8,2	47,2 ± 6,6	34,4 ± 3,3	<0,001
MIO/iME (cm ² /m ²)*	0,50 ± 0,14	0,49 ± 0,13	0,54 ± 0,16	0,040

MG: massa gorda; MLG: massa livre de gordura; MIO: mioesteatose; ME: músculo esquelético; iME: Índice de musculatura esquelética; MIO: mioesteatose; iMLG: índice de massa livre de gordura; iMG: índice de massa gorda; IMC: índice de massa corporal; TC: tomografia computadorizada. *Todas as variáveis contínuas foram apresentadas em média ± desvio padrão.

Ao avaliar a distribuição de sarcopenia de acordo com as faixas do IMC, observa-se elevada proporção de indivíduos com sarcopenia que, de acordo com as faixas de normalidade para IMC, possuem diagnóstico de desnutrição, eutrofia, sobrepeso e obesidade (Fig., 5.4).

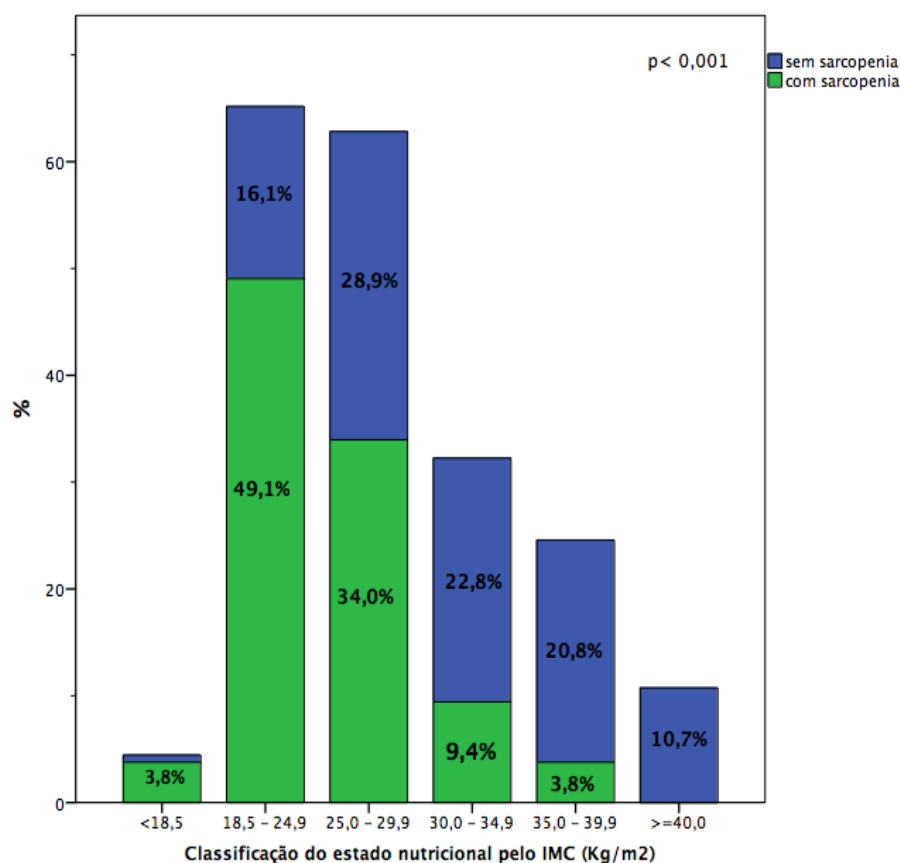


Figura 5.4: Distribuição da sarcopenia de acordo com a classificação do IMC.

Houve uma correlação positiva forte e significativa entre o IMC e o iMG. Já a correlação entre o IMC e os iMLG e iME foi significativa, porém moderada (Fig., 5.5, 5.6 e 5.7).

Ao avaliar a razão MIO/iME observa-se que 50% das mulheres com razão maior ou igual ao percentil 50 são obesas, quando utiliza-se a estratificação através do IMC (Fig., 5.8). Do contrário, 79,8% do grupo que tinha menor razão MIO/iME era constituído de mulheres sem sarcopenia (Fig. 5.9).

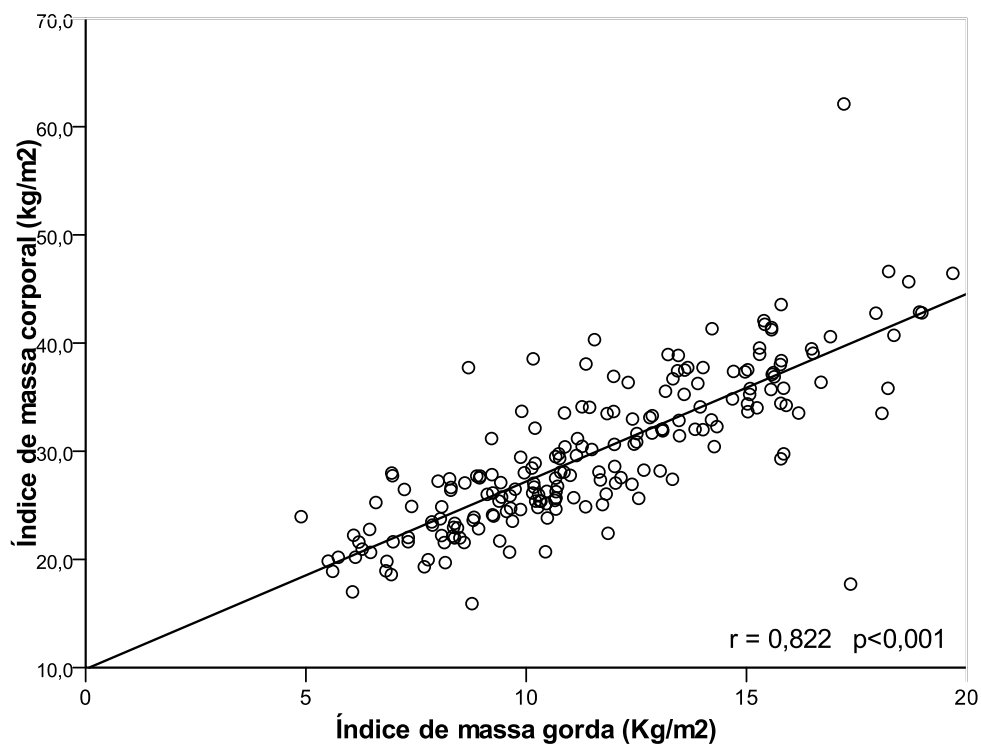


Figura 5.5: Correlação entre o índice de massa corporal e o índice de massa gorda.

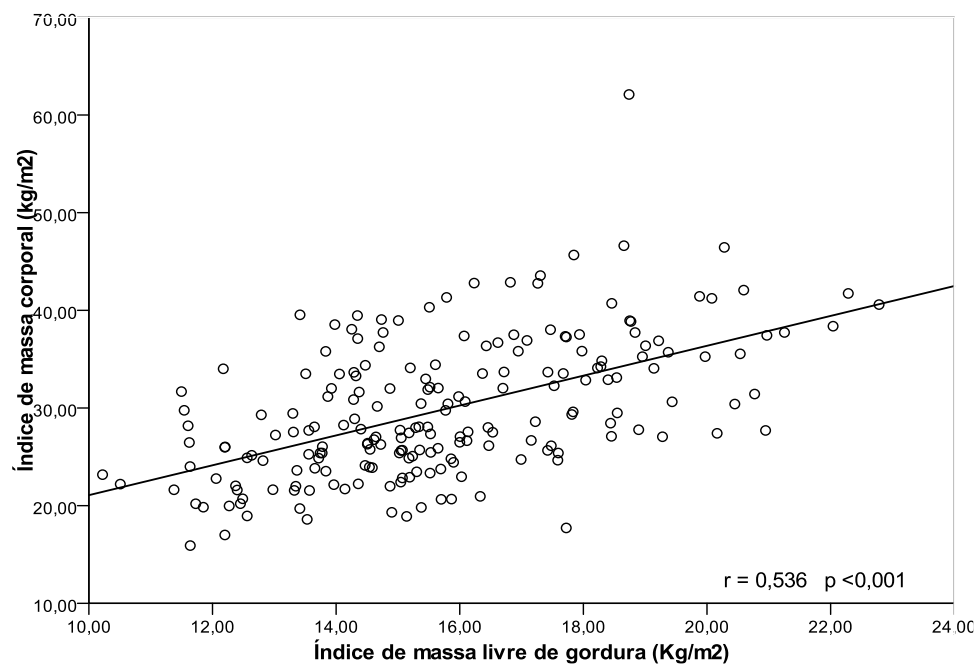


Figura 5.6: Correlação entre o índice de massa corporal e o índice de massa livre de gordura.

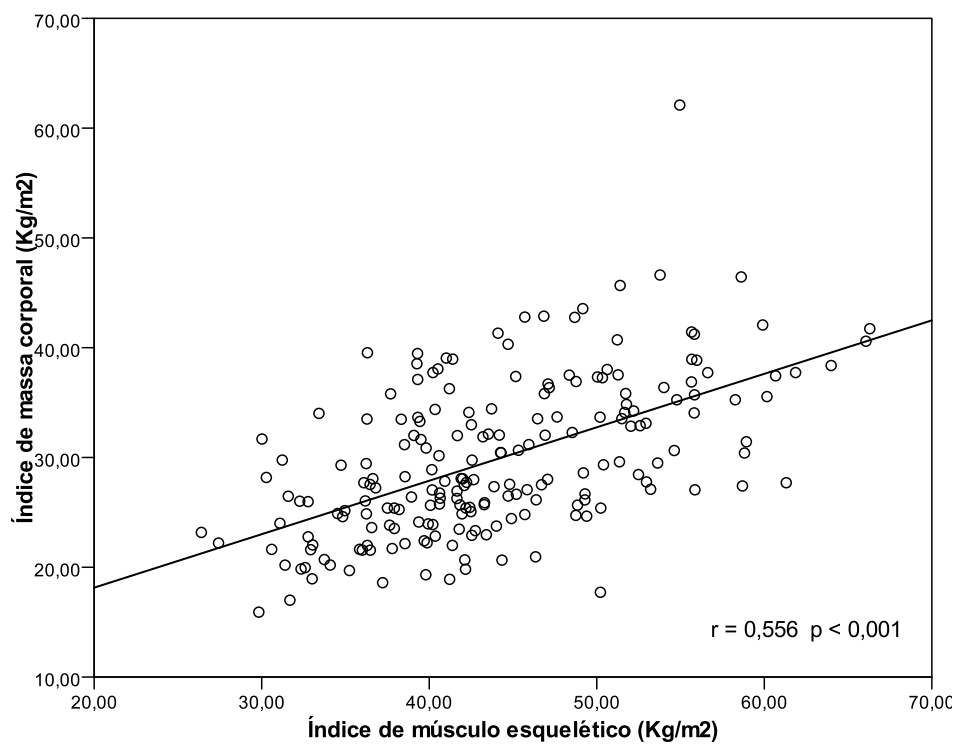


Figura 5.7: Correlação entre o índice de massa corporal e o índice de músculo esquelético.

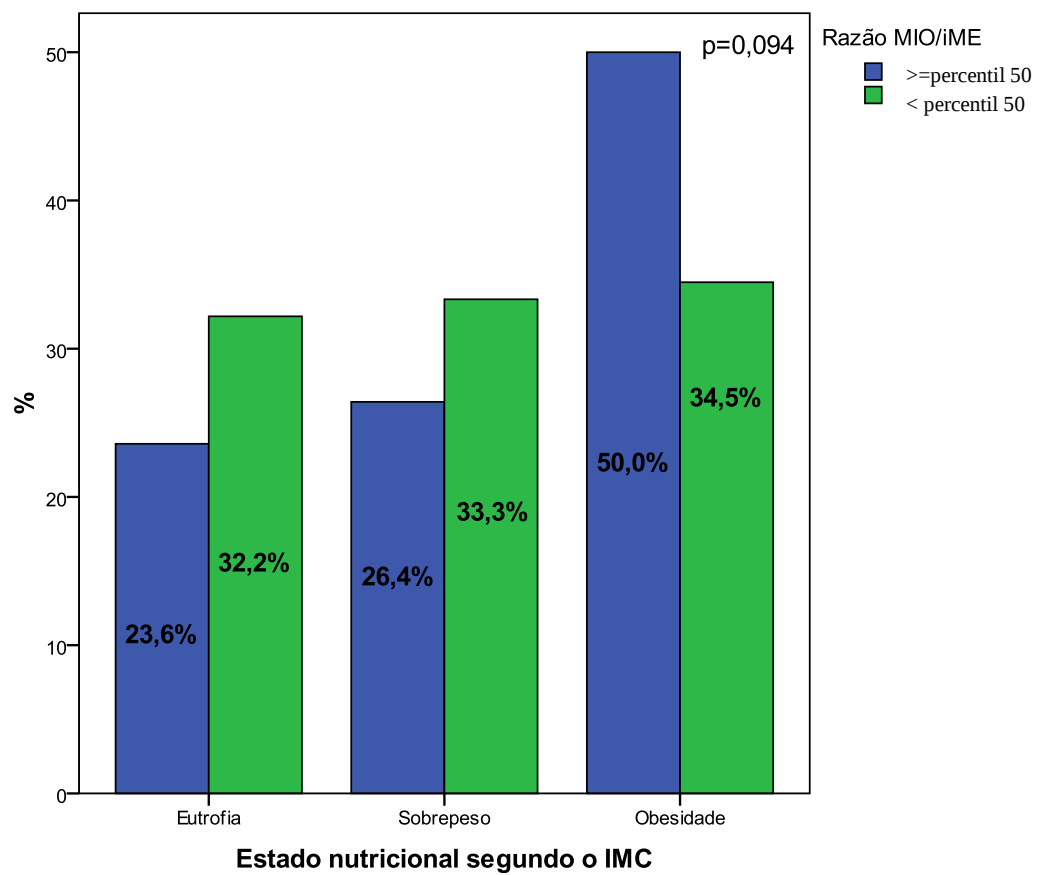


Figura 5.8: Distribuição da razão MIO/iME de acordo com estado nutricional segundo IMC.

