



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP

RAFAELLA CAROLINE DE LELLIS MOREIRA

IMPACTO DA BAIXA MASSA MUSCULAR NO PROGNÓSTICO DE PACIENTES
COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO COM DOENÇA LOCALMENTE
AVANÇADA EM QUIMIOTERAPIA E RADIOTERAPIA DEFINITIVA

Campinas

2024

RAFAELLA CAROLINE DE LELLIS MOREIRA

IMPACTO DA BAIXA MASSA MUSCULAR NO PROGNÓSTICO DE PACIENTES
COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO COM DOENÇA LOCALMENTE
AVANÇADA EM QUIMIOTERAPIA E RADIOTERAPIA DEFINITIVA

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências, na área de Oncologia.

ORIENTADOR: PROF. DR. JOSÉ BARRETO CAMPELLO CARVALHEIRA

COORIENTADORA: DRA. MARIA CAROLINA SANTOS MENDES

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO FINAL
DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA ALUNA
RAFAELLA CAROLINE DE LELLIS MOREIRA,
ORIENTADA PELO PROF. DR. JOSÉ BARRETO
CAMPELLO CARVALHEIRA

Campinas

2024

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

M813i Moreira, Rafaella Caroline Lellis, 1989-
Impacto da baixa massa muscular no prognóstico de pacientes com câncer de cabeça e pescoço com doença localmente avançada em quimioterapia e radioterapia definitiva / Rafaella Caroline de Lellis Moreira. – Campinas, SP : [s.n.], 2024.

Orientador: José Barreto Campello Carvalheira.
Coorientador: Maria Carolina Santos Mendes.
Dissertação (mestrado profissional) – Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Faculdade de Ciências Médicas.

1. Massa muscular. 2. Composição corporal. 3. Tomografia computadorizada. 4. Sobrevida. I. Carvalheira, José Barreto Campello, 1971-. II. Mendes, Maria Carolina Santos, 1983-. III. Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações Complementares

Título em outro idioma: The impact of low muscle mass on the prognosis of patients with head and neck cancer with locally advanced disease undergoing chemotherapy and radiotherapy definitive

Palavras-chave em inglês:

Muscle mass

Body composition

Computed tomography

Survival rates

Área de concentração: Oncologia

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

José Barreto Campello Carvalheira [Orientador]

Bárbara Juarez Amorim

Ana Paula Trussardi Fayh

Data de defesa: 24-06-2024

Programa de Pós-Graduação: Assistência ao Paciente Oncológico

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0009-0000-3745-8590>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/8093940770136447>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO
RAFAELLA CAROLINE DE LELLIS MOREIRA

ORIENTADOR: Prof. Dr. José Barreto Campello Carvalheira

MEMBROS TITULARES:

1. Profa. Dra. Bárbara Juarez Amorim
2. Dra. Ana Paula Trussardi Fayh
3. Prof. Dr. José Barreto Campello Carvalheira

Programa de Pós-Graduação em Assistência ao Paciente Oncológico, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 24/06/2024

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu padrinho, José Braz (*in memoriam*), que sempre vibrou com as minhas conquistas, e que com certeza estaria muito orgulhoso em ver a sua afilhada se tornando Mestre.

EPÍGRAFE

“Enquanto há vida, há esperança.”
(Eclesiastes 9:4)

AGRADECIMENTOS

Chegando ao final desta jornada, permito-me flertar com o egocentrismo e valorizar o empenho e dedicação investidos em cada detalhe deste caminho, que em uma montanha-russa de emoções, me permitiram completar este trajeto. Foram muitos aprendizados, prontuários folhados, contatos com histórias, resiliência, baixa estima, autoestima, autoconfiança, vontade de desistir, mas muito mais vontade em concluir. E aqui estou.

Agradeço, especialmente, aos pacientes (e familiares) que ainda acreditam na ciência e na pesquisa, e permitiram, cordialmente, vossas participações neste trabalho.

Agradeço ao meu Orientador, o brilhante Prof. Dr. José Barreto, que ao longo desta jornada se fez presente e disposto a compartilhar seus conhecimentos, e que sempre acreditou no meu potencial e no meu caráter. Além de abrir as portas da sua casa para as festinhas de confraternização!

Agradeço à minha Coorientadora, Dra, Maria Carolina Mendes, a doce Carol, que com seu jeito maternal, acolhedor, paciente, sempre esteve disponível como muito conhecimento técnico, mas também foi escuta em situações de estresse, deixando este processo muito mais leve.

Agradeço a todos os colegas do grupo de pesquisa, destacando as meninas do grupo 'cabeça e pescoço', que se dedicaram (e ainda se dedicam) a este trabalho e a todos os outros, e que acreditam que este é o caminho para mudar o cenário da saúde pública do país.

Tenho gratidão imensurável aos meus pais, que são refúgio, alicerce, abrigo, porto-seguro, lugar de reconexão comigo mesma. Eu nunca conseguirei retribuir tanto amor, cuidado e inspiração. Eles não medem esforços para me ver feliz, sem saberem que eles são a razão da minha felicidade.

Agradeço aos meus irmãos, Nathalia e Leonardo, por serem meu ponto de paz e aconchego, e pela união, cumplicidade e parceria tão genuínos que existe entre nós.

Agradeço ao meu namorado e grande amor, Tiago, que me incentiva, me estimula, me impulsiona, acredita na minha capacidade até mais do que eu mesma, e que nos meus momentos de maiores angústias, tem a capacidade de me trazer novamente ao ponto de equilíbrio apenas me colocando dentro do seu abraço.

Agradeço a minha família de sangue e de coração, que me apoiam, torcem pelas minhas conquistas, e são base na minha caminhada.

Agradeço às minhas amigas Nutricionistas da Residência UNIFESP, que me inspiram como profissional e como mulher, vibram umas com as vitórias das outras, e compartilham conhecimento, angustias, e muita lealdade, parceria e companheirismo.

Agradeço aos meus amigos de infância, adolescência, e aqueles que entraram na minha vida há menos tempo, mas que se fazem essenciais, que até hoje seguem comigo nessa estrada, sendo suporte nos momentos de tristeza, e partilhando os sorrisos nos momentos de alegria.

Agradeço aos profissionais da UNICAMP envolvidos no suporte técnico ao aluno do Mestrado Profissional, que sempre foram extremamente disponíveis: Laboratório de Oncologia Molecular, TI, Serviço de Arquivo Médico, Secretária da Pós-graduação.

RESUMO

Introdução: A desnutrição é altamente prevalente em pacientes com câncer de cabeça e pescoço (CCP). A localização, o estágio do tumor, o tratamento e os seus efeitos adversos, estão associados à desnutrição. Sabe-se que alterações na composição corporal podem afetar o prognóstico de pacientes com câncer de maneira independente do estado nutricional. A baixa massa muscular está relacionada com a diminuição da sobrevida em pacientes com CCP. Entretanto, o efeito da baixa massa muscular em brasileiros ainda é pouco conhecido. **Objetivo:** Analisar impacto da baixa massa muscular na sobrevida de pacientes CCP com doença localmente avançada (CCPLA), tratados com radioterapia. **Metodologia:** Estudo retrospectivo e analítico. Os dados foram coletados a partir de prontuários médicos de pacientes com CCP diagnosticados entre 2010 e 2018 e atendidos no ambulatório de Oncologia do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP. Pacientes com CCPLA tratados com radioterapia que aceitaram participar foram incluídos nesse estudo. A baixa massa muscular foi avaliada a partir da imagem da tomografia computadorizada realizada até 3 meses antes do início do tratamento. A área muscular da seção transversa do músculo (CSA) foi determinada pela análise dos músculos paravertebral e esternocleidomastoideo ao nível da terceira vértebra cervical (C3) através do software SliceOMatic V. 5.0 Software (Tomovision, Canadá). A CSA em C3 foi utilizado para estimar a CSA em L3, utilizando fórmula específica, e posteriormente ajustado pela estatura (m^2), dando origem ao Índice de Músculo Esquelético (IME). Posteriormente, para avaliar a baixa massa muscular, foram utilizados os valores de referência: $<43cm^2/m^2$ para homens com IMC até $20kg/m^2$, e $<53cm^2/m^2$ com IMC maior $>25kg/m^2$; e para mulheres, $41cm^2/m^2$, independente do IMC. O Modelo de Risco proporcional de Cox foi utilizado para análise da sobrevida, e foi ajustado para idade, ECOG, diabetes, hipertensão, quimioterapia concomitante e estágio tumoral. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Instituição (CAAE: 42743120.5.0000.5404). **Resultados:** Foram incluídos 132 pacientes, sendo que 107 foram categorizados como muscularidade normal (MN) e 25 com Baixa baixa massa muscular. O grupo baixa massa muscular teve maior proporção de indivíduos com índice de massa corporal (IMC) menor que 18,5 [BM (76%), MN (10,3%), $p<0,001$] e maior proporção de indivíduos com pior status performance [ECOG 2-3,

BM (20%), MN (5,6%), $p=0,034$]. Na análise multivariada, a BM foi associada à menor sobrevida global [HR=1,77, IC95% (1,01 - 3,07), $p=0,044$]. A sobrevida livre de progressão não foi estatisticamente significativa. Assim como não houve diferença estatística para valores de NLR entre os grupos ($p=0,2$). **Discussão:** o presente estudo endossa a literatura mostrando que a BM é fator de risco independente para a sobrevida global de pacientes com CCPLA. **Conclusão:** A depleção muscular está associada a uma redução significativa na sobrevida global de pacientes brasileiros com CCP localmente avançado tratados com radioterapia.

Palavras-chave: massa muscular; composição corporal; tomografia computadorizada; sobrevida

ABSTRACT

Introduction: Malnutrition is highly present on patients with head and neck cancer. The location, the stage of the tumor, the treatment and its side effects are associated to malnutrition. It is known that alterations on body composition may affect the prognosis of cancer patients with ever its nutritional state. Low muscle mass is related to the decrease of survival in patients with head and neck cancer. However, the effect of muscularity on Brazilians are still not known. **Objective:** to analyze the impact of muscle mass on survival rates of head and neck cancer patients, with disease locally advanced. **Methodology:** A retrospective and analytical study. The data was collected from medical records of head and neck cancer patients diagnosed between 2010 and 2018, who were treated with radiotherapy on the oncology sector of the Hospital of Clínicas of Universidade Estadual of Campinas - UNICAMP. Patients with locally advanced cancer, treated with radiotherapy that accept to participate were included on this study. The muscle mass was evaluated from CT images taken until 3 months before the beginning of the treatment. The muscular area of the cross section of the muscle was determined by the analysis of the paravertebral and sternocleidomastoideus at the level of the third cervical vertebra (C3) by the SliceOMatic V. 5.0 Software (Tomovision, Canada). The cross section area in C3 was used to estimate the cross section area in the L3, using specific formula, and after was adjusted by the stature (m²), creating the Skeletal Muscle Index (SMI). At last, to evaluate the low muscle mass, it was used the following reference values: $43\text{cm}^2/\text{m}^2$ for men with BMI up to $20\text{kg}/\text{m}^2</math>, and $53\text{cm}^2/\text{m}^2$ with BMI higher than $>25\text{kg}/\text{m}^2</math>, and for women, $41\text{cm}^2/\text{m}^2</math>, regardless of the BMI. The proportional risk model of Cox was used to analyze the survival rate, and was adjusted according to age, ECOG, diabetes, hypertension, ongoing chemotherapy and tumor stage. The study was approved by the Ethics Committee of the institution (CAAE: 42743120.5.0000.5404). **Results:** It was included 132 patients, on which 107 were classified as Normal Muscularity (NM) and 25 as Low muscle mass (LM). The LM group had a higher proportion of people with IMC lower than 18.5 [LM (76%, NM (10,3%), $P<0,001$] and higher proportion of individuals with lower performance status [ECOG 2-3, LM (20%), NM (5,6%), $p=0,034$]. In the multivariate analysis, the LM group was associated with lower survival global rates [HR=1,77, IC95% (1,01 - 3,07), $p=0,044$]. The survival progression free was statistically insignificant. As well as$$$

there were no statistical difference on NLR values between the groups ($p=0,2$).

Discussion: the study endorses literature showing that low muscle mass is an independent factor of risk to global survival rates of head and neck locally advanced cancer. **Conclusion:** the muscular depletion is associated to a significant decrease of survival rate of Brazilian patients with head and neck locally advanced cancer treated with radiotherapy.

Key-words: muscle mass, body composition, computed tomography, survival rates

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Hallmarks do câncer.....	18
Figura 2 - Classificação Nacional do Câncer como causa de morte em idades menores que 70 anos.....	19
Figura 3 - Complicações no tratamento oncológico decorrentes do cenário de baixa massa muscular.....	25
Figura 4 - Imagem de tomografia computadorizada em nível de C3, para análise de composição corporal e mensuração de massa muscular.....	31
Figura 5 - Fluxograma apresentando o processo de construção da amostra do estudo.....	34
Figura 6 – Curva de Kaplan-Meier mostrando associação entre Sobrevida Global e massa muscular.....	36
Figura 7 – Curva de Kaplan-Meier mostrando associação entre Sobrevida Livre de Doença e massa muscular.....	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2023 por sexo, exceto pele não melanoma.....	20
Tabela 2 - Características Demográficas e Clínicas baseadas na massa muscular de pacientes com câncer de cabeça e pescoço com doença localmente avançada em tratamento de quimiorradioterapia.....	35
Tabela 3 - Análise univariada e multivariada da massa muscular e sobrevida.....	36
Tabela 4 - Relação entre massa muscular e tratamento.....	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AJCC	American Joint Cancer Committee
AME	Área Muscular Esquelética
BM	Baixa Massa muscular
C3	Terceira vértebra cervical
CCP	Câncer de Cabeça e Pescoço
CEC	Carcinoma de Células Escamosas
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
HPV	Papilomavirus Humano
HR	Razão de Risco
HU	Unidades de Hounsfield
IC	Intervalo de Confiança
IMC	Índice de Massa Corpórea
IME	Índice de Músculo Esquelético
L3	Terceira vértebra lombar
NLR	Razão neutrófilo linfócito
QT	Quimioterapia
QTRT	Quimiorradioterapia
RT	Radioterapia
SG	Sobrevida Global
SLD	Sobrevida Livre de Doença
TC	Tomografia Computadorizada

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA.....	17
O câncer.....	17
Epidemiologia do câncer.....	18
Câncer de cabeça e pescoço.....	19
Fatores de risco.....	20
Prognóstico.....	20
Desnutrição e caquexia.....	21
CCP e Massa muscular.....	24
Massa muscular e tratamento.....	25
Avaliação da composição corporal.....	27
OBJETIVO GERAL.....	29
Objetivos específicos.....	29
MÉTODOS.....	30
Tipo de estudo e população analisada.....	30
Coleta de dados.....	30
Avaliação da composição corporal.....	31
Aspectos éticos.....	32
Desfechos.....	33
Análise estatística.....	33

RESULTADOS.....	33
Construção da amostra.....	34
Características clínicas e demográficas.....	35
Análise entre massa muscular e sobrevida.....	36
Análise entre massa muscular e resposta ao tratamento.....	37
DISCUSSÃO.....	38
CONCLUSÃO.....	43
REFERÊNCIAS.....	44
ANEXOS.....	51
Anexo 1 - Parecer Comitê de Ética.....	51
Anexo 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	58

INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

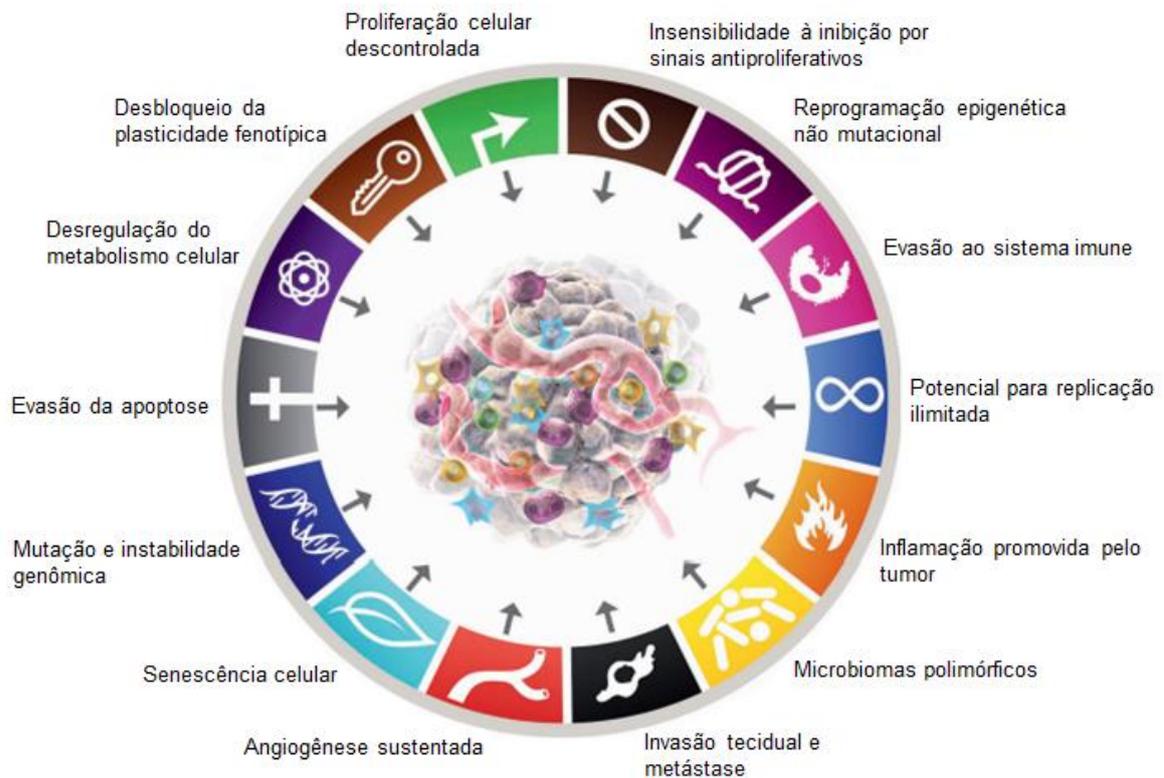
O câncer

As neoplasias são proliferações celulares excessivas e desordenadas que ocorrem devido à desregulação das vias de sinalização, comprometendo a homeostase celular. As células cancerígenas são autosuficientes, de forma que não dependem de fatores de crescimento, bem como são capazes de evadir os estímulos supressores de crescimento, resistir à morte celular e criar mecanismos para se sustentar e crescer, como a indução de neoangiogênese e invasão para metástases¹.

Esta alteração patológica foi denominada como ‘câncer’ por Hipócrates e, deste então, é amplamente discutida no âmbito da saúde, podendo acontecer em decorrência de agentes endógenos (pré-disposição genética), ou exógenos (hábitos sociais, exposição a agentes cancerígenos, entre outros².