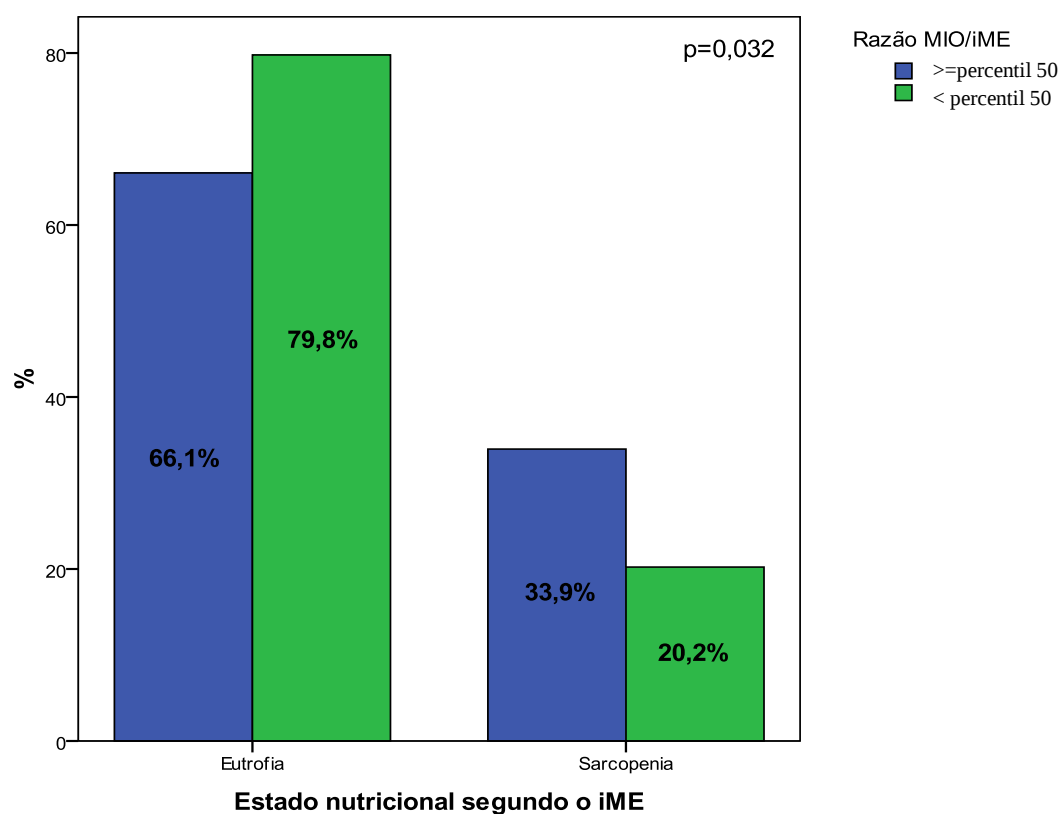


Figura 5.9: Distribuição da razão MIO/iME de acordo com o diagnóstico de sarcopenia.

5.2 Excesso de peso associado à sarcopenia, mioesteatose e qualidade do músculo esquelético: associação com desfechos clínicos e cirúrgicos

Após classificar os indivíduos que tinham excesso de peso de acordo com o IMC associado à sarcopenia (EP+S), foram avaliados a associação com os desfechos cirúrgicos e de óbito em 30 e 365 dias. Observou-se associação significativa desta variável com todos os desfechos analisados (tabela 5.5).

Houve, ainda, associação entre o volume de mioesteatose acima do P50 e ocorrência de óbito em 30 e 365. No entanto, a mioesteatose não associou-se às intercorrências cirúrgicas. Já o índice iME-MIO apresentou associação tanto para os desfechos cirúrgicos, como para o óbito em 30 e 365 dias (tabela 5.5).

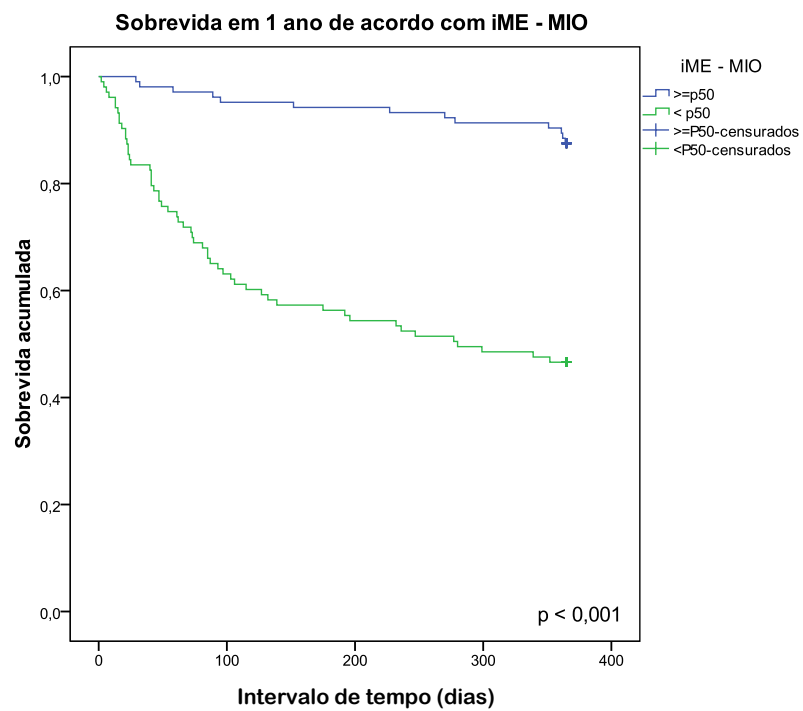


Figura 5.10: Curva de sobrevida em um ano de acordo com o iME-MIO em mulheres com câncer de endométrio.

Tabela 5.5: Excesso de peso associado à sarcopenia e sua relação com os desfechos cirúrgicos e óbito.

	Total	Sarcopenia associada ao excesso de peso		p valor	Mioesteatose		p valor	iME - MIO		p valor*
		Não	Sim		≥ P 50 (21,96)	< P50 (21,95)		≥ P 50 (21,54)	< P50 (21,53)	
Intercorrência cirúrgica				<0,001			0,034			0,015
Sim	75 (44,6)	60 (80,0)	15 (20,0)		45 (60,0)	30 (40,0)		33 (44,6)	41 (55,4)	
Não	93 (55,4)	90 (96,8)	3 (3,2)		40 (43,5)	52 (56,5)		59 (63,4)	34 (36,6)	
Óbito em 30 dias				0,006			0,484			<0,001
Sim	19 (9,1)	13 (68,4)	6 (31,6)		11 (57,9)	8 (42,1)		1 (5,6)	17 (94,4)	
Não	189 (90,9)	170 (89,9)	19 (10,1)		93 (49,5)	95 (50,5)		103 (54,5)	86 (45,5)	
Óbito em 365 dias				<0,001			0,116			<0,001
Sim	69 (33,2)	53 (76,8)	16 (23,2)		40 (58,0)	29 (42,0)		13 (19,1)	55 (80,9)	
Não	139 (66,8)	130 (93,5)	9 (6,5)		64 (46,4)	74 (53,6)		91 (65,5)	48 (34,5)	

iME-MIO: índice de músculo esquelético – mioesteatose, *teste qui-quadrado

5.3 Sarcopenia como fator preditor de intercorrências cirúrgicas

Para determinação dos fatores preditores de intercorrências cirúrgicas, foram incluídas na regressão logística univariada as variáveis que apresentaram associação com este desfecho com nível de significância $\leq 20\%$ (tabela 5.6). Para a referida análise, foram consideradas somente as mulheres que realizaram cirurgia de grande porte, com objetivo de tratamento cirúrgico do tumor, excluídas as biópsias e cirurgias paliativas.

Tabela 5.6: Associação das variáveis clínicas e de características gerais da população com intercorrências cirúrgicas (n=161)

	Total	Intercorrência cirúrgica		p valor*
		Não	Sim	
Idade (anos)				0,536
até 59,9 anos	56 (35,0)	30 (53,6)	26 (46,4)	
acima de 60 anos	104 (65,0)	61 (58,7)	43 (41,3)	
Tipo histológico				0,157
Adenocarcinoma	135 (84,4)	80 (59,3)	55 (40,7)	
Sarcoma	25 (15,6)	11 (44,0)	14 (56,0)	
Subtipo histológico				0,918
Endometrióide	84 (54,9)	48 (57,1)	36 (42,9)	
Não-endometrióide	69 (45,1)	40 (58,0)	29 (42,0)	
Estadiamento				0,388
E I + E II	100 (62,9)	54 (54,0)	46 (46,0)	
E III + E IV	59 (37,1)	36 (61,0)	23 (39,0)	
Grau de diferenciação celular				0,627
G I	34 (22,4)	18 (52,9)	16 (47,1)	
G II + G III	118 (77,6)	68 (57,6)	50 (42,4)	
Presença de comorbidades				0,327
Não	41 (25,6)	26 (63,4)	15 (36,6)	
Sim	119 (74,4)	65 (54,6)	54 (45,4)	
ASA				0,004
1	12 (7,9)	8 (66,7)	4 (33,3)	
2	83 (54,6)	58 (66,7)	28 (33,3)	

3	57 (37,5)	24 (40,0)	34 (60,0)	
Tempo de cirurgia				0,106
0 a 120 min	41 (24,6)	17 (41,5)	24 (58,5)	
121 a 240 min	95 (56,9)	55 (57,9)	40 (42,1)	
≥ 241	31 (18,6)	20 (64,5)	11 (35,5)	
Perda de sangue				0,310
<500 mL	139 (92,7)	84 (58,3)	60 (41,7)	
500 - 1000 mL	8 (5,3)	4 (44,4)	5 (55,6)	
> 1000 mL	3 (2,0)	1 (25,0)	3 (75,0)	
Doença residual				0,927
R0	109 (78,4)	66 (56,9)	50 (43,1)	
R1	8 (5,8)	5 (62,5)	3 (37,5)	
R2	22 (15,8)	12 (54,5)	10 (45,5)	
Técnica anestésica				0,444
Geral	31 (20,5)	16 (50,0)	16 (50,0)	
Geral + epidural	86 (57,0)	48 (55,2)	39 (44,8)	
Geral + epidural+inalatória	11 (7,3)	9 (75,0)	3 (25,0)	
Epidural	15 (9,9)	8 (50,0)	8 (50,0)	
Geral + inalatória	8 (5,3)	8 (72,7)	3 (27,3)	
Linfadenectomia				0,008
Não	68 (44,7)	32 (45,1)	39 (54,9)	
Sim	84 (55,3)	58 (65,9)	30 (34,1)	
Classificação IMC				0,471
até 24,9 kg/m ²	41 (24,7)	25 (61,0)	16 (39,0)	
≥ 25 kg/m ²	125 (75,3)	67 (53,6)	58 (46,4)	
Sarcopenia				0,002
Sim	33 (20,8)	11 (33,3)	22 (66,7)	
Não	126 (79,2)	79 (62,7)	47 (37,3)	
EP+S				0,001
Sim	17 (10,7)	3 (17,6)	14 (82,4)	
Não	142 (89,3)	87 (61,3)	55 (38,7)	

ASA: American Society of Anesthesiology - Sociedade Americana de Anestesiologia; E: estadiamento; EP+S: excesso de peso associado a obesidade; G: grau de diferenciação; IMC: índice de massa corporal, *teste qui-quadrado

O modelo final da análise de regressão logística multivariada para o desfecho intercorrência cirúrgica encontra-se na tabela 5.7. A presença de sarcopenia apresentou risco 2,59 vezes maior de evoluir com intercorrência cirúrgica (tabela 5.7). O teste de Hosmer-Lemeshow indicou ajuste adequado do modelo ($\chi^2= 5,184$; $p=0,638$).

Tabela 5.7: Modelo final da análise de regressão logística múltipla para o desfecho intercorrência cirúrgica, com a variável de composição corporal sarcopenia (n = 161)

Variáveis	OR	IC 95%	P valor
ASA			
1	----	----	----
2	1,22	0,321-4,690	0,764
3	2,52	0,641-9,928	0,186
Tempo de cirurgia			
0 a 120 min	----	----	----
121 a 240 min	0,669	0,277-1,614	0,373
≥ 241 min	0,698	0,202-2,411	0,510
Linfadenectomia			
Não	----	----	----
Sim	0,623	0,277-1,398	0,251
Sarcopenia			
Não	----	----	----
Sim	2,59	1,199-6,135	0,030
Constante	0,692	----	0,608

ASA: *American Society of Anesthesiology* - Sociedade Americana de Anestesiologia; IC: intervalo de confiança; Min: minutos; OR:Odds Ratio.

A análise regressão logística multivarada para o desfecho intercorrência cirúrgica demonstrou que a presença de sarcopenia associada ao excesso de peso a foi a variável mais fortemente associada às intercorrências cirúrgicas (tabela 5.8). O teste de Hosmer-Lemeshow indicou ajuste adequado do modelo ($\chi^2= 4,738$; $p=0,692$).

Tabela 5.8: Modelo final da análise de regressão logística múltipla para o desfecho intercorrência cirúrgica, com a variável de composição corporal sarcopenia associada ao excesso de peso (n = 161)

Variáveis	OR	IC 95%	P valor
ASA			
1	----	----	----
2	0,968	0,262-3,581	0,962
3	1,965	0,504-7,660	0,330
Tempo de cirurgia			
0 a 120 min	----	----	----
121 a 240 min	0,669	0,286-1,707	0,432
≥ 241	0,706	0,201-2,471	0,585
Linfadenectomia			
Não	----	----	----
Sim	0,620	0,273-1,409	0,253
EP+S			
Não	----	----	----
Sim	5,110	1,350-19,343	0,016
Constante	0,881	----	0,855

ASA: *American Society of Anesthesiology* - Sociedade Americana de Anestesiologia; EP+S: excesso de peso + sarcopenia; OR:Odds Ratio; IC: intervalo de confiança.

5.4 Sobrevida em um ano

A análise da sobrevida em um ano e sua distribuição de acordo com as características das pacientes está descrita na tabela 5.9. Para determinação das variáveis que seriam incluídas na regressão univariada de Cox, foram consideradas associações significativas quando o p-valor foi $\leq 0,200$.

Houve associação estatisticamente significativa com as variáveis referentes à idade, etnia e presença de comorbidades; com as características histopatológicas do tumor: tipo e

subtipo histológico, bem como grau de diferenciação; características relacionadas ao prognóstico: estadiamento da doença; características do EN: presença de sarcopenia e Ep+S; e desfechos clínicos: intercorrência cirúrgica, deliberação aos cuidados paliativos e recidiva da doença (tabela 5.9).

Tabela 5.9: Análise de Kaplan Meier da sobrevida em 1 ano conforme características do grupo estudado.

Variável	Nº Eventos	Média	DP	IC 95% (mín/máx)	Log Rank
Idade (anos)					0,064
até 59,9 anos	16	308,485	14,468	280,128 - 336,842	
acima de 60 anos	54	268,593	11,625	245,808 - 291,378	
Etnia					0,105
Branca	35	294,297	11,379	271,994 - 316,599	
Parda	20	277,734	17,862	242,725 - 312,743	
Negra	14	241,964	27,386	188,287 - 295,641	
Escolaridade					0,406
Analfabeto ou analfabeto funcional	10	251,154	29,439	193,453 - 308,855	
EF com/incompleto	45	277,444	12,160	253,609 - 301,278	
EM com/incompleto	11	303,244	17,958	268,046 - 338,443	
ES com/incompleto	4	295,438	32,013	232,903 - 299,239	
Tipo histológico					< 0,001
Adenocarcinoma	51	293,039	9,586	274,250 - 311,828	
Sarcoma	19	214,125	26,367	162,445 - 265,805	
Subtipo histológico					0,100
Endometrióide	20	318,354	10,952	296,888 - 339,820	
Não-endometrióide	27	289,326	13,871	262,138 - 316,513	
Estadiamento					< 0,001
E I + EII	13	327,553	10,047	307,862 – 347,245	
E III + EIV	45	258,106	14,289	230,101 – 286,112	
Grau de diferenciação celular					0,099
G I	10	282,564	22,656	238,159 - 326,970	
G II	11	326,629	12,258	302,603 - 350,655	

G III	26	281,026	15,231	251,174 - 310,878	
Sarcopenia					< 0,001
Não	38	307,562	9,360	289,217 - 325,907	
Sim	31	209,309	20,690	168,757 - 249,861	
Ep+S					< 0,001
Não	53	295,033	9,278	276,848 - 313,218	
Sim	16	183,120	30,404	123,528 - 242,712	
Mioesteatose					0,127
≥ P 50 (21,96)	40	268,135	13,587	241,504- 294,766	
< P50 (21,95)	29	294,350	12,647	269,562 - 319,137	
iME-MIO					< 0,001
≥P50	13	345,029	6,846	331,612 - 358,446	
<P50	55	220,155	14,878	190,995 - 249,315	
EN pelo IMC					0,309
Eutrofia	20	265,453	19,736	226,770 - 304,136	
Sobrepeso	21	277,246	17,525	242,897 - 311,595	
Obesidade	24	304,068	12,244	280,071 - 328,066	
Presença de HAS e DM					0,094
Não	31	284,172	13,681	257,357 - 310,986	
Sim	27	260,552	17,531	226,190 - 294,913	
Intercorrência cirúrgica					< 0,001
Não	8	352,117	6,016	340,326 - 363,908	
Sim	31	250,160	17,145	216,556 - 283,764	
Cuidado Paliativo					< 0,001
Não	45	294,136	9,943	274,648 - 313,625	
Sim	25	210,971	21,984	167,883 - 254,058	

DM: diabetes mellitus; DP: desvio padrão; E:estadiamento; EF: ensino fundamental; EM: ensino médio; EN:estado nutricional; Ep+S: excesso de peso associado a sarcopenia; ES: ensino superior; G: grau de diferenciação; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IC: intervalo de confinaça; IMC: índice de massa corporal; iME-MIO: índice de músculo esquelético - mioesteatose

O tempo médio da sobrevida em 1 ano das mulheres com sarcopenia foi de 209,3 dias (IC 95% 168,757 - 249,861) *versus* 307,6 dias para as mulheres sem sarcopenia (IC 289,217 - 325,907) (Fig., 5.11).

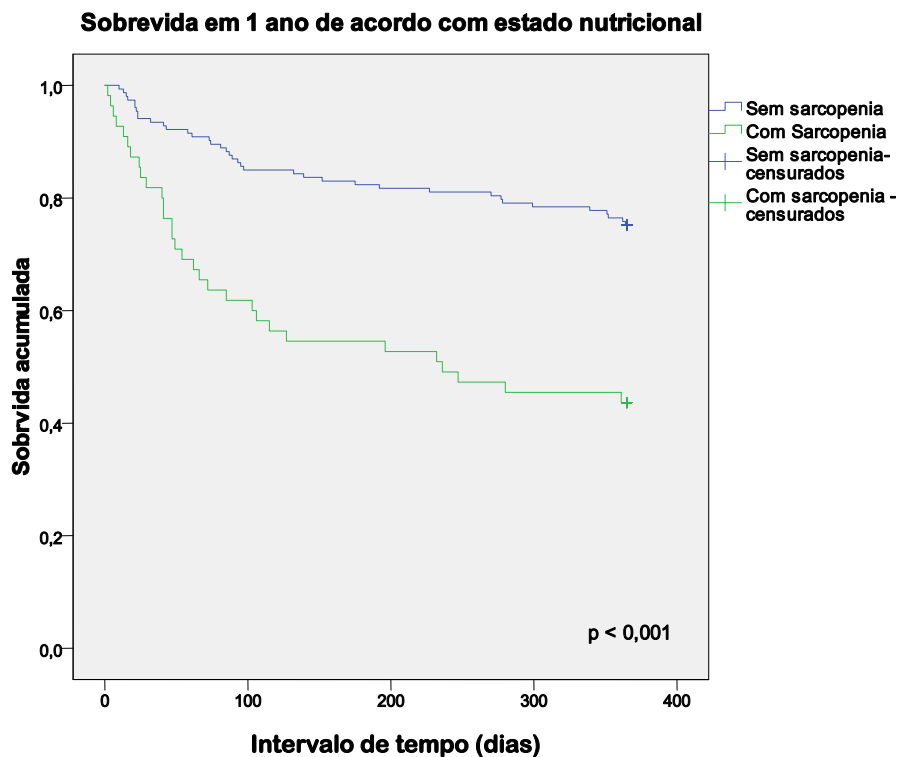


Figura 5.11: Curva de sobrevida em um ano de acordo com o diagnóstico de sarcopenia.

A análise da sobrevida em 1 ano e suas diferenças considerando o grupo com e sem sarcopenia encontra-se na tabela 5.10.

Tabela 5.10: Análise de Kaplan Meier da sobrevida em 1 ano segundo diagnóstico de sarcopenia.

Variável	Nº Eventos	Sem sarcopenia			Nº Eventos	Com sarcopenia			Log Rank
		Média	DP	IC 95% (mín/máx)		Média	DP	IC 95% (mín/máx)	
Tipo histológico									
Adenocarcinoma	27	319,133	9,209	301,084 - 337,182	23	214,262	23,321	168,553 - 259,971	<0,001
Sarcoma	11	220,778	32,939	156,216 - 285,339	8	193,308	44,268	106,543 - 280,073	0,756
Subtipo histológico									
Endometrióide	12	331,638	10,347	311,357 - 351,918	8	251,938	36,202	180,982 - 322,893	0,001
Não-endometrióide	16	306,644	15,087	277,073 - 336,215	11	247,115	28,807	190,653 - 303,578	0,111
Estadiamento									
E I + EII	8	336,817	9,919	317,376 - 356,258	5	287,700	30,376	228,162 – 347,238	0,058
E III + EIV	26	285,061	15,475	254,730 - 315,391	18	201,519	27,801	147,029 - 256,008	0,006
Grau de diferenciação celular									
G I	5	311,310	21,945	268,299 - 354,322	4	202,500	58,328	88,178 - 316,822	0,040
G II e G III	24	315,178	10,531	294,538 - 335,818	13	254,355	25,603	204,173 - 304,536	0,018
Presença de HAS +DM									
Não	15	314,319	13,686	287,494 - 341,144	16	214,833	28,590	158,797 - 270,869	0,001
Sim	19	280,306	18,282	244,473 - 316,139	8	153,000	36,545	81,371 - 224,629	0,001

DM: diabetes mellitus; E:estadiamento; G: grau de diferenciação; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IC: intervalo de confiança

O tempo médio da sobrevida em 1 ano das mulheres com tipo histológico adenocarcinoma foi estatisticamente menor no grupo com sarcopenia, quando comparado as mulheres sem sarcopenia; já no sarcoma, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (tabela 5.10).

Ao comparar a sobrevida em um ano nos diferentes subtipos histológicos, de acordo com a presença ou ausência da sarcopenia, observou-se diferença estatisticamente significativa na sobrevida entre os pacientes com e sem sarcopenia para o subtipo endometrióide. Já para o subtipo não endometrióide não houve diferença estatística (Log-rank, $p=0,111$, tabela 5.10).

Analisando o impacto do estadiamento (EI+EII *versus* EIII+EIV) na sobrevida de indivíduos com e sem sarcopenia, observa-se que tanto no estágio inicial como no avançado, o diagnóstico de sarcopenia pré-tratamento tem impacto na mortalidade em um ano (tabela 5.10).

Na avaliação do grau de diferenciação (GI e GII+GIII) também foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre indivíduos com sarcopenia e sem sarcopenia tanto no grupo que tinha GI quanto no GII+GIII (tabela 5.10).

Apesar da presença de comorbidade DM+HAS ter tido impacto negativo na sobrevivência em um ano das mulheres estudadas, observa-se que mesmo para as pacientes que não apresentavam comorbidades, a presença de sarcopenia determinou menor sobrevida neste período (tabela 5.10).

Não houve diferença estatisticamente significativa na sobrevida entre diferentes grupos do EN classificado através do IMC, porém, ao analisar o grupo com e sem sarcopenia, identificou-se uma pior sobrevida no grupo com sarcopenia ($p < 0,001$), o mesmo resultado se repetiu ao avaliar o grupo com e sem Ep+S (183,120 dias [IC95% 123,528 – 242,712 dias] *versus* 295,033 dias [IC95% 276,848 – 313,218]) (Fig., 5.12).

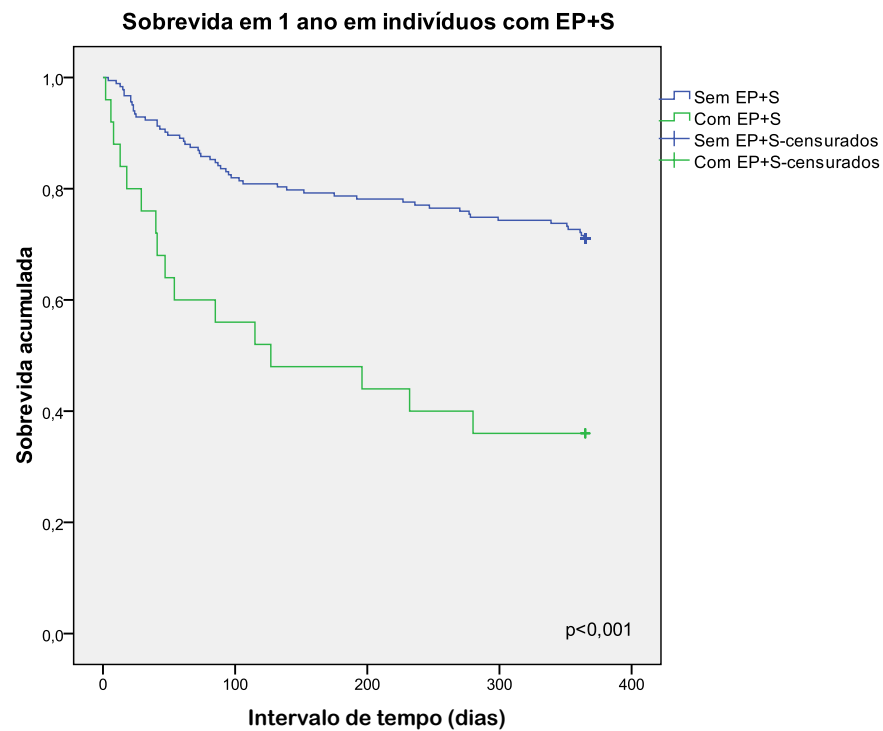


Figura 5.12: Curva de sobrevivência em um ano de acordo com a presença ou ausência de EP+S.

Levando-se em consideração o diagnóstico de EP+S, a sobrevivência em um ano nos diferentes estádios da doença (EI+EII e EIII+EIV) foi estatisticamente diferente (Fig., 5.13). Mulheres com estágio inicial da doença (EI+EII) e EP+S viveram em média 222,333 dias (IC 95% 116,365 – 328,302), enquanto as eutróficas viveram mais, com média de 337,333 dias (IC 95% 319,399 – 355,267). Entre as mulheres com estágio avançado da doença (EIII+EIV), aquelas com EP+S viveram em média 179,929 dias (IC 95% 105,945 – 253,912) e as eutróficas 275,139 dias (IC 95% 246,278 – 304,000) (Fig., 5.13).

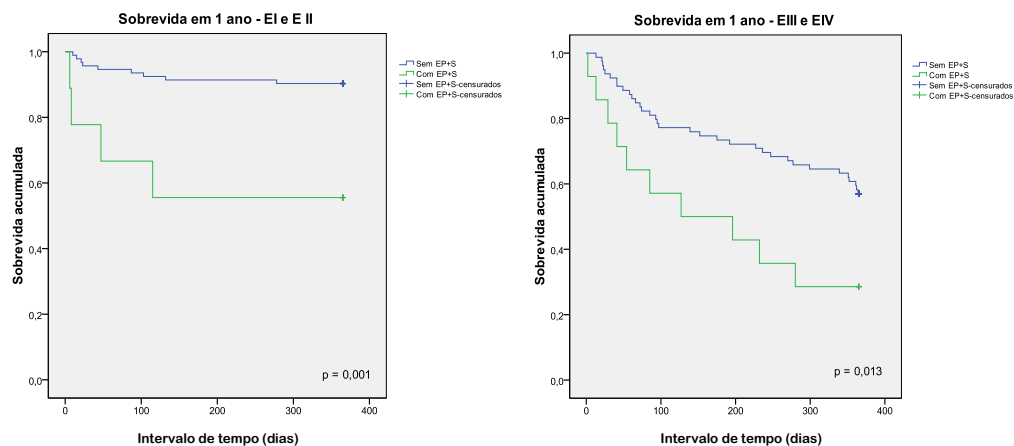


Figura 5.13: Curva de sobrevida em um ano de acordo com a presença ou ausência de EP+S e o estadiamento.

Quanto ao subtipo histológico do tumor, a média da sobrevida em um ano foi maior nas mulheres eutróficas, tanto no subtipo endometrióide (324,143 dias [IC 95% 303,410 – 344,876]) quanto no não-endometrióide (305,775 dias [IC 95% 278,694 - 332,855]) (Fig., 5.14).

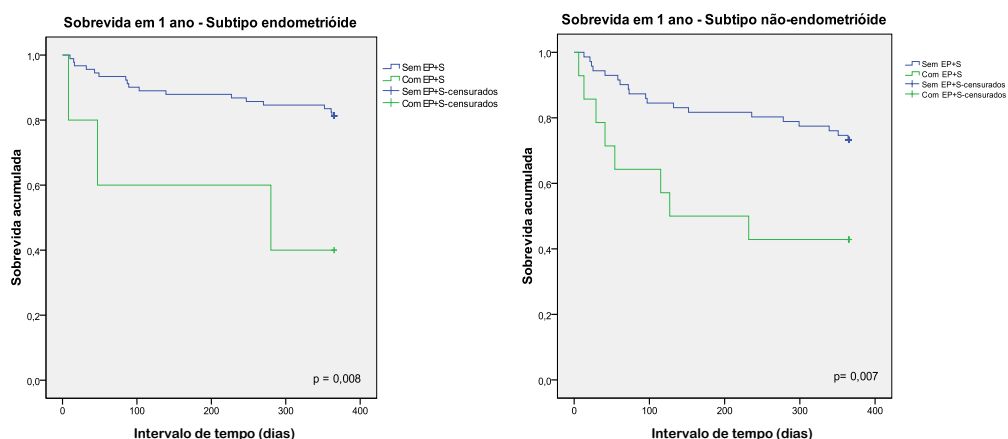


Figura 5.14: Curva de sobrevida em um ano de acordo com a presença ou ausência de EP+S e o subtipo histológico.

Ao avaliar o tipo histológico e a presença ou ausência do EP+S, observou-se relação estatisticamente significativa apenas no tipo histológico adenocarcinoma (Fig., 5.15).

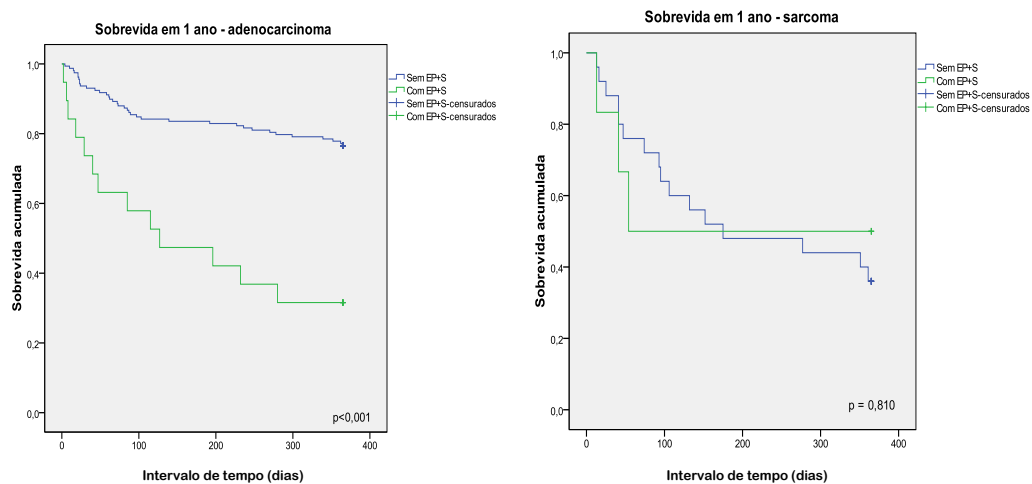


Figura 5.15: Curva de sobrevida em um ano de acordo com a presença ou ausência de EP+S e o tipo histológico.