Os ‘*hallmarks do câncer*’, proposto inicialmente em 2000 por Hannah e Weinberg, foram descritos como um conjunto de marcadores de capacidade funcionais, a princípio com 6 características, adquiridas pela célula no processo de transformação neoplásica. Essas características compreendem a complexidade fenotípica e genotípica do câncer³. Entretanto, com o desenvolvimento das pesquisas acerca deste tema, observou-se que o estresse sistêmico causado pela presença do tumor, pode propiciar um ambiente favorável às células neoplásicas, colaborando com a obtenção de capacidades que as tornem malignas. Essas características foram denominadas ‘habilitantes’, na atualização realizada em 2011. Atualmente, após a inclusão de 4 características em 2011, e outras 4 em 2022, são 14 características que compreendem os ‘*hallmarks do câncer*’, ilustradas na Figura 14:

Figura 1. Hallmarks do câncer

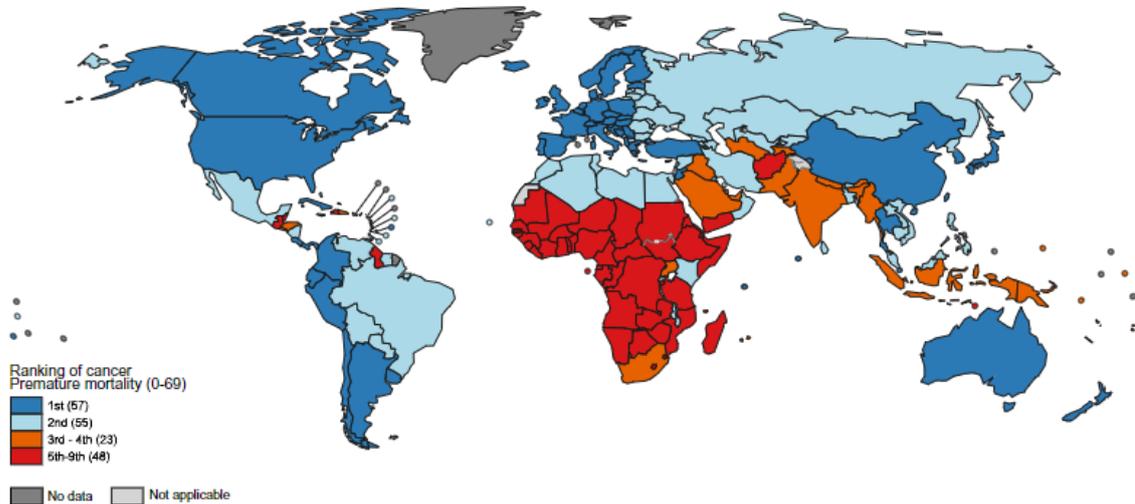


Fonte: Adaptado de Hallmarks of câncer, 2022

Epidemiologia do câncer

O câncer é considerado uma das mais preocupantes causas de morte no mundo, e visto como um problema de saúde pública em todo território mundial, uma vez que o diagnóstico impacta na expectativa de vida global⁵. As estimativas de incidência de novos casos vêm demonstrando aumento progressivo de notificações e registros, e são fundamentais para mapear o desenvolvimento da doença de forma macro e micro regional, e analisar fatores de risco e socioeconômicos associados. Na última atualização da Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre o cenário de saúde mundial, publicada em 2020, estimou-se que em 2019 o câncer ocupou o primeiro ou segundo lugar como causa de morte antes dos 70 anos em aproximadamente 61% dos países (112 de 183), e a terceira ou quarta posição em outros 12,5% (23 países) - Figura 1. Em números brutos, foram 19.3 milhões de novos casos, e 10 milhões de mortes registradas pela doença⁵.

Figura 2. *Classificação Nacional do Câncer como causa de morte em idades menores que 70 anos*



Fonte: Organização Mundial da Saúde, 2020

No Brasil, a estimativa para o triênio de 2023-2025, é de que sejam registrados 704 mil novos casos de câncer^{2,6}. E a projeção é de que em 2040 sejam registrados 995 mil novos casos no país^{6,5}. Diante desse grave problema de saúde pública, faz-se importante compreender melhor sobre a doença e seus impactos na qualidade de vida dos pacientes.

Câncer de cabeça e pescoço

O câncer de cabeça e pescoço (CCP) representou 5% dos registros de novos casos de câncer no mundo em 2020, com aproximadamente 1,5 milhões de novos casos, e 500 mil óbitos decorrentes da patologia⁵. Na população brasileira, os CCP têm diferentes incidências quando comparado homens e mulheres (Tabela 1). Nos homens, o câncer de cavidade oral é o 5º mais incidente nesta população, representando 4,6% de novos registros, seguido do câncer de laringe (2,7%)⁷. Já nas mulheres, nenhuma topografia dos CCP aparece no *ranking* dos 10 mais incidentes⁷.

Tabela 1. Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2023 por sexo, exceto pele não melanoma*

Localização Primária	Casos	%	Homens	Mulheres	Localização Primária	Casos	%
Próstata	71.730	30,0%			Mama feminina	73.610	30,1%
Côlon e reto	21.970	9,2%			Côlon e reto	23.660	9,7%
Traqueia, brônquio e pulmão	18.020	7,5%			Colo do útero	17.010	7,0%
Estômago	13.340	5,6%			Traqueia, brônquio e pulmão	14.540	6,0%
Cavidade oral	10.900	4,6%			Glândula tireoide	14.160	5,8%
Esôfago	8.200	3,4%			Estômago	8.140	3,3%
Bexiga	7.870	3,3%			Corpo do útero	7.840	3,2%
Laringe	6.570	2,7%			Ovário	7.310	3,0%
Linfoma não Hodgkin	6.420	2,7%			Pâncreas	5.690	2,3%
Fígado	6.390	2,7%			Linfoma não Hodgkin	5.620	2,3%

*Números arredondados para múltiplos de 10.

Fonte: Estimativa / 2023 Incidência de câncer no Brasil. INCA

São considerados CCP aqueles que acometem as estruturas do trato aerodigestivo alto (mucosa labial, língua, laringe, faringe), cavidade nasal e seios da face⁸.

Fatores de risco

Do ponto de vista histológico, o carcinoma de células escamosas (CEC) é o tipo mais prevalente, estando altamente associado ao dano tecidual decorrente do tabagismo e/ou etilismo, que é o principal fator etiológico desses tumores no Brasil^{9,10}. A infecção por Papilomavírus Humano (HPV), principalmente os subtipos 16 e 18, também é um fator de risco importante, que está associado à topografia de orofaringe e ainda é etiologia muito prevalente, mesmo após o desenvolvimento da vacina contra o HPV^{8, 11}. Outros fatores de risco incluem a exposição prolongada a radiação, má higiene oral, exposição à poluição do ar, alimentação rica em gordura animal e pobre em frutas^{8, 9, 12, 13}.

Prognóstico

No momento do diagnóstico de câncer, para que seja determinado o tratamento mais adequado, é primordial que seja realizado o estadiamento oncológico, que avalia o estágio da doença². Tamanho do tumor (T), acometimento de linfonodos (N), e propagação para outros sistemas e órgãos (M), contemplam os critérios de avaliação do sistema TNM da *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* 8ª edição, a qual classifica o estadiamento em quatro estádios, sendo I o mais inicial e

IV o mais avançado, havendo critérios específicos para classificação em cada tipo tumoral¹⁴. O estadiamento no momento no diagnóstico é indispensável e possui valor prognóstico⁶.

O estadiamento dos CCP também segue a classificação TNM do AJCC 8ª edição, porém difere conforme a topografia e associação com HPV. Os tumores associados ao HPV têm melhor prognóstico, portanto tumores maiores e com maior grau de invasão possuem estágio menor do que aqueles em que a etiologia principal é tabagismo e/ou etilismo, sem infecção viral associada. Entretanto, de forma geral, os estádios I e II correspondem a tumores que se limitam ao sítio de origem, sem comprometimento de linfonodos; os estádios III, IVa e IVb correspondem à doença localmente avançada (seja pelo tamanho tumoral ou grau de comprometimento linfonodal); e o estágio IVc corresponde à doença com metástase a distância^{14, 15}. Em pacientes com câncer de células escamosas, a prevalência de doença localmente avançada é de 60%, sendo que o risco de recorrência e metástase está entre 15 e 40%, resultando em pior prognóstico¹⁵.

Além do estadiamento, outros fatores prognósticos são importantes na avaliação do paciente com CCP, como a idade, capacidade funcional (avaliada em oncologia por escalas de performance como ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*, que varia de 0 a 5, onde 0 é o paciente totalmente funcional, 4 é o paciente completamente dependente, e 5 corresponde ao óbito), histórico prévio de câncer, comorbidades, estado nutricional e perda de peso^{16, 17}.

Desnutrição e Caquexia

Com relação à perda de peso, no geral, a localização do tumor no CCP reduz a ingestão alimentar. Isso porque pode haver obstrução parcial de alguma estrutura, ou estar posicionado em um sítio que gere dificuldade na mastigação ou na deglutição^{18, 19}. Diante destes sintomas característicos nesta população, pacientes com CCP apresentam alto risco de desnutrição quando comparados a pacientes com outros tumores¹⁹, e ao diagnóstico, 20% a 67% desses indivíduos podem apresentar desnutrição ou risco nutricional²⁰. Além da questão mecânica, os efeitos adversos do tratamento também corroboram para a redução da ingestão alimentar, e consequente perda de peso. Quimioterapia associada a radioterapia formam o

tratamento de escolha em CCP, e podem levar ao surgimento de sintomas como disfagia, náusea, vômito, xerostomia, disgeusia e odinofagia^{21, 19, 22}.