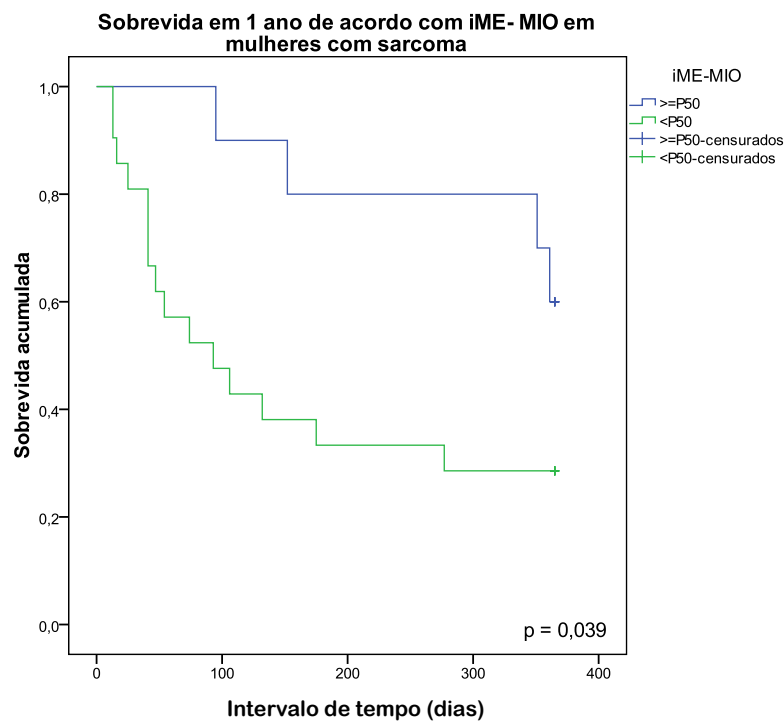


Figura 5.16: Curva de sobrevida em um ano de acordo com o iME - MIO em mulheres com sarcoma de endométrio.

O modelo final de associação entre as variáveis independentes e a sobrevida em um ano para a população geral foi composto pelo tipo histológico, estadiamento, classificação do iME e iMG, e comorbidades associadas DM e HAS (tabela 5.11).

Tumores do tipo histológico sarcoma apresentaram risco 2,55 vezes maior de evolução a óbito ($p=0,007$). Quanto mais avançado o estadiamento, maior o risco, sendo 2,94 para a associação do estágio III e IV.

A análise da sobrevida pela regressão de COX demonstrou que a presença de sarcopenia foi significativamente associada a pior sobrevida em relação a ausência de sarcopenia (HR= 2,239 e IC 95% 1,191- 4,209) (tabela 5.11).

Tabela 5.11: Análise da sobrevida em um ano – Regressão de COX (população geral) (n = 208)

Variáveis	Univariada			Multivariada*		
	HR	IC 95%	P valor	HR	IC 95%	P valor
Sarcopenia						
Não	1,00	----	----	1,00	----	----
Sim	3,022	1,878 - 4,865	<0,001	2,239	1,191- 4,209	0,012
iMG						
<13kg	1,00	----	----	1,00	----	----
≥13kg	0,441	0,245 – 0,793	0,006	0,478	0,229 – 0,997	0,049

IC: intervalo de confiança; iMG: índice de massa gorda; HR: Hazard Ratio. * Modelo ajustado para as variáveis: tipo histológico, estadiamento, presença de HAS+DM.

O modelo final de associação entre as variáveis independentes e a sobrevida em um ano para o subtipo histológico endometrióide foi composto pelo estadiamento, classificação de sarcopenia, e comorbidades associadas DM e HAS (tabela 5.12).

Tabela 5.12: Análise da sobrevida em um ano – Regressão de COX (subtipo histológico endometrióide) (n = 96).

Variáveis	Univariada			Multivariada*		
	HR	IC 95%	P valor	HR	IC 95%	P valor
Sarcopenia						
Não	1,00	----	----	1,00	----	----
Sim	4,139	1,688 - 10,147	0,002	3,164	1,025 - 9,764	0,045

IC: intervalo de confiança; HR: Hazard Ratio; * Modelo ajustado para as variáveis: tipo histológico, estadiamento, presença de HAS+DM.

O modelo bruto ajustado para a análise multivariada de COX do grupo com subtipohistológico não-endometrióide não apresentou nenhuma variável preditora independente de mortalidade. No modelo bruto (análise univariada de COX), tiveram $p < 0,2$ as variáveis: iME, iMG, etnia, idade e estadiamento.

6 DISCUSSÃO

O câncer de endométrio ocupa a sétima posição em incidência dentre os tumores femininos no Brasil. Considerando que a obesidade é um importante fator de risco para este tipo de câncer, em especial para o subtipo histológico endometrióide (AREM, IRWIN, 2013), estudos que se destinem a avaliar o EN e sua relação com os desfechos clínicos são de extrema importância visto que, em geral, os trabalhos focam o EN como fator de risco e não como fator prognóstico dessas mulheres.

A avaliação da composição corporal através da TC é um método inovador e atualmente o mais recomendado em um cenário de oncologia. Ainda não foi identificado na literatura nenhum estudo avaliando características da composição corporal através da TC em mulheres com câncer de endométrio, e sua relação com os desfechos clínicos. Assim, o presente estudo teve como objetivo identificar a composição corporal como marcador prognóstico em mulheres com câncer de endométrio, no intuito de disseminar esta técnica de avaliação e, futuramente, contribuir para o melhor manejo clínico através de estudos de intervenção.

No presente estudo, idade média das pacientes (64,2 anos) mostrou-se em conformidade com a literatura, que referencia a idade média de ocorrência da doença aos 61 anos, visto que grande parte dos casos acontecem no período pós-menopausa (SEER – NCI, 2010).

A maioria (56%) das mulheres eram brancas, seguidas das pardas e negras. Essa distribuição segue o descrito na literatura mundial onde, nos EUA, a incidência é maior na raça branca quando comparada às mulheres da raça negra, às hispânicas ou asiáticas, porém a mortalidade é maior nas negras do que nas brancas (7,4/100.000 e 4,0/100.000, respectivamente) (JEMAL *et al.*, 2009).

De todas as mulheres incluídas no estudo, 76,1% tinha alguma comorbidade, sendo a mais frequente a HAS, seguida da associação da HAS com DM. Os estudos mostram que muitas pacientes com câncer de endométrio sofrem de comorbidades relacionadas à obesidade, como DM do tipo II, HAS, doença cardiovascular (DCV), osteoartrite e doença pulmonar (VON GRUENIGEN *et al.*, 2006; CHIA *et al.*, 2007). A presença destas comorbidades eleva o risco de morte; e sobreviventes do câncer de endométrio com obesidade

associada ao DM apresentam expectativa de vida reduzida quando comparada às mulheres não obesas e não diabéticas (KAAKS, LUKANOVA, KURZER, 2002).

Quando analisadas as características anátomo-patológicas do tumor, observa-se que 85% das mulheres apresentava tipo histológico adenocarcinoma, e 14,9% sarcoma. Estes dados diferem do descrito na literatura para cânceres de endométrio, uma vez que os sarcomas são neoplasias pouco frequentes e representam 3 a 7% dos tumores malignos do corpo uterino (D'ÂNGELO, PRAT, 2010). Em geral, são tumores agressivos, recidivantes, e com maior chance de metástase (SCHUNEMANN *et al.*, 2012). O prognóstico do carcinosarcoma, por exemplo, é usualmente pior quando comparado ao carcinoma endometrial de grau III; e o adenossarcoma geralmente apresenta prognóstico favorável, exceto nos casos de tumores com invasão miometrial (D'ANGELO, PRAT, 2010).

Além disso, dentre os adenocarcinomas, encontrou-se frequência de 53% para o subtipo histológico endometrióide e 47% para os não-endometrióides, resultado que também difere dos relatos na literatura. BESSA (2014) estudou 1.132 mulheres com o diagnóstico de adenocarcinoma de endométrio, matriculadas no Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, tratadas no período de 2000 a 2011, e encontrou frequência de 87,5% do subtipo endometrióide e 11,2% do não-endometrióide. A literatura descreve o subtipo endometrióide sendo o mais frequente (cerca de 80% dos casos) e associado a um bom prognóstico, a estádios mais precoces da doença ao diagnóstico e a um baixo grau de diferenciação; já os não-endometrióides constituem o grupo menos frequente (15 a 20% dos casos) e estão associados a um pior prognóstico e estadiamento avançado (KELSEY, 1982; THOMA, 1984). A elevada frequência de tumores em estágio avançado encontrada neste estudo pode ser explicada pela alta frequência de sarcomas e de adenocarcinoma do tipo II.

A diferença nos resultados encontrados em relação ao que se espera segundo a literatura deve-se ao fato de o estudo ter incluído apenas mulheres que tinham exame de TC prévio ao tratamento. A TC não é exame realizado de rotina para todas as pacientes que matriculam com câncer de endométrio, e tem sido mais utilizada para avaliação da profundidade da invasão miometrial e do estado dos linfonodos (INCA, 2008). Ressalta-se que, apesar dos dados diferirem da literatura, a maior frequência de mulheres com subtipo histológico não-endometrióide e de estadiamento avançado facilitou a avaliação da associação entre o diagnóstico de sarcopenia de acordo com diferentes tipos histológicos e estádios do câncer.

A sarcopenia foi significativamente mais frequente entre as pacientes com tipo histológico sarcoma e estadiamento avançado (E III e IV). O fato de o sarcoma ser um tumor

mais agressivo e com maior chance de recidiva pode influenciar negativamente o EN. A inflamação sistêmica, que piora de acordo com o avanço da doença, manifesta-se através do aumento da proteína C reativa (PCR), da insulina e da redução na ingestão calórica, e pode ser uma outra explicação plausível para o agravo no EN, uma vez que influencia o processo de perda de massa corporal e, sobretudo, a perda de MM (FOULADIUN *et al.*, 2005).

RODRIGUES *et al.* (2014), avaliando o EN de mulheres com câncer ginecológico através da ASG-PPP, já haviam identificado diferença estatisticamente significativa entre o estadiamento do câncer e EN, com as pacientes em estágio avançado apresentando maior frequência de risco nutricional ou desnutrição grave.

De acordo com o IMC, 73,7% das mulheres tinha excesso de peso, percentual este já esperado, uma vez que a obesidade é um fator de risco convincente para o desenvolvimento do câncer de endométrio (IARC, 2013). A literatura relata prevalências entre 70 a 90% de excesso de peso entre as mulheres com câncer de endométrio do tipo endometrióide (VON GRUENIGEN *et al.*, 2005).

A relação entre obesidade e comorbidades como as DCV e diabetes já está bem estabelecida, porém a relação da obesidade com câncer estabeleceu-se mais recentemente. O câncer de endométrio foi o primeiro a ser associado ao fator de risco obesidade (CALLE, KAAKS, 2004) e, desde 2013, o IARC aponta a obesidade como fator de risco convincente para este câncer, tanto em mulheres no período pré como no pós-menopausa (IARC, 2013). Estima-se que a obesidade aumenta o risco do desenvolvimento do câncer de endométrio em 4,5 vezes, e acredita-se que, tanto quanto o fumo, contribui para a morte por câncer (FLEGAL *et al.*, 2002; SCHOUTEN, GOLDBOHN, VAN DEN BRANDT, 2004).

A elevada proporção de sarcopenia entre as pacientes com excesso de peso encontrada no presente estudo chama a atenção. Ao avaliar as características dos componentes da composição corporal com o EN determinado pelo IMC, foi encontrada uma correlação positiva forte entre IMC e o iMG; bem como correlação moderada entre o iMLG e iME.

O IMC possui boa correlação com outras ferramentas antropométricas de acúmulo de gordura, como CC, e alguns estudos encontram, ainda, boa correlação entre IMC e percentual de gordura avaliada por DEXA e BIA (KRACHLER *et al.*, 2013). No entanto, há a limitação na identificação de MLG e na diferenciação entre os componentes muscular e adiposo (ROUBENOFF, 1995), uma vez que as medidas antropométricas são incapazes de distinguir músculo de gordura, gordura abdominal e total ou gordura visceral da subcutânea (IARC, 2013).

De fato, a literatura tem sugerido que o IMC e a massa corporal, quando utilizados isoladamente, falham na identificação da desnutrição em mulheres com câncer ginecológico (LAKY *et al.*, 2008). Isso ocorre porque a perda de MM associada ao ganho de tecido adiposo pode não ser detectada por alterações no IMC (PRADO *et al.*, 2008).

Na visão convencional, a caquexia do câncer é identificada naquele paciente visivelmente emagrecido ou com história de perda de massa corporal recente, sendo facilmente associada a mau prognóstico; porém, deve-se ter atenção àquela população que oculta a depleção de MM independente do EN (MARTIL *et al.*, 2013). Esse cenário é cada vez mais comum, visto que a obesidade está relacionada a maior risco de diversos tipos de câncer, sendo cada vez mais frequente a chegada de pacientes obesos ao diagnóstico (RENEHAN, ZWAHLEN, EGGER, 2015). Assim, a triagem nutricional do paciente oncológico feita ao diagnóstico com instrumentos que não considerem apenas o EN fornecido pelo IMC é importante para definir intervenção nutricional precoce.

O presente estudo propôs, ainda, a determinação da proporção de infiltração de gordura intramuscular, aqui denominada mioesteatose, representando o conteúdo de músculo esquelético de baixa qualidade. O acúmulo de triglicerídeos dentro de células e órgãos que normalmente contêm pequenas quantidades de gordura (como o fígado, pâncreas, músculo esquelético e cardíaco) é definida como um acúmulo de gordura ectópica e considerado um fenômeno patológico. A mioesteatose tem sido associada à presença de diabetes e obesidade (GOODPASTER *et al.*, 2000; LEE *et al.*, 2005), redução da atividade muscular (TAAFFE *et al.*, 2009), miosite e câncer (MURPHY *et al.*, 2011). O interesse na identificação do acúmulo de gordura muscular tem aumentado devido à sua relação com a resistência insulínica, piora da função física e mais recentemente, com a sobrevida (AUBREY *et al.*, 2014).