A desnutrição no câncer também pode ser resultado da alteração metabólica sistêmica causada pela própria desordem patológica. Com o surgimento e desenvolvimento da estrutura neoplásica, há um desequilíbrio entre catabolismo e anabolismo (hipercatabolismo), que pode levar ao quadro de caquexia¹⁶. A caquexia é um distúrbio metabólico multifatorial, decorrente da perda contínua de peso associado à ingestão alimentar, e inflamação sistêmica, resultando em redução de massa magra, tecido adiposo e comprometimento funcional progressivo^{23, 24, 25}. Tem o diagnóstico de caquexia, o paciente que apresentar perda de peso corporal acima de 5% nos últimos 6 meses, ou aqueles com IMC <20kgm² e perda de peso corporal >2%, ou paciente que apresentar baixa massa muscular e perda de peso corporal >2%²⁶. No câncer, esta condição está associada à redução da funcionalidade, redução da tolerância ao tratamento, maiores complicações cirúrgicas, pior qualidade de vida e pior sobrevida^{26, 23}. Pacientes com CCP estão entre os mais afetados pela caquexia, uma vez que as estruturas relacionadas a mastigação e deglutição são acometidas, e a ingestão alimentar prejudicada^{23, 27}.

A fisiopatologia da caquexia do câncer é complexa, e envolve diversos mecanismos metabólicos, endócrinos e inflamatórios. Neste cenário, há diminuição da circulação ou resistência à ação dos hormônios anabólicos que são responsáveis pela síntese proteica muscular (testosterona, insulina, IGF-1, glicocorticoides), e o aumento do catabolismo, que leva a degradação destas proteínas²⁷. O tumor secreta citocinas pró-inflamatórias com ação catabólica, levando à proteólise e lipólise em tecidos alvos, principalmente músculo esquelético e tecido adiposo²⁴.

O tecido adiposo é rapidamente mobilizado, e a depleção deste tecido ocorre previamente à depleção muscular²⁸. Um importante mediador da caquexia que age na lipólise, induzindo a oxidação lipídica, é a zinco-alfa2-glicoproteína (ZAG)²⁹. O mecanismo da ZAG ocorre através da via adenosina monofato cíclico (AMPc), os adrenoreceptores B3 são ativados, liberando glicerol, e aumentando a oxidação lipídica e degradação do tecido adiposo branco²⁹. O fator de necrose tumoral (TNF) é uma das mais importantes citocinas pró-inflamatórias, e desempenha importante papel na carcinogênese, podendo favorecer a promoção de angiogênese e

metástase³⁰. Essa citocina leva a resistência à insulina, que contribui para a degradação do tecido adiposo branco e músculo esquelético³¹. Outra importante citocina pró-inflamatória secretada pelo tumor é a Interleucina-6 (IL-6), que além de contribuir com a inflamação sistêmica, seu alto nível circulante pode estar relacionado a perda de peso, e a redução de sobrevida³⁰.

A testosterona exerce uma importante ação na síntese de proteína muscular, isso porque ela promove a retenção de nitrogênio no músculo, contribuindo para a manutenção do estoque proteico corporal³¹. Na vigência da caquexia, a redução dos níveis de testosterona interfere na liberação sistêmica de macrófagos de citocinas pró-inflamatórias, como TNF, IL-1b e IL-6, e retarda a produção de citocinas anti-inflamatórias, como IL-10, favorecendo, também, a degradação muscular³¹. Também neste cenário, o tumor secreta o fator de indução à proteólise (PIF), que atua intensificando a degradação do músculo esquelético, bem como inibindo a síntese proteica através da ativação da proteína quinase RNA-dependente (PKR)²⁹. A activina é uma citocina que também contribui para a degradação muscular na caquexia. Ela desencadeia a proteólise através do aumento das proteínas *Muscle RING Finger 1* (MuRF1) e *Muscle Atrophy F-box/Atrogin1* (MAFbx/Atrogin 1), e diminui a síntese proteica através da inibição a proteína quinase AKT e via mTOR²⁹.

Somado aos efeitos diretos relacionados as estruturas da composição corporal, as citocinas pró-inflamatórias repercutem no hipotálamo inibindo a resposta aos sinais de fome. Os níveis de leptina ficam comprometidos na circunstância de depleção da gordura corporal na caquexia, uma vez que esse tecido é responsável pela sua secreção³¹. Na caquexia do câncer, os receptores de leptina no hipotálamo estão aumentados, causando a redução do apetite. Esse desequilíbrio da homeostase energética é conhecido como anorexia²⁸.

Diante dos mecanismos da caquexia, o aumento de marcadores inflamatórios inerentes à presença do tumor e presença da anorexia, corroboram para a potencialização da perda de peso em pacientes com CCP, e prejuízos nos compartimentos corporais, como depleção de massa muscular e tecido adiposo^{32, 11}. Este estado inflamatório sistêmico, associado a alteração corporal, podem predizer pior prognóstico e menor sobrevida em pacientes com CCP^{32, 33}.

CCP e massa muscular

O Índice de Massa Corpórea (IMC) é mundialmente utilizado para classificação de estado nutricional nos indivíduos em geral. Porém, este índice é incapaz de identificar os compartimentos corporais de gordura e músculo. Pacientes com o mesmo valor de IMC podem apresentar composições corporais diferentes³⁴. Desta forma, o IMC pode subestimar a perda de massa magra, tornando-se um método inadequado para refletir o estado nutricional³². De maneira semelhante, a avaliação do peso isoladamente também pode mascarar a composição corporal do indivíduo, uma vez que pacientes com peso estável também podem apresentar baixa massa muscular³².

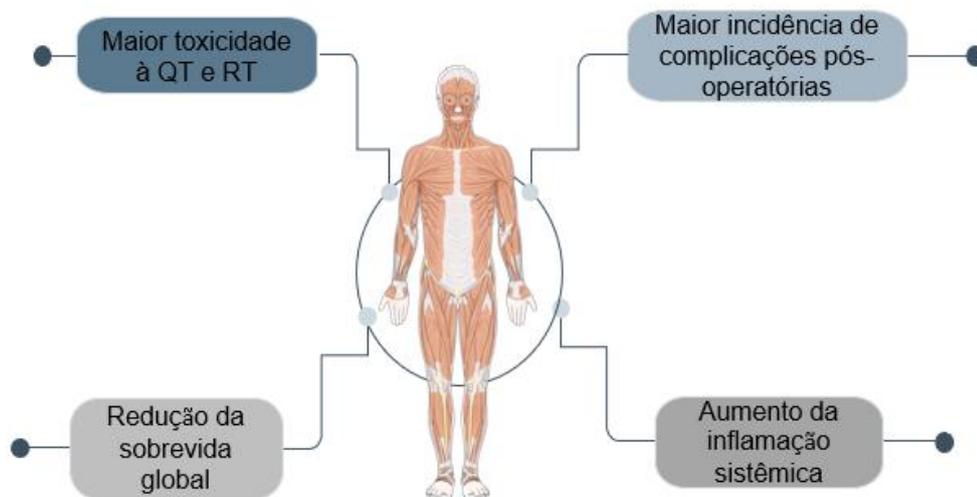
A sarcopenia é uma condição decorrente da alteração muscular, e está associada a piores desfechos³⁵. Inicialmente, a sarcopenia era considerada como uma condição inerente ao envelhecimento³⁶. Mas, atualmente, é reconhecido que a alteração da massa muscular está associada a prejuízos em diversos cenários patológicos, não sendo a sarcopenia uma condição exclusiva da população idosa^{35, 37}.

No Consenso Europeu mais recente de 2018, três parâmetros foram empregados para definir sarcopenia: força muscular, quantidade de massa muscular corporal e desempenho físico³⁸. Sendo assim, segundo este consenso, para diagnóstico da sarcopenia, a redução da quantidade de massa muscular deve estar associada a redução da força muscular, bem como o prejuízo da funcionalidade. Em paciente com câncer, os impactos da sarcopenia são mais acentuados. Aqueles que enfrentam essa condição, demonstram desfechos menos favoráveis em comparação aos pacientes sem sarcopenia³⁹.

No entanto, a avaliação da força muscular não é rotina na prática clínica, e a baixa massa muscular isolada tem sido estudada, e também associada a piores prognósticos em pacientes com câncer^{40, 41}. Assim, o conceito 'baixa massa muscular' tem sido empregado como alternativa ao termo 'sarcopenia'⁴¹. O índice de músculo esquelético (IME), obtido através da tomografia computadorizada, é utilizado para calcular a área muscular, e avaliar a massa muscular dos pacientes⁴².

A má alimentação, cenário comum entre os pacientes com CCP, é um importante fator de risco para a incidência de baixa massa muscular¹⁶. A baixa massa muscular deve ser analisada independente do IMC, e da proporção de perda de peso durante o tratamento oncológico⁴³. Em um estudo realizado por Fattouh et al.⁴⁰, onde foram incluídos 776 pacientes com diagnóstico de carcinoma de células escamosas com localização em orofaringe, nasofaringe, laringe, hipofaringe e cavidade oral, sendo majoritariamente doença localmente avançada, observou-se que a sarcopenia é um melhor índice para avaliar prognóstico em pacientes com CCP quando comparada ao IMC⁴⁰. A literatura aponta que a prevalência de baixa massa muscular em pacientes com CCP é de 35,5 a 54,5%¹⁹, podendo chegar a 64%²⁰, e que essa condição está associada com piores desfechos (Figura 2)^{19, 16, 44}.