A mioesteatose pode ser identificada através de biópsia muscular – método invasivo, ou exames de imagens, incluindo a TC. AUBREY *et al.* (2014) sugere a utilização da faixa de densidade muscular de -29 a + 29 HU para tal identificação, uma vez que a faixa discriminatória mais aceita para tecido adiposo é a de -190 a -30 HU, e que a atenuação muscular considerada normal varia de +30 a +150 HU, segundo a maioria dos autores (MITSIOPOULOS *et al.*, 1998). Apesar de haver controvérsias sobre qual seria a faixa mais adequada para caracterização muscular esquelética, alguns autores não consideram a faixa de -29 a +29 como faixa de atenuação muscular. No entanto, a omissão desta faixa implica em considerar que tecidos dentro da mesma não seriam nem gordura e nem músculo, o que, para alguns indivíduos, representaria em omitir uma proporção significativa do conteúdo muscular avaliado transversalmente em imagens de TC ou RM. Assim, alguns autores consideram a

faixa que vai de 0 to +29 HU (DERIAZ *et al.*, 2001; LEE *et al.*, 2005), enquanto outros incluem a faixa de 29 to +30 HU (GOODPASTER *et al.*, 2000b). Enquanto a constituição exata dos tecidos de acordo com estas faixas ainda não é determinada, recomenda-se utilizar a faixa de -29 a + 29 HU para atenuação muscular (AM) (AUBREY *et al.*, 2014).

A avaliação da mioesteatose foi realizada através de algumas ferramentas idealizadas especificamente para o presente estudo, como a razão MIO/iME e o iME-MIO, utilizando a faixa de densidade em HU proposta (-29 a 29 HU).

A relação entre desfechos clínicos e mioesteatose em oncologia ainda é escassa na literatura. Algumas publicações nessa mesma temática sugerem que a baixa AM, ou seja, uma média de densidade do tecido mais baixa está relacionada com piores desfechos, no entanto, os referidos trabalhos não quantificaram o volume de tecido muscular de baixa densidade (ZOICO *et al.*, 2013; MALIETZIS *et al.*, 2016), sendo o presente estudo pioneiro nesta forma de avaliação. FUJIWARA *et al.* (2015), com objetivo de avaliar se diferenças na composição corporal eram determinantes para o prognóstico de pacientes com carcinoma hepatocelular, encontraram que tanto o iME e a AM foram fatores preditores de mortalidade.

Pela ausência de estudos que utilizassem a faixa de densidade indicada para caracterização de infiltração de gordura no tecido muscular, optou-se por utilizar a mediana da nossa população como ponto de corte para classificação dos indivíduos de acordo com os parâmetros criados.

As mulheres sem sarcopenia apresentaram média da razão MIO/iME significativamente menor quando comparadas àquelas com sarcopenia. Neste caso, quando a razão é menor que 1, menor quantidade de músculo infiltrado por gordura. Das mulheres que apresentaram pior qualidade de músculo esquelético ($\text{MIO/iME} \geq \text{P50}$), 50% eram obesas segundo o IMC; e 33,9% apresentaram sarcopenia segundo o iME.

Destacando a relação da MIO com a adiposidade, ZOICO *et al.* (2013), avaliando a composição corporal por TC e a mioesteatose por biópsia, em 16 homens saudáveis, encontraram que o grau da mioesteatose foi associado com: o aumento da adiposidade, distribuição da gordura visceral, piora do perfil metabólico, além da relação com o aumento da leptina circulante e resistência insulínica.

A mioesteatose e a miofibrose são associadas à má qualidade muscular e aumento do risco de sarcopenia em indivíduos saudáveis (ZOICO *et al.*, 2013). Sabe-se que a MIO aumenta com a idade e adiposidade e é fortemente relacionada a anormalidades metabólicas, perda de força, piora de performance, incapacidade funcional, desfavorecendo assim a evolução clínica do paciente (GALLAGHER *et al.*, 2005; GOODPASTER *et al.*, 2001;

PETERSEN *et al.*, 2003; VISSER *et al.*, 2005). Além disso, quantidade de ME não é sinônimo de qualidade. BARBAT-ARTIGAS *et al.* (2013) encontraram que a qualidade do músculo foi inversamente associada com a massa muscular e, independente do índice de músculo apendicular, indivíduos com uma melhor qualidade do músculo, usualmente, apresentaram menor risco de piora da capacidade funcional.

Estudos epidemiológicos já indicam a depleção de MM como um marcador confiável de mau prognóstico em doenças crônicas. A sarcopenia pode ser considerada uma das principais causas de desfecho negativo relacionada a má nutrição, incluindo a perda de autonomia e impacto na qualidade de vida dos pacientes (BIOLO *et al.*, 2014).

No presente estudo, a sarcopenia apresentou-se como um fator de mau prognóstico, associando-se significativamente com os seguintes desfechos: intercorrências cirúrgicas, encaminhamento aos cuidados paliativos, óbito em 30 e 365 dias.

O diagnóstico de sarcopenia determinou chance 2,59 vezes maior de ocorrência de intercorrência cirúrgica, tendo sido a única variável no modelo final da regressão logística multivariada, após ajuste para fatores confundidores. Um total de 66,7% das mulheres com sarcopenia evoluíram com algum tipo de intercorrência cirúrgica.

Diferentes estudos já apontam a sarcopenia como fator de risco para ocorrência de infecção pós-operatória (LIEFFERS *et al.*, 2012; BARACOS, KAZEMI-BAJESTANI, 2013; SHARMA *et al.*, 2015; REISINGER *et al.*, 2015). Essa especulação baseia-se na relação entre a depleção de MM e sua consequente incapacidade de resposta apropriada a qualquer tipo de estresse, incluindo as infecções (LECKER *et al.*, 2004; BARACOS, KAZEMI-BAJESTANI, 2013).

Quando a sarcopenia está associada à idade avançada (superior a 65 anos), o risco de infecção pós operatória pode ser ainda maior, como relatado no estudo de LIEFFERS *et al.* (2012), que observou OR de 4,6. Apesar destes resultados, no nosso grupo a idade não foi fator preditor de intercorrências cirúrgicas.

Estudo publicado recentemente, com objetivo de avaliar o impacto da sarcopenia nas complicações cirúrgicas em mulheres com câncer de endométrio, concluiu que esta condição determinou impacto negativo apenas na sobrevida livre de doença. Os autores não identificaram impacto nas complicações cirúrgicas e na sobrevida global (KUROKI *et al.*, 2015). Já TAMANDL *et al.* (2015) estudando pacientes submetidos a ressecção esofagiana, encontrou prevalência de sarcopenia em 65% dos pacientes e este diagnóstico influenciou de forma negativa os desfechos clínicos a longo prazo pós-cirurgia, incluindo a mortalidade.

A obesidade parece aumentar o risco de complicações no período pós-operatório (VON GRUENIGEN *et al.*, 2005). MAHDI *et al.* (2015) avaliando o EN através do IMC de 3947 mulheres que foram submetidas à cirurgia para tratamento do câncer de endométrio, encontraram que as mulheres com obesidade grau III desenvolveram mais complicações pós operatórias, incluindo as infecciosas. Foi observado, ainda, que o tempo de cirurgia foi significativamente maior nos indivíduos com obesidade, quando comparado aos eutróficos; já o risco da necessidade de transfusão sanguínea perioperatória foi maior nos indivíduos com massa corporal normal, quando comparados aos obesos. No entanto, outros fatores foram preditores independentes de complicações, incluindo a presença de ascite, a complexidade da cirurgia, comorbidades neurológicas, perda de massa, transfusão sanguínea perioperatória, classificação do ASA, duração da cirurgia (acima de 3 horas), anemia perioperatória e leucocitose. Cabe salientar, porém, que o EN no estudo de MAHDI foi determinado exclusivamente pelo IMC, o que pode ter contribuído para as diferenças nos resultados em relação aos do presente estudo, em que o EP+S foi único preditor independente de complicação cirúrgica (OR 5,11).

Evidências indicam que quando a obesidade e o comprometimento muscular coexistem, eles agem sinergicamente aumentando o risco de desfechos negativos (DOMINGUEZ, 2007). A associação entre obesidade e sarcopenia em idosos é significativamente associada à piora da performance, capacidade aeróbia, força, equilíbrio e velocidade da caminhada (VILLAREAL *et al.*, 2004). A piora da capacidade física é esperada para estes pacientes, uma vez que não têm força muscular compatível com a massa corporal. No indivíduo hospitalizado, esta associação gera maior risco de complicações (KYLE *et al.*, 2005), e a sarcopenia é também considerada um preditor de infecção hospitalar em idosos (COSQUERIC *et al.*, 2006).

Encontrou-se, ainda, no presente estudo, associação entre má qualidade do músculo, avaliada através da MIO e iME-MIO e intercorrências cirúrgicas, o que pode ser explicado pela forte relação entre qualidade do ME e anormalidades metabólicas, perda de força, piora de performance, incapacidade funcional, desfavorecendo assim a evolução clínica do paciente (GALLAGHER *et al.*, 2005; GOODPASTER *et al.*, 2001; PETERSEN *et al.*, 2003; VISSER *et al.*, 2005).

No nosso grupo, a mortalidade em 30 dias foi de 9,1%. Estudo realizado com pacientes com câncer de endométrio, encontrou mortalidade em 30 dias de 0,7% (MAHDI *et al.*, 2015). Essa diferença pode ser explicada pela característica diferenciada quanto ao tipo e subtipo histológico - frequência elevada de sarcoma e de adenocarcinoma não-endometrióide

da nossa população, e pelo INCA ser uma instituição de referência no Brasil, podendo influenciar na gravidade dos pacientes tratados.

Tanto a sarcopenia quanto o EP+S foram associados à mortalidade em 30 dias no presente estudo. Apenas um outro trabalho avaliou o impacto da sarcopenia, através da TC, na mortalidade em 30 dias de pacientes com câncer submetidos à cirurgia oncológica (REISINGER *et al.*, 2015), onde foi encontrada prevalência de 8,8% de mortalidade em 30 dias nos indivíduos com sarcopenia, além da associação independente da sarcopenia com a mortalidade em 30 dias (OR = 43.3; P = 0.007), corroborando os resultados do presente estudo.

Já no estudo de MAHDI *et al.* (2015), após ajuste dos fatores confundidores, concluiu-se que a obesidade avaliada por IMC não foi preditor independente para morbidade e mortalidade em 30 dias em pacientes com câncer de endométrio submetidas a cirurgia oncológica. BOUWMAN *et al.* (2015) também concluíram que a presença da obesidade nas mulheres com câncer de endométrio, não impactou na mortalidade em 30 dias. No entanto, nestes dois estudos, a prevalência de sarcopenia não foi avaliada, o que impede a comparação dos resultados com os do presente estudo.

Uma vez que excesso de peso parece depender da sarcopenia na determinação de desfechos desfavoráveis, ressalta-se a importância da avaliação conjunta destas duas condições na predição destas complicações. No entanto, devido à pequena proporção de indivíduos com este perfil no presente estudo, apesar de ter sido encontrada associação com os diferentes desfechos estudados, ainda faz-se necessário mais estudos, com tamanho amostral maior para confirmar esta associação, possibilitando, assim, o controle para variáveis confundidoras.

PICHARD *et al.* (2004) desenvolveram o primeiro estudo que mostrou associação significativa entre MLG e duração da internação hospitalar. Os autores avaliaram 995 indivíduos, de ambos os sexos, através da BIA, e encontraram que a prevalência da baixa quantidade de MLG aumenta progressivamente, conforme o aumento do tempo de internação hospitalar ($p < 0,001$), concluindo que a baixa quantidade de MLG é fator de risco para o aumento da duração da internação.

Esta mesma tendência se repetiu no presente trabalho, onde o diagnóstico de sarcopenia associou-se com a duração da internação hospitalar. Outros estudos também já identificam maior duração da internação hospitalar nos indivíduos sarcopênicos, e uma possível explicação seria a maior ocorrência de infecções bacterianas (MONTANO-LOZA *et al.*, 2014).

Também já foi descrita a relação entre duração da internação e conteúdo de MG. TORRES *et al.* (2013) ao avaliar a composição corporal através de TC em mulheres com câncer de ovário, perceberam que pacientes com quantidade reduzida de gordura (subcutânea e muscular) permaneceram internadas por mais tempo (18 versus 8 dias, $p=0,02$). Os autores consideraram o EN avaliado através da TC um importante e mais forte fator preditor de internação hospitalar prolongada. Já KYLE *et al.* (2005) mostrou que tanto a depleção de MM quanto o excesso de MG estão negativamente associados à duração da internação. No entanto, este trabalho foi desenvolvido com homens e mulheres elegíveis a qualquer tipo de cirurgia não oncológica, e a composição corporal foi avaliada através da BIA.

Os achados deste trabalho que relacionaram presença de sarcopenia com o aumento da incidência de toxicidade ao tratamento quimioterápico mostraram-se inconsistentes com o descrito na literatura. No entanto, o número reduzido de pacientes em QT inviabilizou a análise estatística adequada. São encontrados na literatura cerca de 14 estudos mostrando essa relação (KAZEMI-BAJESTANIA *et al.*, 2015). Esta associação pode ser explicada por uma farmacocinética e *clerance* da droga alterados em indivíduos com sarcopenia (PRADO *et al.*, 2011).

A toxicidade e efeitos colaterais relacionados à QT são mais prevalentes em pacientes com depleção de MM (PRADO *et al.*, 2009; MUSCARITOLI *et al.*, 2013), além disso, a MM mostra-se melhor preditor de toxicidade melhor que ASC (PRADO *et al.*, 2009).

A análise de sobrevida em um ano da população geral revelou alguns fatores prognósticos independentes para um maior risco de óbito nestas pacientes: o tipo histológico sarcoma, estadiamento avançado (III e IV), presença de HAS + DM, e diagnóstico de sarcopenia. O $iMG \geq 13$ kg foi um fator protetor de sobrevida em um ano. Estes dois últimos fatores ainda não haviam sido analisados em trabalhos anteriores em população semelhante, mostrando a importância da inclusão de componentes da composição corporal na avaliação prognóstica deste grupo.

Das mulheres avaliadas, 69 evoluíram ao óbito em 1 ano, sendo 55,1% destas diagnosticadas com sarcopenia. A sobrevida média no grupo com sarcopenia foi de 209,3 dias, significativamente menor quando comparado aos indivíduos sem sarcopenia; já o EN através do IMC não apresentou relação com a mortalidade.

Já está bem descrito na literatura a relação da sarcopenia com a piora da sobrevida em diferentes situações. A sarcopenia é um forte fator preditor de sobrevida independente da idade, sexo, estágio e sítio da doença e PS (HARRELL *et al.*, 1982).

FUKUSHIMA *et al.* (2015) observou que 57% dos pacientes com carcinoma renal metastático morreu (sobrevida média de 27 meses), sendo a sarcopenia um preditor independente de sobrevida (HR 2.58, $P = 0.015$), juntamente com realização de nefrectomia prévia, número de metástases, valor de calcio corrigido e lactato desidrogenase.

Apesar da população do presente estudo ser atípica em relação ao que se espera para câncer de endométrio, com elevada proporção do tipo histológico sarcoma e subtipo histológico não-endometrióide, que de forma independente determinam estadiamento avançado e pior prognóstico, a associação entre sarcopenia e mortalidade em um ano foi mantida mesmo quando separou-se o grupo por estadiamento, tipo e subtipo histológico, grau de diferenciação e presença de HAS + DM.

Quando realizada a regressão de COX para definição das variáveis preditoras de mortalidade entre as mulheres do subtipo histológico endometrióide, o modelo final foi composto pelas variáveis presença de HAS+DM e sarcopenia. A presença das comorbidades já foi relatada como fator preditor independente de mortalidade no câncer de endométrio em outros estudos (KAAKS, LUKANOVA, KURZER, 2002).

TORRES *et al.* (2013) avaliou retrospectivamente mulheres com câncer de ovário em estágio avançado, encontrou sobrevida em 1 ano de 84,1% e 24,1% em 5 anos. A idade avançada, estágio IV e gordura subcutânea e muscular menor que 77,21 cm² foram as variáveis independentes relacionadas a piora da sobrevida.

O grupo com subtipo histológico não-endometrióide não apresentou nenhuma variável preditora independente de mortalidade. Em estudo com população similar, as pacientes com histologia não endometrióide apresentaram um risco de morrer por câncer de endométrio de 1,6 (IC95% 1,1–2,4) em relação às mulheres com histologia endometrióide e, aquelas com alto grau de diferenciação celular tiveram um risco de 3,3 (IC95% 1,9–5,8) em relação a mulheres que apresentaram baixo grau de diferenciação celular ($p < 0,05$) (BITTENCOURT, MONTEIRO, ALVES, 2012).

Vale ressaltar que apesar de para o tipo histológico sarcoma não ter sido encontrada diferença significativa na mediana de sobrevida entre os grupos com ou sem sarcopenia, quando comparou-se a mortalidade em um ano neste grupo considerando a variável mioesteatose, mulheres com diagnóstico de sarcoma e com maior quantidade de músculo de boa qualidade (iME-MIO > P50) apresentaram sobrevida significativamente maior àquelas mulheres com iME-MIO < P50.

Sessenta e quatro por cento das mulheres com EP+S morreu em 1 ano. A obesidade sarcopênica possui forte associação com a piora da sobrevida quando comparado a indivíduos obesos com iME adequado (HARRELL *et al.*, 1982; SHEN *et al.*, 2004).

Recente metanálise avaliando o impacto da sarcopenia na mortalidade em pacientes com câncer de tumores sólidos concluiu que a sarcopenia está associada a piora da sobrevida global. A influência do iME na sobrevida foi observada em diferentes tipos de tumor e estádios da doença (SHACHAR *et al.*, 2016).

Este estudo possui limitações: o desenho retrospectivo limitou alguns aspectos na coleta de dados, uma vez que não é possível prever se as informações foram registradas de forma completa. Assim, informações ausentes quanto à toxicidade ao tratamento quimioterápico e às intercorrências cirúrgicas foram consideradas como não ocorrência do evento. Além disso, a inclusão exclusiva de mulheres com TC antes do tratamento oncológico determinou uma população atípica das mulheres com câncer de endométrio atendidas na instituição, com estadiamento mais avançado e maior frequência de tipo histológico sarcoma, determinando vieses de seleção. A inclusão de novas pacientes no banco de dados possibilitará, futuramente, a análise estratificada mais adequada entre os diferentes tipos e subtipos histológicos deste câncer.

A avaliação do iME associado à força e performance muscular, estas outras variáveis, também têm se mostrado bons fatores prognósticos em oncologia (MANINI, CLARK, 2011), o que deverá ser confirmado em estudos prospectivos, visto que no presente estudo não foi possível a avaliação de todos estes parâmetros.

Avaliou-se a sobrevida em um ano, necessitando ampliar o acompanhamento para confirmação do impacto da sarcopenia na sobrevida global específica por câncer destas mulheres. Por fim, o ponto de corte utilizado para classificação de sarcopenia específica em 5 anos, apesar de ser amplamente utilizado em oncologia, foi baseado em parâmetro estabelecido para indivíduos norte-americanos saudáveis e não separou adultos de idosos, permanecendo a necessidade de adequação do mesmo para indivíduos com câncer, distribuídos nas diferentes faixas etárias.

7 CONCLUSÃO

- Foi encontrada associação entre presença de sarcopenia e características do tumor, como tipo histológico sarcoma e estadiamento avançado.
- Há elevada proporção de sarcopenia entre as pacientes com excesso de peso, e tanto a obesidade quanto a sarcopenia associam-se à baixa qualidade muscular esquelética, que ainda precisa ser melhor investigada.
- A sarcopenia e a associação do excesso de peso e sarcopenia foram os únicos preditores independentes de intercorrências cirúrgicas na população. A mioesteatose também associou-se à presença deste desfecho.
- Não foram encontrados resultados positivos entre a presença de sarcopenia e toxicidade ao tratamento quimioterápico. Para avaliar esta relação, faz-se necessário aumentar o tamanho da população que realiza quimioterapia adjuvante.
- Tanto a sarcopenia quanto o EP+S foram associados à mortalidade em 30 dias.
- A sarcopenia apresentou-se como um fator de mau prognóstico, associando-se significativamente com os seguintes desfechos: intercorrências cirúrgicas, encaminhamento aos cuidados paliativos, óbito em 30 e 365 dias.

8 RECOMENDAÇÕES

- Ampliar a coleta de dados das mulheres triadas na instituição, com o intuito de aumentar o tamanho amostral, o que possibilitará melhores análises estatísticas.
- Aumentar o tempo de acompanhamento das mulheres, sendo assim possível a avaliação da sobrevida global específica por câncer em 5 anos e associações com os parâmetros de composição corporal.
- A sarcopenia é um fator prognóstico independente em pacientes com câncer de endométrio e deve ser avaliada, sempre que possível para possibilitar a intervenção nutricional precoce.
- Estudos de intervenção nutricional, com possíveis compostos que auxiliam a manutenção ou ganho de MM, como o ômega 3 e os aminoácidos de cadeia ramificada, devem ser realizados, a fim de comprovar seus benefícios e contribuir para as recomendações nutricionais.

9 REFERÊNCIAS

ANTOUN S, BARACOS VE, BIRDSSELL L *et al.* *Low body mass index and sarcopenia associated with dose-limiting toxicity of sorafenib in patients with renal cell carcinoma.* Annals of oncology, 2010.

ANTOUN S, LANOY E, IACOVELLI R *et al.* *Skeletal muscle density predicts prognosis in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with targeted therapies.* Cancer, 119(18), 3377-3384, 2013.

AQUINO RDC, PHILIPPI ST. *Development and evaluation of nutritional screening tools.* Revista brasileira de enfermagem, 65(4), 607-613, 2012.

AREM H, IRWIN ML. *Obesity and endometrial cancer survival: a systematic review.* International journal of obesity, 37(5), 634-639, 2013.

AUBREY N, ESFANDIARI V, BARACOS E *et al.* *Measurement of skeletal muscle radiation attenuation and basis of its biological variation.* Acta Physiol, 210, 489–497, 2014.

BARACOS V, KAZEMI-BAJESTANI SM. *Clinical outcomes related to muscle mass in humans with cancer and catabolic illnesses.* Int J Biochem Cell Biol; 45:2302–8, 2013.

BARACOS VE, REIMAN T, MOURTZAKIS M *et al.* *Body composition in patients with non-small cell lung cancer: a contemporary view of cancer cachexia with the use of computed tomography image analysis.* Am J Clin Nutr;91(suppl):1133S-7S, 2010.

BARBAT-ARTIGAS S, ROLLAND Y, VELLAS B *et al.* *Muscle quantity is not synonymous with muscle quality.* Journal of the American Medical Directors Association, 14(11), 852-e1, 2013.

BARBOSA-SILVA MC; BARROS A. *Indications and limitations of the use of subjective global assessment in clinical practice: an update.* Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care, 9(3), 263-269, 2006.

BARBOSA-SILVA MC; BARROS AJ; LARSSON E. *Phase angle reference values for Brazilian population.* Int J Body Compos Res, 6(2), 67-68, 2008.

BAUMGARTNER RN, WAYNE SJ, WATERS DL *et al.* *Sarcopenic obesity predicts instrumental activities of daily living disability in the elderly.* Obes Res.12(12):1995-2004, 2004.

BESSA, C.B.P. *Mecanismos Moleculares Envolvidos na Progressão e Recidiva do Câncer de Endométrio.* 2014. Tese (Doutorado) - Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, 2014.

BITTENCOURT LMP, MONTEIRO GTR, ALVES LC. *Fatores associados à sobrevida de câncer de endométrio em hospital especializado: Brasil (1999–2005).* Cad. saúde colet., v. 20, n. 3, 2012.

BOKHMAN, JV. *Two pathogenetic types of endometrial carcinoma*. Gynecologic Oncology, 15(1),10-17, 1983.

BORONOW RC, MORROW CP, CREASMAN WT *et al*. *Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study*. Obstet Gynecol,63:825-32,1984.

BOUWMAN F, SMITS A, LOPES A *et al*. *The impact of BMI on surgical complications and outcomes in endometrial cancer surgery—An institutional study and systematic review of the literature*. Gynecologic Oncology, 139(2), 369-376, 2015.

CAIRO AA; FONSECA R; SIMÕES R. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia Sociedade Brasileira de Cancerologia, *Carcinoma Endometrial: Tratamento:Projeto Diretrizes*. Rev Assoc Med Bras,58(3):281-286, 2012.

CALLE E, KAAKS R. *Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms*. Nature Reviews Cancer, v. 4, n. 8, p. 579-591, 2004.

CARLSON MJ, THIEL KW, YANG S *et al*. *Catch it before it kills: progesterone, obesity, and the prevention of endometrial cancer*. Discov Med,14:215-22, 2012.

CHIA VM, NEWCOMB PA, TRENTAM-DIETZ A *et al*. *Obesity, diabetes, and other factors in relation to survival after endometrial cancer diagnosis*. Int J Gynecol Cancer;17:441–6, 2007.

COLOMBO N, PRETI E, LANDONI F *et al.* *Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of oncology, v. 22, n. suppl 6, p. vi35-vi39, 2011.

COSQUÉRIC G, SEBAG A, DUCOLOMBIER C *et al.* *Sarcopenia is predictive of nosocomial infection in care of the elderly*. British journal of nutrition, 96(05), 895-901, 2006.

COUSIN S, HOLLEBECQUE A, KOSCIELNY S *et al.* *Low skeletal muscle is associated with toxicity in patients included in phase I trials*. Invest New Drugs,32:382–387, 2014.

CREIGHTON CJ, CASA A, LAZARD Z *et al.* *Insulin-like growth factor-I activates gene transcription programs strongly associated with poor breast cancer prognosis*. J Clin Oncol,26:4078-85, 2008.

D'ÂNGELO E, PRAT J. *Uterine sarcomas: A review*. Gynecol Oncol,116(1):131-9, 2010.

D'ANGELO E, PRAT J. *Uterine sarcomas: a review*. Gynecologic oncology, 116 (1), 131-139, 2010.

DETSKY AS, MCLAUGHLIN JR, BAKER JP *et al.* *What is subjective global assessment of nutritional status?* JPEN J Parenter Enteral Nutr,11: 8-13, 1987.

DOMINGUEZ LJ, BARBAGALLO M. *The cardiometabolic syndrome and sarcopenic obesity in older persons*. J Cardiometab Syndr; 2:183–189, 2007.

DUBOIS D, DUBOIS EF. *A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known.* Arch. Intern. Med. 17:862, 1916.

DUERKSEN DR. *Teaching medical students the subjective global assessment.* Nutrition, 18(4), 313-315, 2002.

DUONG LM, WILSON RJ, AJANI UA, *et al.* *Trends in endometrial cancer incidence rates in the United States, 1999-2006.* J Womens Health (Larchmt), 20:1157-1163, 2011.

EARTHMAN CP. *Body Composition Tools for Assessment of Adult Malnutrition at the Bedside A Tutorial on Research Considerations and Clinical Applications.* Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 39(7), 787-822, 2015.

ELIA PP, FOGAÇA HS, BARROS RG *et al.* *Análise descritiva dos perfis social, clínico, laboratorial e antropométrico de pacientes com doenças inflamatórias intestinais, internados no hospital universitário Clementino Fraga Filho, Rio de Janeiro.* Arq. Gastroenterol. Rio de Janeiro, 44 (4), 332-339, out/dez, 2007.

ELLEGÅRD LH, AHLÉN M, KÖRNER U *et al.* *Bioelectric impedance spectroscopy underestimates fat-free mass compared to dual energy X-ray absorptiometry in incurable cancer patients.* Eur J Clin Nutr, 63: 794-801, 2009.

EVANS, WJ. *Skeletal muscle loss: cachexia, sarcopenia, and inactivity.* The American journal of clinical nutrition, 91(4), 1123S-1127S, 2010.

FAULDS MH; DAHLMAN-WRIGHT K. *Metabolic diseases and cancer risk*. Curr Opin Oncol,24:58-61, 2012.

FEARON K, STRASSER F, ANKER SD *et al*. *Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus*. Lancet Oncol;12:489–95, 2011.

FLEGAL KM, CARROLL MD, KIT BK *et al*. *Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010*.JAMA, 307:491-497, 2012.

FLEGAL KM, CARROLL MD, OGDEN CL *et al*. *Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2000*. JAMA; 288:1723–7, 2002.

FOULADIUN M, KÖRNER U, BOSAEUS I *et al*. *Body composition and time course changes in regional distribution of fat and lean tissue in unselected cancer patients on palliative care—correlations with food intake, metabolism, exercise capacity, and hormones*. Cancer, v. 103, n. 10, p. 2189-2198, 2005.

FRUMOVITZ M, SINGH DK, MEYERL *et al*. *Predictors of Final Histology in Patients with Endometrial Cancer*. Gynecol Oncol,95(3):463-8, 2004.

FUJIWARA N, NAKAGAWA H, KUDO Y *et al*. *Sarcopenia, intramuscular fat deposition, and visceral adiposity independently predict the outcomes of hepatocellular carcinoma*. Journal of hepatology, 63(1), 131-140, 2015.

FUKUSHIMA H, NAKANISHI Y, KATAOKA M *et al.* *Prognostic significance of sarcopenia in metastatic renal cell carcinoma patients.* The Journal of Urology, 2015.

GAUTRON L; ELMQUIST JK. *Sixteen years and counting: an update on leptin in energy balance.* J Clin Invest,121:2087-93, 2011.

GENTON L, KARSEGARD VL, ZAWADYNSKI S *et al.* *Comparison of body weight and composition measured by two different dual energy X-ray absorptiometry devices three acquisition modes in obese women.* Clinical Nutrition, 25 (3), 428-437, 2006.

GILBERT CA; SLINGERLAND JM. *Cytokines, obesity, and cancer: new insights on mechanisms linking obesity to cancer risk and progression.* Annu Rev Med,64:45-57, 2013.

GLADE MJ. *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: A Global Perspective 2007*American Institute for Cancer Research Washington, D. C ISBN: 978-0-9722522-2-5. Nutrition, v. 24, n. 4, p. 393-398, 2008.

GONZALEZ MC, BORGES LR, SILVEIRA DH *et al.* *Validação da versão em português da avaliação subjetiva global produzida pelo paciente.* Rev Bras Nutr Clin, v. 25, n. 2, p. 102-8, 2010.

GONZALEZ MC, PASTORE CA, ORLANDI SP *et al.* *Obesity paradox in cancer: new insights provided by body composition.* Am J Clin Nutr,99:999–1005, 2014.

GOODPASTER BH, THAETE FL, KELLEY DE. *Thigh adipose tissue distribution is associated with insulin resistance in obesity and in type II diabetes mellitus.* Am J Clin Nutr 71, 885–892, 2000a.