Figura 3. *Complicações no tratamento oncológico decorrentes do cenário de baixa massa muscular*



Fonte: elaborado pela autora

Massa muscular e tratamento

No âmbito do tratamento do CCP com doença localmente avançada (estágio III-IV), a baixa massa muscular atua como fator negativo referente a toxicidade e resposta completa ao tratamento⁴⁵. Essa condição vem sendo associada à pior sobrevida em

pacientes que realizaram tratamento neoadjuvante em esquema de quimiorradioterapia^{46, 21}. A literatura sugere que essa toxicidade nos pacientes com baixa massa muscular está relacionada ao quimioterápico a base de platina, isso porque essa substância é distribuída, principalmente, nos tecidos musculares e em alguns órgãos⁴⁷.

O tecido muscular pode passar por modificações em sua estrutura durante o curso do câncer. Stephens e colaboradores⁴⁸ identificaram a presença de gordura intramuscular em pacientes oncológicos, destacando que essa condição não estava diretamente associada apenas à perda de peso, mas, provavelmente, a alterações fisiológicas inerentes à patologia⁴⁸.

A infiltração de gordura no tecido muscular é o conceito de mioesteatose, e pode ser avaliada por Tomografia Computadorizada, através da redução da radiodensidade do músculo. A mioesteatose pode manifestar-se independentemente da quantidade de massa muscular, assim como pode ocorrer simultaneamente à diminuição desse tecido, todavia, ela está associada a redução da força muscular^{49, 50}. Em pacientes com CCP, a mioesteatose é um preditor independente de redução da sobrevida global⁵¹. No estudo realizado por Ahern et al.⁴³, em uma coorte de 101 pacientes com câncer de cabeça e pescoço em tratamento curativo, 93% apresentaram atenuação muscular condizente à mioesteatose ao diagnóstico, porém, o IMC médio da população do estudo era de 'sobrepeso', o que pode ter contribuído para a alta prevalência de mioesteatose⁴³. Associado a sarcopenia, a mioesteatose pode ser um marcador de inflamação e redistribuição anormal do tecido adiposo, e vem sendo associada com piores desfechos e menor sobrevida^{52, 43, 19}.

O tecido adiposo também é um compartimento importante e que é prejudicado nas alterações corporais em detrimento da desnutrição. Algumas drogas antineoplásicas têm a sua distribuição via tecido adiposo, e a redução desse compartimento pode impactar na dose limite da droga, repercutindo na lentidão da excreção da mesma, bem como no aumento da toxicidade^{18, 43}.

Avaliação da composição corporal

Diversos métodos são utilizados para avaliar a composição corporal. A Bioimpedância Elétrica (BIA) é uma abordagem que envolve a análise das estruturas corporais por meio da condução de uma corrente elétrica de baixa intensidade, passando pelas moléculas de água^{53, 54}. O princípio subjacente a este método é que os tecidos musculares, devido à sua maior retenção de água e eletrólitos, funcionam como bons condutores elétricos, enquanto o tecido adiposo se comporta de maneira contrária, apresentando-se como um mau condutor. Com base nisso e em equações específicas, torna-se possível estimar a massa magra, massa gorda e conteúdo de água corporal^{53, 54}. Contudo, é importante notar que este método possui algumas limitações na prática clínica, uma vez que fatores como níveis de hidratação, atividade física, e ciclo menstrual podem influenciar nos resultados obtidos⁵³.

Outro método de imagem que pode ser utilizado para avaliação da composição corporal é a DEXA. Utilizando a emissão de raios-X duplos, um filtro converte o feixe de raios-X em picos fotoelétricos de baixa e alta energia. Ao analisar a atenuação desses feixes de fótons em tecidos mineralizados, gordura e tecido mole, os diferentes compartimentos corporais podem ser mensurados⁵³. No entanto, é importante destacar algumas limitações desse método na avaliação da composição corporal, como o fato de fornecer apenas imagens bidimensionais e a possibilidade de resultados imprecisos em pacientes obesos ou com edema⁵⁵.

A utilização das imagens de Tomografia Computadorizada para avaliação da composição corporal em pacientes oncológicos, além de ser considerada padrão-ouro, estão disponíveis por se tratar de um exame de imagem de rotina para diagnóstico e estadiamento⁵⁶. Com esse método acurado, é possível analisar os compartimentos corporais de forma individualizada, e distinguir músculo esquelético, tecido adiposo (distribuição de tecido subcutâneo e visceral) e mioesteatose⁵⁷. O método de distinção de tecidos pela TC se dá através de uma escala onde água e ar são considerados, e é expressa por radiodensidade, através de Unidades de Hounsfield (HU), resultando em imagens radiológicas em escala de cinza⁵⁸. Cortes com valores de referência de HU são utilizados para determinar normalidade dos tecidos: músculo esquelético de -29 a +150HU, mioesteatose de -29 a +29HU, tecido adiposo visceral: -150 a -50, e tecido adiposo subcutâneo: -190 a -130HU⁵⁸. A

partir destes valores é possível quantificar a área do músculo esquelético, e determinar a presença ou não de baixa massa muscular através do índice de músculo esquelético⁵⁷.

A área de secção da TC em nível da terceira vértebra lombar para análise da composição corporal foi validada por ter forte correlação ao volume total corporal, tanto de músculo esquelético, quanto de tecido adiposo^{59, 58}. Entretanto, na rotina de diagnóstico e acompanhamento do tratamento de pacientes com CCP, a TC limita-se a região cervical devido as localizações mais altas do tumor, não alcançando nível de L3 e resultando em indisponibilidade desta imagem, e impossibilidade da avaliação da composição corporal nestes pacientes⁶⁰. Considerando o fácil acesso as imagens em nível de C3, Swartz e colaboradores⁶¹ propuseram uma equação utilizando a área muscular em C3, para estimar a massa muscular referente a L3⁶¹. Em 2019, Jung e colaboradores⁶⁰ realizaram um estudo no qual incluiu 305 pacientes com CCP com doença localmente avançada, compararam a área muscular em C3 e em L3, e observaram forte correlação entre ambas, sugerindo que a avaliação da massa muscular em C3 é fidedigna, e propuseram valor de referência para diagnóstico desta condição⁶⁰. Estudos recentes propõe a avaliação da área muscular em C3 através de softwares específicos e automatizados^{62, 63}.

Diante da alta prevalência de casos de CCP no Brasil e no mundo, e da carência de estudos que mapeiem a associação entre massa muscular e sobrevida nesta população, este trabalho faz-se importante no sentido de aprimorar o entendimento do impacto da massa muscular no prognóstico dos pacientes, e minimizar os impactos negativos decorrentes desta patologia.

OBJETIVOS

Objetivo geral

Analisar o impacto da massa muscular no prognóstico (sobrevida livre de doença e sobrevida global) de pacientes com câncer de cabeça e pescoço com doença localmente avançada, tratados com quimiorradioterapia.

Objetivos específicos

- Avaliar a frequência da baixa massa muscular nos pacientes com câncer de cabeça e pescoço com doença localmente avançada, tratados com quimiorradioterapia.
- Analisar o impacto da massa muscular na toxicidade e resposta ao tratamento nos pacientes com câncer de cabeça e pescoço com doença localmente avançada, tratados com quimiorradioterapia
- Avaliar a associação da inflamação sistêmica, avaliada através da relação neutrófilo – linfócito, com a massa muscular.

MÉTODOS

Tipo de estudo e população analisada

Trata-se de um estudo retrospectivo e analítico. Os dados clínicos foram coletados a partir de prontuários médicos disponíveis, de pacientes com diagnóstico de câncer de cabeça e pescoço, confirmados por biópsia, e atendidos no ambulatório de Oncologia Clínica do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC-UNICAMP), entre o período de janeiro de 2010 e dezembro de 2018.

Os critérios de inclusão foram: idade maior ou igual a 18 anos; diagnóstico de câncer de cabeça e pescoço, confirmado por análise patológica; estágio tumoral III e IVA e IVB, segundo classificação *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*; imagens de tomografia computadorizada realizadas em até 3 meses antes do início do tratamento disponíveis no visualizador de imagens médicas do HC-UNICAMP e registro de data do último seguimento ou óbito.

Foram excluídos aqueles pacientes que não realizaram radioterapia como tratamento primário; que a imagem da tomografia computadorizada não estava adequada para análise; e pacientes com dados clínicos faltantes que impossibilitavam a análise de sobrevida.

Coleta de dados

As variáveis coletadas para análise foram: idade, sexo, raça, antecedentes pessoais (câncer prévio, tabagismo, etilismo, comorbidades); variáveis relacionadas à sintomas nutricionais (náusea, êmese, inapetência, disfagia, hipogeusia, odinofagia, xerostomia, saciedade, dentição), via de alimentação (oral, enteral); dados antropométricos (peso, altura, perda ponderal em kg, tempo de perda ponderal em meses), o índice de massa corporal foi calculado dividindo o peso, em quilos, pela altura, em metros, ao quadrado; exames bioquímicos (cálcio total, albumina, hemoglobina, glóbulos brancos, contagem de hemácias, neutrófilo, linfócito, eosinófilo, monócito, plaqueta), a razão neutrófilo linfócito (NLR), para determinar inflamação, foi calculada dividindo a contagem total de neutrófilos pela contagem total de linfócitos; variáveis relativas ao tumor (data do diagnóstico; localização; diferenciação e tipo histológico); relativas ao tratamento quimioterápico e

radioterápico; relativas ao seguimento (data registrada do último atendimento ou data do óbito). A toxicidade foi avaliada segundo critérios descritos no *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), versão 5.0⁶⁴.

As variáveis coletadas foram registradas em formulário específico na ferramenta eletrônica de coleta de dados *RedCap*⁶⁵.

Avaliação da composição corporal

Para análise da composição corporal foi analisada a imagem da tomografia computadorizada disponível no visualizador de imagens Arya do HC-UNICAMP, que foram realizadas com finalidade clínica, até 3 meses antes do início tratamento. Imagens com e sem contraste foram coletadas, e para as imagens com contraste buscou-se padronizar a coleta na fase arterial.