GOODPASTER BH, THAETE FL, KELLEY DE. *Composition of skeletal muscle evaluated with computed tomography.* Ann N Y Acad Sci 904, 18–24, 2000b.

GOODPASTER BH, CARLSON CL, VISSER M *et al.* *Attenuation of skeletal muscle and strength in the elderly: the health. ABC study.* J Appl Phys 90, 2157–2165, 2001.

GOTTSCHAU M, KJAER SK, JENSEN A *et al.* *Risk of cancer among women with polycystic ovary syndrome: a Danish cohort study.* Gynecol Oncol,136:99-103, 2015.

GRIGGS JJ, MANGU PB, ANDERSON H *et al.* *Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline.* J Clin Oncol 30(13):1553–1561, 2012.

GU W; CHEN C; ZHAO KN. *Obesity-associated endometrial and cervical cancers.* Front Biosci,5:109-18, 2013.

HACKER NF; FRIEDLANDER M. *Uterine Cancer.* Gynecologic Oncology, Berek & Hacker's, 5. Ed. Philadelphia (USA): Lippincott Williams, 396-442, 2010.

HAMADA Y, KAWAI H, ODA KY *et al.* *Higgs inflation from Standard Model criticality*. Physical Review D, 91(5), 053008, 2015.

HARRELL FE, CALIFF RM, PRYOR DB *et al.* *Evaluating the yield of medical tests*. JAMA, 247: 2543, 1982.

HÉBUTERNE X, LEMARIÉ E, MICHALLET M *et al.* *Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer*. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 38(2):196-204, 2014.

IBGE, *Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: Antropometria e Estudo Nutricional de crianças, Adolescentes e Adultos no Brasil*. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), 2010.

INCA, Incidência de Câncer no Brasil, *Estimativa 2012*. Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2012.

INCA, Incidência de Câncer no Brasil, *Estimativa 2016*. Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2016.

International Agency for Research on Câncer-IARC. Lyon (France): WHO; 2008 [cited 2012 Aug 20]. Available from: <http://globocan.iarc.fr/>

JANISZEWSKI PM, ROSS R. *Physical activity in the treatment of obesity: beyond body weight reduction*. Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism, 32(3), 512-522, 2007.

JEMAL A, SIEGEL R, WARD E. *Cancer Statistics, 2009*. CA Cancer J Clin 59(4):225-49, 2009.

KAAKS R, LUKANOVA A, KURZER MS. *Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a systematic review*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev;11: 1531–43, 2002.

KAZEMI-BAJESTANI SMR, MAZURAK VC, BARACOS V. *Computed tomography-defined muscle and fat wasting are associated with cancer clinical outcomes*. In Seminars in cell & developmental biology. Academic Press, 2015.

KELSEY JL, LIVOLSI VA, HOLFORD TR *et al*. *A case-control study of cancer of the endometrium*. American Journal of Epidemiology,116(2), 333-342, 1982.

KRACHLER B, VÖLGYI E, SAVONEN K *et al*. *BMI and an anthropometry-based estimate of fat mass percentage are both valid discriminators of cardiometabolic risk: a comparison with DXA and bioimpedance*. Journal of obesity, v. 2013, 2013.

KUROKI L, MANGANO M, ALLSWORTH JE *et al*. *Sarcopenia: Preoperative assessment of muscle mass to predict surgical complications and prognosis in patients with endometrial cancer*. Ann Surg Oncol; 22(3): 972–979, 2015.

KYLE UG, GENTON L, KARSEGARD L *et al.* *Single prediction equation for bioelectrical impedance analysis in adults aged 20e94 years.* Nutrition;17:248-53, 2001.

KYLE UG, GENTON L, PICHARD C. *Hospital length of stay and nutritional status.* Curr Opin Nutr Metabol Care. 8(4):397-402, 2005.

KYLE UG, PIRLICH M, LOCHS H *et al.* *Increased length of hospital stay in underweight and overweight patients at hospital admission: a controlled population study.* Clin Nutr;24:133-42, 2005.

LAKY B, JANDA M, BAUER J *et al.* *Malnutrition among gynaecological cancer patients.* European journal of clinical nutrition,61(5),642-646, 2007.

LARSON DM, CONNOR GP, BROSTE SK *et al.* *Prognostic significance of gross myometrial invasion with endometrial cancer.* Obstet Gynecol,88:394-8, 1996.

LECKER SH, JAGOE RT, GILBERT A *et al.* *Multipletypes of skeletal muscle atrophy involve a common program of changes ingene expression.* FASEB J;18:39–51, 2004.

LEE S, KUK JL, DAVIDSON LE *et al.* *Exercise without weight loss is an effective strategy for obesity reduction in obese individuals with and without type II diabetes.* J Appl Phys 99, 1220–1225, 2005.

LIEDTKE S, SCHMIDT ME, VRIELING A *et al.* *Postmenopausal sex hormones in relation to body fat distribution.* Obesity (Silver Spring),20: 1088-95, 2012.

LIEFFERS JR, BATHE OF, FASSBENDER K *et al.* *Sarcopenia is associated with postoperative infection and delayed recovery from colorectal cancer resection surgery.* Br J Cancer ,107(6):931–936, 2012.

MACARDLE, William. *Fisiologia do Exercício - Nutrição, Energia e Desempenho Humano.* 7.ed. Guanabara Koogan, 2011.

MAHDI H, JERNIGAN AM, ALJEBORI Q *et al.* *The impact of obesity on the 30-day morbidity and mortality after surgery for endometrial cancer.* Journal of minimally invasive gynecology,22(1), 94-102, 2015.

MALIETZIS G, JOHNS N, AL-HASSI H *et al.* *Low muscularity and myosteatosis is related to the host systemic inflammatory response in patients undergoing surgery for colorectal cancer.* Annals of surgery, 263(2), 320-325, 2016.

MANINI TM, CLARK BC. *Dynapenia and aging: an update.* The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences, glr010, 2011.

MARTIN L, BIRDSELL L, MACDONALD N *et al.* *Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index.* Journal of clinical oncology, JCO-2012; 45, 2722, 2013.

MITSIPOULOS N, BAUMGARTNER RN, HEYMSFIELD SB *et al.* *Cadaver validation of skeletal muscle measurement by magnetic resonance imaging and computerized tomography.* Journal of applied physiology, 85(1), 115-122, 1998.

MONTANO-LOZA AJ, MEZA-JUNCO J, BARACOS VE *et al.* *Severe muscle depletion predicts postoperative length of stay but is not associated with survival after liver transplantation.* Liver Transplantation, 20(6), 640-648, 2014.

MORLEY JE; ANKER SD; VON HAEHLING S. *Prevalence, incidence, and clinical impact of sarcopenia: facts, numbers, and epidemiology—update 2014.* Journal of cachexia, sarcopenia and muscle,5(4), 253-259, 2014.

MOURTZAKIS M, PRADO CM, LIEFFERS JR *et al.* *A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care.* Appl Physiol Nutr Metab;33:997-1006, 2008.

MURPHY RA, MOURTZAKIS M, CHU QS *et al.* *Nutritional intervention with fish oil provides a benefit over standard of care for weight and skeletal muscle mass in patients with nonsmall cell lung cancer undergoing chemotherapy.* Cancer 117, 1775–1782, 2011.

MUSCARITOLI M, ANKER SD, ARGILES J *et al.* *Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics".* Clin Nutr 29(2):154–159, 2010.

ONO M. *Molecular links between tumor angiogenesis and inflammation: inflammatory stimuli of macrophages and cancer cells as targets for therapeutic strategy.* Cancer Sci,99:1501-6, 2008.

OTTERY FD. *Bidirectional interplay of nutrition and chemotherapy.*183-206, 2000.

OTTERY FD. *Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology.*Nutrition,12(1):15-19, 1996.

PAREKH N; OKADA T; LU-YAO GL. *Obesity, insulin resistance, and cancer prognosis: implications for practice for providing care among cancer survivors.* J Am Diet Assoc,109:1346-1353, 2009.

PAULY L, STEHLE P, VOLKERT PD. *Nutritional situation of elderly nursing home residents.* Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie,40(1), 3-12, 2007.

PICHARD C, KYLE UG, MORABIA A *et al.* *Nutritional assessment: lean body mass depletion at hospital admission is associated with increased length of stay.* Am J Clin Nutr;79:613-8, 2004.

PISCHON T. *Commentary: use of the body mass index to assess the risk of health outcomes: time to say goodbye?* Int J Epidemiol;39: 528–9, 2010.

PRADO CM, BARACOS VE, MCCARGAR LJ *et al.* *Body composition as an independent determinant of 5-fluorouracil-based chemotherapy toxicity.* Clin Cancer Res 13(11):3264–3268, 2007.

PRADO CM, BARACOS VE, MCCARGAR LJ *et al.* *Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment.* Clin Cancer Res 15(8):2920–2926, 2009.

PRADO CM, LIEFFERS JR, MCCARGAR LJ *et al.* *Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study.* Lancet Oncol 9(7):629–635, 2008.

PRADO CM, LIMA IS, BARACOS VE *et al.* *Anexploratory study of body composition as a determinant of epirubicin pharmacokinetics and toxicity.* Cancer Chemother Pharmacol; 67:93–101, 2011.

PRADO CM. *Body composition in chemotherapy: the promising role of CT scans.* Curr.Opin. Clin. Nutr. Metab. Care **16**: 525–533, 2013.

PRADO CMM; HEYMSFIELD SB. *Lean Tissue Imaging A New Era for Nutritional Assessment and Intervention.* Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 38 (8), 940-953, 2014.

RASLAN M, GONZALEZ MC, DIAS MC *et al.* *Aplicabilidade dos métodos de triagem nutricional no paciente hospitalizado.* Rev. Nutr., Campinas, 21(5):553-561, set./out., 2008.

REISINGER KW, VAN VUGT JL, TEGELS JJ *et al.* *Functional compromise reflected by sarcopenia, frailty, and nutritional depletion predicts adverse postoperative outcome after colorectal cancer surgery.* Ann Surg; 261:345–52, 2015.

RENEHAN AG, SOERJOMATARAM I, TYSON M *et al.* *Incident cancer burden attributable to excess body mass index in 30 European countries.* Int J Cancer, 126:692-702, 2010.

RENEHAN AG, ZWAHLEN M, EGGER M. *Adiposity and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology.* Nature Reviews Cancer, v. 15, n. 8, p. 484-498, 2015.

RODRIGUES CS; CHAVES GV. *Patient-Generated Subjective Global Assessment in relation to site, stage of the illness, reason for hospital admission, and mortality in patients with gynecological tumors.* Support Care Cancer, 23(3), 871-879, 2015.

ROSA, Glorimar. *Avaliação nutricional do paciente hospitalizado: uma abordagem teórico-prática.* 1.ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2008.

ROSE PG. *Endometrial carcinoma.* N Engl J Med, 335:640-9, 1996.

Rotina Interna do INCA: Serviço de Ginecologia./Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. - Rio de Janeiro: INCA, 2008.

ROUBENOFF R, DALLAL GE, WILSON PW. *Predicting body fatness: The body mass index vs estimation by bioelectrical impedance*. Am J Public Health; 85: 726–768, 1995.

ROUBENOFF R. *Sarcopenic obesity: the confluence of two epidemics*. Obes Res 12(6):887–888, 2004.

RYU WS; KIM HI. *Comparison of different nutritional assessments in detecting malnutrition among gastric cancer patients*. World J Gastroenterol, July 14, 16(26): 3310-3317, 2010.

SAKA B, OZTURK GB, UZUN S *et al*. *Nutritional risk in hospitalized patients: impact of nutritional status on serum prealbumin*. Revista de Nutrição, 24(1), 89-98, 2011.

SCHOLS AM, SLANGEN JOS, VOLOVICS L *et al*. *Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease*. American journal of respiratory and critical care medicine, 157(6), 1791-1797, 1998.

SCHOUTEN LJ, GOLDBOHN RA, VAN DEN BRANDT PA. *Anthropometry, physical activity and endometrial cancer risk: Results from the Netherlands cohort study*. J Natl Cancer Inst; 96:1635–1638, 2004.

SCHRAGER MA, METTER EJ, SIMONSICK E *et al*. *Sarcopenic obesity and inflammation in the InCHIANTI study*. J Appl Physiol (1985) 102(3):919–925, 2007.

SCHUNEMANN JR E, DÓRIA MT, SOUZA RT *et al.* *Novos conceitos e revisão atualizada sobre sarcomas uterinos.*FEMINA, 40(3), 2012.

Serviço de oncologia clínica: rotinas internas do INCA / Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Assistência. Serviço de Oncologia Clínica. - Rio de Janeiro: INCA, 2011.

SHACHAR SS, WILLIAMS GR, MUSS HB *et al.* *Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: A meta-analysis and systematic review.* European Journal of Cancer, 57, 58-67, 2016.

SHARMA P, ZARGAR-SHOSHTARI K, CARACCIOLO JT *et al.* *Sarcopenia as a predictor of complications in penile cancer patients undergoing inguinal lymph node dissection.* World J Urol,v. 33, n. 10, p. 1585-1592, 2015.

SHEEAN PM, PETERSON SJ, PEREZ SG *et al.**The prevalence of sarcopenia in patients with respiratory failure classified as normally nourished using computed tomography and subjective global assessment.* Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 0148607113500308, 2013.

SHEN W, PUNYANITYA M, WANG Z *et al.* *Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image.* J Appl Physiol 97:2333–2338, 2004.

SLOSMAN DO, CASEZ JP, PICHARD C *et al.* *Assessment of whole-body composition with dual-energy x-ray absorptiometry.* Radiology,185:593-8, 1992.

SMITS A, LOPES A, DAS N *et al.* *Surgical morbidity and clinical outcomes in ovarian cancer—the role of obesity.* BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology,123(2), 300-308, 2016.

SOARES NT. *Um novo referencial antropométrico de crescimento: significados e implicações.* Rev. nutr, 16 (1),93-104, 2003.

STEINER MC, BARTON RL, SINGH SJ *et al.* *Bedside methods versus dual energy X-ray absorptiometry for body composition measurement in COPD.* Eur Respir J, 19:626-31, 2002.

STENHOLM S, HARRIS TB, RANTANEN T *et al.* *Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences.* Curr Opin Clin Nutr Metab Care;11:693-700, 2008.

TAAFFE DR, HENWOOD TR, NALLS MA *et al.* *Alterations in muscle attenuation following detraining and retraining in resistance- trained older adults.* Gerontology 55, 217–223, 2009.

TAN BHL, BIRDSSELL LA, MARTIN L *et al.* *Sarcopenia in an overweight or obese patient is an adverse prognostic factor in pancreatic cancer.* Clin Cancer Res;15:6973-9, 2009.

THIBAUT R; GENTON L; PICHARD C. *Body composition: why, when and for who?* Clinical nutrition, 31(4), 435-447, 2012.

THOMA DB. Do Hormones Cause Cancer? *Cancer*, 53(3 suppl):595–604, 1984.

VILLAREAL DT, BANKS M, SIENER C *et al.* *Physical frailty and body composition in obese elderly men and women.* *Obes Res*;12: 913–20, 2004

VON GRUENIGEN V, TIAN C, FRASURE H *et al.* *Treatment toxicity, disease recurrence and survival as related to obesity in women with early endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study.* *Cancer*;107: 2786–91, 2006.

VON GRUENIGEN VE, GIL KM, FRASURE HE *et al.* *The impact of obesity and age on quality of life in gynecologic surgery.* *Am J Obstet Gynecol*; 193: 1369–1375, 2005.