Uma imagem da região de secção transversal da terceira vértebra cervical (C3) foi analisada por 3 avaliadores treinados e cegos para os desfechos do estudo no momento da avaliação. A análise foi realizada com o auxílio do *Software SliceOMatic V.5.0* (Tomovision, Canadá), a área muscular esquelética (identificada através dos valores de *Hounsfield unit* (HU) entre -29 a +150. Para mensuração da área muscular, os músculos esternocleidomastóideo e paravertebral foram delineados bilateralmente e manualmente (Figura 3). Caso houvesse alguma área afetada por secção de cirurgia prévia, ou presença de linfonodo, e que prejudicasse a medição, a área contralateral não afetada foi duplicada e considerada para cálculo.

Figura 4. Imagem de tomografia computadorizada em nível de C3, para análise de composição corporal, e mensuração de massa muscular. Área de tecido adiposo (azul), área muscular (vermelho).



Fonte: Imagem retirada do banco de dados do estudo

A área muscular do músculo esquelético em C3 foi utilizado para estimar a área muscular em L3, utilizando fórmula validada por Swartz et al⁶¹ - *Área muscular em L3 (cm²) = 27.304 + 1.363 * área muscular em C3 (cm²) - 0.671) * idade (anos) + 0.640 * peso (kg) + 26.442 * sexo (1 para mulher, 2 para homem)*. E posteriormente ajustado por estatura (m²), dando origem ao Índice de Músculo Esquelético (IME) em cm² - *IME (cm²/m²) = área muscular em L3 (cm²) / estatura² (m²)*. Para identificar a baixa massa muscular após a conversão para IME, foram utilizados os valores de referência estabelecidos por Martin, 2013: <43cm²/m² para homens com IMC até 20kg/m², e <53cm²/m² com IMC maior >25kg/m²; e para mulheres, 41cm²/m², independente do IMC.

Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com humanos (CEP) da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM-UNICAMP), de acordo com a Resolução CNS n.º 466/12, sob o CAAE:

42743120.5.0000.5404. Todos os pacientes da coorte foram contactados para aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Aqueles que aceitaram participar do estudo foram incluídos na amostra. Aqueles pacientes que não estão em seguimento no HC-Unicamp e que não atenderam as 3 tentativas de contato telefônico, foram dispensados da aplicação do TCLE, sendo incluídos na pesquisa.

Desfechos

Foi considerado desfecho primário a sobrevida global, caracterizada pelo tempo entre diagnóstico da doença e óbito por qualquer causa. E o desfecho secundário foi considerado a sobrevida livre de progressão (considerando a data do início do tratamento até o primeiro evento - progressão da doença ou óbito). A data do óbito foi obtida a partir atestado de óbito anexado ao prontuário, informação dos familiares ou pelo acesso ao cadastro nacional de falecidos. Os pacientes vivos foram censurados na data do último acompanhamento.

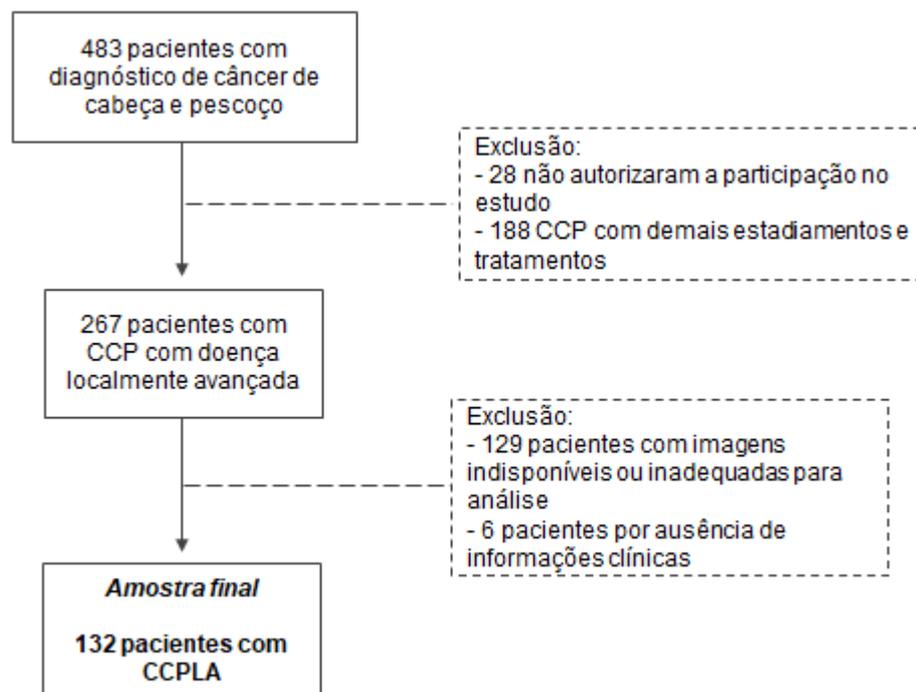
Análise estatística

As variáveis demográficas e clínicas foram categorizadas e apresentadas como frequência. A diferença entre os grupos foi testada pelo teste estatístico Exato de Fisher. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para avaliar a correlação entre a relação neutrófilo-linfócitos e a presença da baixa massa muscular. Para construção das curvas de sobrevida foi utilizado o método Kaplan-Meier. Análise de regressão univariada foi utilizada para avaliar a correlação entre as variáveis demográficas e clínicas e os desfechos. O Modelo de Risco Proporcional de Cox foi utilizado para investigar a capacidade prognóstica da massa muscular. Dois modelos de risco foram construídos, modelo A ajustado somente para idade; modelo B ajustado para todas as variáveis que obtiveram valor de p menor que 0,1 na análise univariada. Foi considerado nível de significância de 5%. As análises estatísticas foram realizadas com auxílio do software Stata versão 17.0 (StataCorp LP®).

RESULTADOS

A coorte inicialmente avaliada de pacientes diagnosticados com câncer de cabeça e pescoço no HC-Unicamp durante o período de 2010 a 2018 foi composta por 483 pacientes. Destes, 28 pacientes não autorizaram inclusão no estudo e 188 pacientes possuíam estadiamento e/ou tratamento que não atendiam aos critérios de inclusão deste estudo. Com isso, foram incluídos 267 pacientes que atendiam aos critérios de inclusão. Destes, foram excluídos 129 pacientes que não possuíam TC ou que a TC não atendia aos critérios de análise, e 6 pacientes que tinham informações incompletas/ausentes para as análises estatísticas. Com isso, a amostra final foi constituída por 132 pacientes (Figura 4).

Figura 5. Fluxograma apresentando o processo de construção da amostra do estudo



Fonte: elaborado pela autora

As características clínicas e demográficas da amostra estão descritas na Tabela 2, bem como a distribuição de acordo com a massa muscular categorizada em normal ou baixa. Da amostra total, 107 pacientes apresentaram massa muscular normal (n= 107 - 81%), e 25 pacientes apresentaram baixa massa muscular (n= 25 - 19%).

Observa-se que a maioria dos pacientes (n= 116 – 87,8%) é representado por homens, com idade entre 55 e 70 anos (n = 80 – 60,6%). Apesar da maior prevalência de pacientes com baixa massa muscular também possuem IMC menor que 18,5%, observasse que aproximadamente ¼ amostra com baixa massa muscular foi classificada como eutrófica (20%) ou sobrepeso/obesidade (4%) pelo IMC (p<001). Com relação a hábitos sociais de vida, a maioria declarou-se fumante ativo, ou que manteve o hábito por no mínimo 5 anos (n= 122 - 92,4%), e este cenário repetiu-se com relação ao consumo de bebidas alcoólicas (n= 115 - 87,1%). Porém, nenhum desses parâmetros foi diferente de acordo com a massa muscular. Com relação ao status performance, os indivíduos que apresentaram baixa massa muscular, tiveram pior funcionalidade (ECOG 2-3) (p= 0,034).

Tabela 2. Características Demográficas e Clínicas baseadas na massa muscular de pacientes com câncer de cabeça e pescoço com doença localmente avançada em tratamento de quimiorradioterapia

Característica	Total n=132	Muscularidade normal (n= 107)	Baixa muscularidade (n= 25)	Valor de P
Idade, Ne (%)				
<55	35 (26,5)	32 (29,9)	3 (12,0)	0,116*
55-70	80 (60,6)	63 (58,9)	17 (68,0)	
>70	17 (12,9)	12 (11,2)	5 (20,0)	
Sexo, Ne (%)				
Feminino	16 (12,1)	12 (11,2)	4 (16,0)	0,504*
Masculino	116 (87,9)	95 (88,8)	21 (84,0)	
IMC, Ne (%)				
<18,5	30 (22,7)	11 (10,3)	19 (76,0)	<0,001*
18,5-24,9	69 (52,3)	64 (59,8)	5 (20,0)	
>25	33 (25,0)	32 (29,9)	1 (4,0)	
Hábito de fumar, Ne (%)				
Nunca fumou	10 (7,6)	9 (8,4)	1 (4,0)	0,091*
Já fumou (mais de 5 anos)	69 (52,3)	51 (47,7)	18 (72,0)	
Fumante ativo	53 (40,1)	47 (43,9)	6 (24,0)	
Consumo alcoólico, Ne (%)				
Nunca	17 (12,9)	14 (13,1)	3 (12,0)	0,190*
Já consumiu (mais de 5 anos)	82 (62,1)	64 (59,8)	18 (72,0)	
Ativo	33 (25,0)	29 (27,1)	4 (16,0)	
Hipertensão, Ne (%)	38 (28,8)	32 (29,9)	6 (24,0)	0,631*
Diabetes, Ne (%)	14 (10,6)	13 (12,2)	1 (4,0)	0,468*
Localização do tumor, Ne (%)				
Cavidade oral	41 (31,1)	31 (29,0)	10 (40,0)	0,239*
Orofaringe	39 (29,5)	35 (32,7)	4 (16,0)	
Laringe	52 (39,4)	41 (38,3)	11 (44,0)	
Estadiamento, Ne (%)				
III	27 (20,5)	23 (21,5)	4 (16,0)	0,910*
IVA	75 (56,8)	60 (56,1)	15 (60,0)	
IVB	30 (22,7)	24 (22,4)	6 (24,0)	
ECOG, Ne (%)				
0-1	121 (91,7)	101 (94,4)	20 (80,0)	0,034*
2-3	11 (8,3)	6 (5,6)	5 (20,0)	
Quimioterapia de indução, Ne (%)	18 (13,7)	15 (14,2)	3 (12,0)	1,000*
Quimioterapia concomitante, Ne (%)	122 (92,4)	102 (95,3)	20 (80,0)	0,021*

Abreviações – IMC: índice de massa corpórea, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group – escala de performance

* Teste exato de Fisher

Na análise multivariada, no modelo A, considerando apenas a idade, a baixa massa muscular foi fator de risco associado tanto à Sobrevida Global (HR 2,11; IC95% 1,27 - 3,52; $p=0,004$), quanto à Sobrevida Livre de Doença (HR 1,97; IC95% 1,20 - 3,24; $p= 0,008$). No modelo B após ajustes para idade, ECOG, estadiamento, presença de diabetes, presença de hipertensão e realização de quimioterapia concomitante, a baixa massa muscular manteve-se como fator de risco independente para a sobrevida global (HR 1,77; IC95% 1,01-3,07; $p= 0,044$), e não houve significância estatística entre massa muscular e sobrevida livre de doença na análise multivariada ($p= 0,52$) (Tabela 3). A média total de tempo de *follow-up*, em meses, foi de 20.8 (8,7 - 41.5), o grupo que não apresentou baixa massa muscular a média foi de 22.8 (11.8 - 49), e o grupo que apresentou baixa massa muscular a média foi 8.6 meses (2.8 - 28.3).

Tabela 3. Análise univariada e multivariada da massa muscular e sobrevida

Característica	Pacientes em risco	Número de eventos	Média SG (meses)	Modelo A	Modelo B*		
				Ajustado pela idade	Ajustado por multivariável		
				HR (95% IC)	P	HR (95% IC)	P
Sobrevida livre de doença							
Muscularidade normal	107	79	11.8	1 [Referência]	0.008	1 [Referência]	0.052
Baixa muscularidade	25	22	7.8	1.97(1.20–3.24)		1.70(1.00–2.92)	
Sobrevida global							
Muscularidade normal	107	77	22.9	1 [Referência]	0.004	1 [Referência]	0.044
Baixa muscularidade	25	21	8.6	2.11(1.27–3.52)		1.77(1.01–3.07)	

O modelo B foi ajustado para idade ECOG, estadiamento, diabetes, hipertensão e quimioterapia concomitante. Abreviaturas - HR: Razão de risco; IC: Intervalo de confiança

As Figuras 5 e 6 mostram as curvas de Kaplan-Meier, onde é possível identificar a diferença entre a SG global e SLD, entre as populações com baixa massa muscular e massa muscular normal.

Figura 6. Sobrevida Global associada à massa muscular

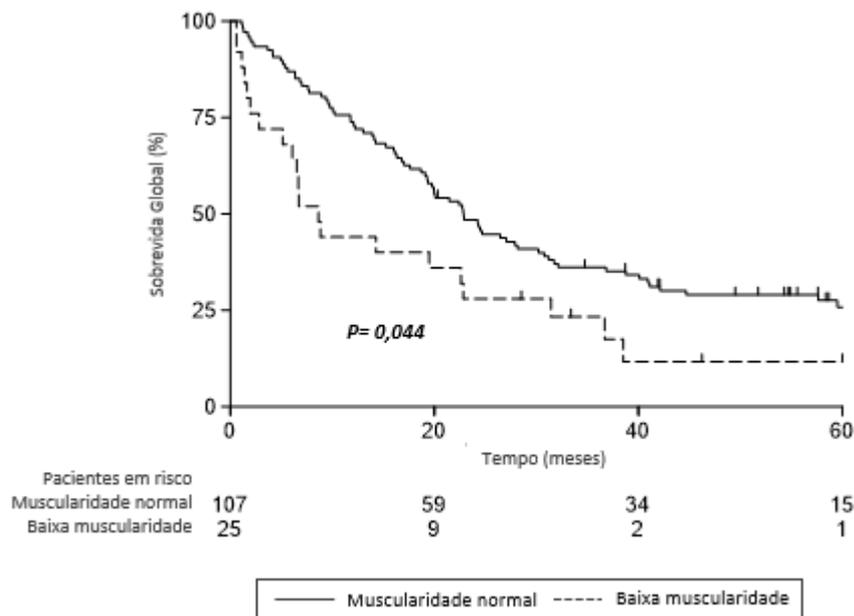
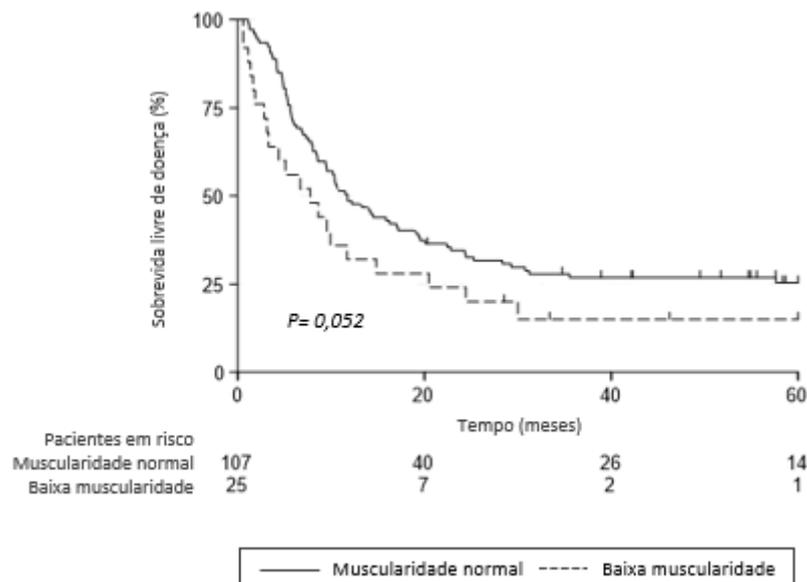


Figura 7. Sobrevida livre de doença associada à massa muscular



Na amostra estudada não foi observada associação entre a relação Neutrófilo/Linfócito e a massa muscular ($p=0,2$).

Quando analisado a associação entre a massa muscular e a resposta completa ao tratamento, observou-se que pacientes com baixa massa muscular respondiam menos ao tratamento (84% versus 60,7% de resposta completa para pacientes com

massa muscular normal) ($p = 0,035$). Não houve diferença estatística entre os grupos de massa muscular quando avaliada a resposta à terapia neoadjuvante ($p= 0,203$) e a toxicidade ao tratamento grau III e IV ($p= 0,824$) (Tabela 4).

Tabela 4. Relação entre massa muscular e tratamento

Sarcopenia				
Característica	Não	Sim	Total	Valor de P
Resposta da doença ao tratamento neoadjuvante				
<i>Progressão da doença</i>	13 (12.5)	4 (18.2)	17 (13.5)	0.203
<i>Estabilização da doença</i>	10 (9.6)	2 (9.1)	12 (9.5)	
<i>Resposta parcial</i>	39 (37.5)	12 (54.5)	51 (40.5)	
<i>Resposta completa</i>	42 (40.4)	4 (18.2)	46 (36.5)	
Resposta Completa				
<i>Não</i>	65 (60.7)	21 (84.0)	86 (65.2)	0.035
<i>Sim</i>	42 (39.3)	4 (16.0)	46 (34.85)	
Toxicidade Grau III-IV				
<i>Sim</i>	53 (58.9)	14 (56.0)	77 (58.3)	0.824

DISCUSSÃO

O presente estudo demonstra que a baixa massa muscular está diretamente associada à sobrevida em pacientes com câncer de cabeça e pescoço localmente avançado tratados com radioterapia como primeira linha de tratamento, sendo este, um fator independente de sobrevida. Além disso, observa-se que a depleção da massa muscular está relacionada a uma resposta menos eficaz ao tratamento nessa população. Embora estudos similares tenham sido conduzidos anteriormente, este representa a primeira pesquisa realizada com a população brasileira.

Acerca dos hábitos de vida que são expressos como fatores de risco, a literatura descreve que os mais relevantes para o diagnóstico de CCP são tabagismo e alcoolismo^{8, 9, 67}. A população deste estudo demonstrou concordância com a literatura e, da amostra total, 52,3% dos pacientes fumou durante mais de 5 anos, e 40,1% ainda se mostra como fumante ativo. No tocante do consumo de bebidas alcoólicas, 62,1% consumiram álcool por mais de 5 anos, e 25% ainda consome com regularidade. No entanto, não houve associação entre esses fatores de risco e baixa massa muscular.