WEBB, PM. *Obesity and gynecologic cancer etiology and survival.* American Society of Clinical Oncology, 2013.

World Cancer Res Fund/American Institute for Cancer Res, *Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective.* Washington DC: American Institute Cancer Res. 2007.

World Health Organization. *Obesity: preventing and managing the global epidemic.* Report of a World Health Organization Consultation. Geneva: World Health Organization, 2000. p. 256. WHO Obesity Technical Report Series

YANG S; THIEL KW; LESLIE KK. *Progesterone: the ultimate endometrial tumor suppressor.* *Trends Endocrinol Metab*;22: 145-52, 2011.

ZOICO E, CORZATO F, BAMBACE C *et al.* *Myosteatorsis and myofibrosis: Relationship with aging, inflammation and insulin resistance.* Archives of Gerontology and Geriatrics, 57, 411–416, 2013.

10 ANEXOS

10.1 Anexo 1 - Ficha de coleta de dados



endométrio.”

“Composição corporal como fator prognóstico em mulheres com câncer de

1 – Identificação:		
Nome:	Matrícula:	Registro:
Idade:	Data de nascimento:	
Etnia: (1) branca (2) parda (3) negra (4) indígena		
Data da triagem: / /	Data tomografia: / /	

2 - Dados Clínicos:
Tipo histológico:
Subtipo histológico: (1) endometrióide (2) seroso (3) mucinoso (4) células claras (5) seroso papilífero (6) Misto () outro _____
Grau diferenciação: (1) GI (2) GII (3) GIII
Comorbidades: (0) Não (1)Sim
(1)HAS (2)DM (3)Dislipidemia (4)IR (5)IC (6)DPOC (7)outras_____
Estadiamento: (1) EI (2) EII (3) EIII (4) EIV

3 – Avaliação antropométrica (próxima à data da TC)				
Data	Massa corporal (kg)	Estatura (m)	IMC (kg/m²)	SC

4 – Histórico do tratamento oncológico - Até 1 ano após TC

Radioterapia (1) Sim (2) Não _____ sessões; Dose_____

(1) Curativa (2) Anti-hemorrágica (3) Controle da dor (4) Paliativa (5) Adjuvante

Intercorrência: (1) cistite actínica (2) diarreia (3) fístula entérica (4) obstrução intestinal
(5) proctopatia actínica (6) outros _____

Início: ____/____/____ Término: ____/____/____

Braquiterapia (1) Sim (2) Não _____ sessões; Dose _____

Início: ____/____/____ Término: ____/____/____

Cirurgia _____

Data: ____/____/____

Intercorrência cirúrgica: _____

Cuidados Paliativos (1) Sim (2) Não

Data de deliberação: ____/____/____ Motivo: _____

6 - Frequência e motivo de admissões hospitalares – até 1 ano pós tratamento.
--

1) Data: ____/____/____ **Alta:** ____/____/____

(1) Intercorr.dç _____ (2) Intercorr.tto _____ (3) Pré op _____

2) Data: ____/____/____ **Alta:** ____/____/____

(1) Intercorr.dç _____ (2) Intercorr.tto _____ (3) Pré op _____

3) Data: ____/____/____ **Alta:** ____/____/____

(1) Intercorr.dç _____ (2) Intercorr.tto _____ (3) Pré op _____

4) Data: ____/____/____ **Alta:** ____/____/____

(1) Intercorr.dç _____ (2) Intercorr.tto _____ (3) Pré op _____

5) Data: ____/____/____ **Alta:** ____/____/____

(1) Intercorr.dç _____ (2) Intercorr.tto _____ (3) Pré op _____

7 – Evolução clínica

Data óbito: ____/____/____ **Motivo**_____

Recidiva da doença: (1) Sim (2) Não

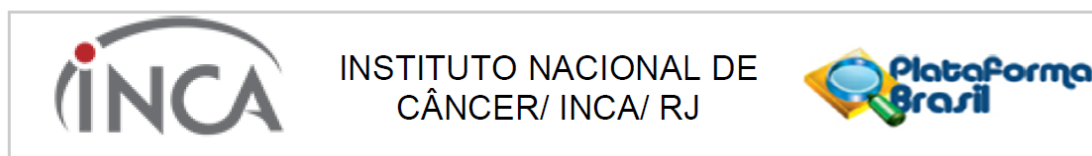
Data: ____/____/____ **Local**_____

Data: ____/____/____ **Local**_____

Data: ____/____/____ **Local**_____

Controle:_____

10.2 Anexo 2 - Carta de aprovação do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Composição corporal como fator prognóstico em mulheres com tumores ginecológicos.

Pesquisador: Gabriela Villaça Chaves

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 21493413.6.0000.5274

Instituição Proponente: Instituto Nacional de Câncer/ INCA/ RJ

Patrocinador Principal: FUN CARLOS CHAGAS F. DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - FAPERJ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 466.070

Data da Relatoria: 07/12/2013

Apresentação do Projeto:

A avaliação periódica do estado nutricional é recomendada para todos os pacientes em tratamento oncológico, internados ou em regime ambulatorial, de modo a possibilitar a intervenção precoce e adequada. Métodos antropométricos de avaliação do estado nutricional, como a massa corporal, o índice de massa corporal (IMC), as circunferências e as dobras cutâneas são os mais frequentemente utilizados, dada a facilidade e baixo custo dos mesmos. No entanto, estes parâmetros não fornecem informações sobre a proporção de massa adiposa e massa livre de gordura (MLG) dos indivíduos avaliados, tampouco identifica alterações específicas nos tecidos adiposo e muscular quando há perda ou ganho ponderal, especialmente em indivíduos obesos.

O interesse na avaliação da composição corporal do paciente oncológico se dá em duas situações principais: ao diagnóstico, para conhecimento da proporção entre massa magra e massa adiposa, que possibilita determinação de intervenção nutricional adequada; e durante todo o acompanhamento nutricional, para avaliação do ganho ponderal, que não necessariamente significa aumento de massa magra. Porém, parâmetros antropométricos possuem pouca associação com o desfecho clínico. Já a perda de MLG está associada com a redução da sobrevida, desfechos clínicos desfavoráveis (aumento na taxa de infecção e no número de hospitalizações, tempo de internação prolongado, etc.) e aumento na toxicidade da terapia oncológica.

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203

Bairro: CENTRO

CEP: 20.231-092

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3207-4550

Fax: (21)3207-4556

E-mail: cep@inca.gov.br



Continuação do Parecer: 466.070

O estado nutricional dos pacientes com tumores ginecológicos carece de documentação consistente na literatura. Até o momento, os trabalhos que se dedicaram a traçar o perfil nutricional deste grupo de indivíduos utilizaram métodos convencionais de avaliação nutricional, como antropometria e avaliação subjetiva global preenchida pelo próprio paciente (ASG-PPP). Laky et al., (2008), encontrou 20% de desnutrição ao diagnóstico, de acordo com a ASG-PPP, e observou risco de desnutrição 19 vezes mais elevado nas mulheres com tumores de ovário. Já pacientes com câncer de endométrio e colo do útero são menos propensas a apresentar desnutrição e observa-se elevado percentual de excesso de peso dentre elas. Os autores não encontram relação entre estado nutricional e estágio da doença ou aspectos do tratamento oncológico em mulheres com tumores ginecológicos, provavelmente porque os referidos estudos baseiam-se em um instrumento subjetivo de avaliação nutricional, que é útil para triagem de pacientes em risco de desnutrição, mas não é capaz de uma avaliação precoce e fidedigna de composição corporal, considerada o melhor parâmetro capaz de prever prognóstico no paciente oncológico

Considerando que pacientes com câncer ginecológico estão sujeitas a alterações no estado nutricional, podendo ser determinadas pelo sítio e/ou estadiamento do tumor, bem como pelo tratamento oncológico, a avaliação periódica da composição corporal pode fornecer dados importantes sobre alteração do conteúdo de massa gorda e massa livre de gordura e sua relação com sobrevida e toxicidade do tratamento radioquimioterápico. Além disso, os resultados da presente proposta poderão subsidiar estudos futuros de avaliação de impacto da intervenção nutricional na melhora do perfil de composição corporal e, conseqüentemente, na sobrevida de pacientes oncológicos.

O presente estudo terá desenho retrospectivo e prospectivo.

1) Fase prospectiva:

- período de inclusão: 12 meses;
- Reavaliação a cada 6 meses;
- Seguimento mínimo: 60 meses, para avaliação de sobrevida;
- População estudada: mulheres com idade entre 20 e 59 anos, recém matriculadas no Hospital do Câncer II do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (HCII/INCA), virgens de tratamento oncológico, com diagnóstico de tumor de colo do útero, endométrio ou ovário, com confirmação diagnóstica após revisão do laudo histopatológico por patologista da instituição;
- Tamanho amostral estimado de acordo com o número de pacientes matriculadas na instituição nos últimos 12 meses, dentro dos critérios de inclusão propostos neste projeto:

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203

Bairro: CENTRO

CEP: 20.231-092

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3207-4550

Fax: (21)3207-4556

E-mail: cep@inca.gov.br



Continuação do Parecer: 466.070

80 pacientes com câncer de colo de útero,
40 pacientes com câncer de endométrio e
40 pacientes com câncer de ovário.

Critérios de exclusão:

- Pacientes adolescentes ou idosas;
- Pacientes com metástases ao diagnóstico
- Pacientes com tumores de vulva e vagina, por serem tumores mais prevalentes em mulheres idosas, sujeitas a sarcopenia pela própria idade avançada.

No momento da inclusão de cada paciente na coorte, serão registrados dados demográficos e dados pertinentes à sua história clínica, como tipo histológico, estadiamento e sítio do tumor, comorbidades e história patológica pregressa.

Em intervalos regulares de 6 meses, as pacientes serão reavaliadas, repetindo os exames de Tomografia computadorizada (TC) e bioimpedância (BIA). Serão também coletadas informações no prontuário clínico dos pacientes participantes do estudo relacionadas ao tratamento oncológico: modalidade, intercorrências clínicas relacionadas à doença e/ou tratamento oncológico (ex. presença de radioquimiotoxicidade, intercorrências cirúrgicas), óbito e dados das imagens de TC.

Nesses intervalos, as pacientes serão submetidas a procedimentos para avaliação da composição corporal por meio de aparelho específico (BIA 101Q - RJL Systems, Detroit, MI).

2) Fase retrospectiva:

- serão incluídas todas as pacientes com tumores de ovário, colo uterino e endométrio, matriculadas no HCII/INCA entre os anos de 2004 a 2009, que tiverem exame de TC próximo à data da triagem na instituição e anterior a qualquer tratamento. No período, serão avaliadas apenas as TC solicitadas conforme demanda do serviço. Será realizada também, a análise de sobrevida, de acordo com composição corporal, sítio e estadio do tumor.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo principal:

Determinar o impacto alteração da composição corporal em mulheres com tumores ginecológicos nos desfechos clínicos e sobrevida.

Objetivos específicos:

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO **CEP:** 20.231-092
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br



Continuação do Parecer: 466.070

- Descrever a composição corporal de pacientes com tumores ginecológicos, relacionando-a com sítio, estadiamento e tipo histológico do tumor;
- Avaliar a concordância entre os resultados obtidos na avaliação da composição corporal por meio de tomografia computadorizada e bioimpedância elétrica;
- Estabelecer e validar modelo de equação específica para determinação da composição corporal no grupo estudado por meio da bioimpedância elétrica utilizando a tomografia computadorizada como padrão ouro;
- Associar alterações na composição corporal com a modalidade e toxicidade ao tratamento oncológico e sobrevida.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

A avaliação de bioimpedância elétrica não oferece riscos à saúde, é indolor e será realizado por profissionais treinados. O risco relacionado à TC é a utilização de raios-X (radiação ionizante) para a geração de imagens, no entanto com doses de radiação são muito baixas, minimizando os riscos frente ao grande benefício que um diagnóstico precoce e preciso pode oferecer. Pode ser necessária a ingestão de contraste por via oral e/ou

venosa para a melhor definição das imagens e, conseqüentemente, melhor informação diagnóstica. Os meios de contraste para uso venoso são substâncias que contêm iodo ou bário em sua composição. O uso de meios de contraste é considerado um procedimento seguro e suas reações adversas são raras. Classificam-se em leves (náuseas, vômitos), moderadas (edema facial e bronco espasmo, entre outras) ou graves (insuficiência renal ou respiratória, inclusive com risco de vida). As reações adversas graves são extremamente incomuns com incidências que variam de 1 para 100.000 a 1 para 400.000 exames contrastados realizados.

Benefícios:

Esse projeto de pesquisa não oferece benefícios diretos ao paciente. Porém, com o resultado da presente pesquisa poderemos conhecer melhor o perfil nutricional de pacientes com câncer ginecológico do HC II, e traçar estratégias de intervenção nutricional precoce.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo pertinente e exeqüível

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- 1) Folha de Rosto Para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos: preenchida apropriadamente.

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203

Bairro: CENTRO

CEP: 20.231-092

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3207-4550

Fax: (21)3207-4556

E-mail: cep@inca.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER/ INCA/ RJ



Continuação do Parecer: 466.070

2) Projeto de Pesquisa: adequado.

3) Orçamento financeiro e fontes de financiamento: a pesquisadora esclarece que o projeto será realizado utilizando-se a infra-estrutura e os recursos humanos dos seguintes setores do HC II/INCA:

Seção de Nutrição e dietética

Seção de Radiologia

Serviço de Ginecologia

Na fase prospectiva do projeto, o HC II/INCA arcará com os custos do exame de imagem por TC, visto que esses exames fazem parte da rotina do Serviço de Ginecologia do HC II/INCA. Atualmente o custo do exame é de R\$ 138,56/paciente (informação via DataSUS). Sendo 160 o número estimado de pacientes que entrarão na coorte, considerando um mínimo de 3 exames de imagem por paciente, o custo estimado para instituição proponente é de aproximadamente R\$ 66.508,80. Ressalta-se que esses exames de imagem não serão realizados de forma exclusiva para a pesquisa e sim com critérios de diagnóstico e/ou acompanhamento clínico, não implicando em aumento de gastos para o SUS.

4) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido: o TCLE para as paciente do módulo prospectivo foi adequado segundo as solicitações encaminhadas por este CEP. A solicitação de isenção de TCLE para as pacientes incluídas no módulo retrospectivo é pertinente e foi devidamente justificada, de acordo com as normativas dispostas pelo CEP-INCA.

5) Formulário para Submissão de Estudos no INCA: adequado após ajustes solicitados.

6) Cronograma: adequado aos objetivos propostos.

7) Currículo do pesquisador principal e demais colaboradores: contemplados.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Foram atendidas as solicitações feitas pelo Parecer Consubstanciaod do CEP-INCA de número 421.192, datado de 10 de Outubro de 2013.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203

Bairro: CENTRO

CEP: 20.231-092

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3207-4550

Fax: (21)3207-4556

E-mail: cep@inca.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER/ INCA/ RJ



Continuação do Parecer: 466.070

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (CEP-INCA), de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Ressalto o(a) pesquisador(a) responsável deverá apresentar relatórios semestrais a respeito do seu estudo.

RIO DE JANEIRO, 25 de Novembro de 2013

Assinador por:
Carlos Henrique Debenedito Silva
(Coordenador)