Com relação ao estado nutricional no momento do diagnóstico, estudo prévio¹⁸ relatou que a prevalência da classificação 'baixo peso' em pacientes com CCP está entre 20 e 67%. Neste presente estudo, 22,7% da amostra apresentou IMC abaixo de 18,5kg/m², e 77,3% apresentaram estado nutricional de eutrofia ou sobrepeso/obesidade. Em outro estudo realizado com uma coorte de 1279 pacientes com CCP, sendo 69% com doença localmente avançada, pacientes com classificação de 'baixo peso' pelo IMC tiveram pior sobrevida, quando comparado à pacientes eutróficos⁶⁸. Todavia, o IMC não deve ser considerado para análise da composição corporal nestes pacientes, uma vez que os compartimentos corporais não são analisados individualmente. Além disso, observa-se uma associação mais robusta entre baixa massa muscular e sobrevida, em comparação com o IMC e a sobrevida⁶³.

A relação entre a massa muscular e a sobrevida em pacientes com câncer de cabeça e pescoço tem sido extensivamente investigada. No estudo conduzido por Ye e colaboradores⁶³, no qual incluiu 899 pacientes com CCP, sendo aproximadamente 74% em estágios III e IV, foi utilizado o Índice Muscular Esquelético calculado em L3 baseado nas imagens de C3, com valores de referência específicos para homens e mulheres (52,4cm²/m² e 38,5cm²/m² respectivamente), e observou-se que a baixa massa muscular estava associada a redução na sobrevida global⁶³. Em outra pesquisa, realizada também com pacientes com câncer de cabeça e pescoço, sendo 52% com doença localmente avançada, a massa muscular foi avaliada por meio de tomografia computadorizada, com o índice muscular esquelético determinado a partir da análise em L3⁴⁶. Os valores de corte para determinar baixa massa muscular foram estabelecidos de acordo com o sexo, e nesse estudo, a baixa massa muscular também foi identificada como um fator prognóstico para a mortalidade⁴⁶. No estudo realizado por Meerkek e colaboradores¹⁹, onde foram incluídos 150 pacientes com câncer de cabeça e pescoço em todos os estágios da doença (65% com doença localmente avançada), a baixa massa muscular foi avaliada através da imagem de TC em C3, e posteriormente convertida em L3 para determinar índice muscular esquelético com valor de referência de 43.2cm²/m² ¹⁹. No presente estudo, foram utilizados os valores de corte descritos por Martin et al., que fazem distinção entre os gêneros e, para os homens, empregam valores distintos conforme o IMC.

A análise da área de secção transversal do músculo esquelético na terceira vértebra lombar (L3) é amplamente utilizada em estudos com pacientes com câncer, devido à sua boa correlação com a composição corporal total. Contudo, em pacientes de cabeça e pescoço, a imagem tomográfica muitas vezes não contempla a região abdominal, limitando apenas à cervical. Nesse contexto, a análise da terceira vértebra cervical (C3) é empregada para avaliar a massa muscular. Swartz et al.⁶¹ desenvolveram uma fórmula para converter a área de secção transversal do músculo esquelético em C3 para L3, favorecendo a comparação entre diferentes estudos⁶¹. No entanto, persiste a disparidade nos valores de referência para determinar a baixa massa muscular. Autores adotam variáveis distintas para o cálculo. Por exemplo, Wendrich e colaboradores⁴⁷ não fazem distinção de gênero na determinação do valor de referência, enquanto Swartz⁶¹ e Rijn-Dekker¹⁶ consideram cortes diferentes para os gêneros em seus estudos respectivos. Em um estudo recente, conduzido por Kubrak et al⁶⁹, os autores avaliaram a massa muscular de pacientes com CCP, através do IME determinado em imagem de L3, e estratificaram por sexo. Os pesquisadores sugeriram uma abordagem inovadora, e propuseram um score que estabelece valores de corte para definir a depleção muscular como moderada e severa, com distinção entre os sexos feminino e masculino⁶⁹. Essa heterogeneidade nas metodologias e diferentes pontos de corte entre os estudos, pode dificultar a comparação e influenciar nos resultados da associação entre baixa massa muscular e sobrevida. Desta forma, sugerimos a condução de estudos com amostras mais abrangentes de pacientes, com o intuito de colaborar para o estabelecimento de valores de referência mais acurados, possibilitando comparações mais confiáveis entre eles.

Em um estudo recente realizado com 225 pacientes com CCP, sendo 191 (84,8%) com doença localmente avançada, em tratamento neoadjuvante com quimiorradioterapia (QRT), a avaliação do Índice de Músculo Esquelético (IME) foi em nível de L3, e não foi observado associação entre quantidade de massa muscular pré-tratamento e sobrevida⁷⁰. Nesta pesquisa, o ponto de corte para identificar baixa massa muscular considerava variáveis como sexo e IMC. Em nosso estudo, a análise da massa muscular foi realizada em L3, a partir da conversão da área em C3, e revelou uma associação significativa com a sobrevida.

A incidência de baixa massa muscular no momento do diagnóstico neste estudo foi de 18,9%, e não há uniformidade nesse dado na literatura. Em sua pesquisa com 190 pacientes com carcinoma de células escamosas submetidos a tratamento curativo, Grossberg observou uma incidência de 35,3% de baixa massa muscular no diagnóstico⁴⁶. O estudo de Ahern e colaboradores, que incluiu 101 pacientes com CCP, indicou que 66% apresentaram baixa massa muscular ao diagnóstico⁴³. Rijn-Dekker, em uma coorte de 744 pacientes com CCP tratados com radioterapia, mostrou que 25,4% apresentaram BM ao diagnóstico¹⁶. Entretanto, analisando pela localização do tumor, Rijn-Dekker observou que 37,2% dos pacientes com câncer de cavidade oral apresentavam BM ao diagnóstico. Este dado é semelhante ao observado no presente estudo, onde a incidência de BM na mesma população foi de 40%. A maior incidência neste tipo de câncer especificamente, pode estar relacionada às complicações associadas à presença do tumor nessa localização, como odinofagia, disfagia e obstrução mecânica⁷¹.

A baixa massa muscular, além do impacto na sobrevida global, também está associada a complicações e piores desfechos. Observamos associação entre massa muscular e ECOG ($p= 0,034$), onde pacientes com funcionalidade mais comprometida (ECOG 2-3) apresentaram BM, achados que confirmam a literatura¹⁶. Meerkerk e colaboradores avaliaram idosos com CCP, e viram semelhança em seus resultados, observando associação entre BM e fragilidade, avaliada através da escala *Geriatrics 8*¹⁹. Neste contexto, autores sugerem que a baixa massa muscular parece ser um marcador de estado avançado da doença^{16, 11}.

Na nossa amostra não foi observado associação entre a baixa massa muscular e inflamação, pressupondo que a baixa massa muscular pode estar associada à desnutrição primária e baixa ingestão alimentar, fato que é comum aos pacientes com CCP. Estudo de Kubrak et al. demonstrou que pacientes com CCP em quimio e radioterapia podem apresentar um déficit calórico médio de 1214 Kcal⁷². De maneira semelhante à nossa amostra, neste estudo, os pacientes tiveram IMC médio de 28kg/m² e perderam pouco peso ao diagnóstico.

Com relação à toxicidade, Wendrich mostrou que mais de 30% dos pacientes com carcinoma de células escamosas podem apresentar dose limite de toxicidade de quimioterápico, que tem como consequência a pausa inadvertida do tratamento, e

que pacientes com baixa massa muscular tem risco potencializado de apresentar esta complicação, bem diminuição da sobrevida global⁴⁷. Já Ganju e colaboradores, sugerem que a baixa massa muscular pode resultar em baixa tolerância ao tratamento neoadjuvante, e pior sobrevida⁴⁵. Apesar das evidências da literatura sobre baixa massa muscular e maior frequência de eventos adversos relacionados ao tratamento, não foi encontrada essa associação na nossa amostra.

Este estudo avaliou a composição corporal ao diagnóstico de pacientes com câncer de cabeça e pescoço com doença em estágios avançados. A baixa massa muscular, observada no momento do diagnóstico, é resultado de fatores modificáveis que ocorrem antes desse período. Alterações mecânicas que afetam a mastigação e a deglutição contribuem para a diminuição dos compartimentos corporais, impactando negativamente na resposta ao tratamento oncológico e na sobrevida dos pacientes. Além disso, os efeitos colaterais do tratamento com QRT podem agravar as dificuldades alimentares. É crucial adotar intervenções nutricionais precoces e durante o tratamento, como a implementação de terapia nutricional e a adoção de uma dieta adaptada, visando proporcionar alívio dos sintomas, aumentar a ingestão alimentar e retardar a depleção muscular ao longo do tratamento. Essas abordagens têm o potencial de melhorar a qualidade de vida e a sobrevida desses pacientes.

Algumas limitações foram observadas nesta pesquisa: 1) sendo um estudo retrospectivo, sua natureza pode influenciar na interpretação dos resultados devido à possibilidade de viés de seleção e de registro; 2) o status HPV não foi analisado, e este fato impossibilitou a determinação da etiologia dos diagnósticos, bem como a realização de associações com prognóstico e sobrevida, limitando assim, a compreensão mais abrangente dos resultados; 3) apesar de já descrita na literatura e utilizada em estudos prévios, a análise da composição corporal por imagem de TC em nível de C3 ainda não possui valores de corte padronizados e bem estabelecidos, o que sugere uma limitação deste estudo; 4) as imagens de tomografia disponíveis em nível de C3 foram todas com contraste, o que pode impactar na análise das imagens.

CONCLUSÃO

A baixa massa muscular é um fator prognóstico independente de. sobrevida global em pacientes com câncer de cabeça e pescoço com doença localmente avançada, em tratamento com quimiorradioterapia. A depleção da massa muscular tem impacto negativo na eficácia do tratamento destes pacientes. Porém, esta condição não foi associada à toxicidade ao tratamento e inflamação.

REFERÊNCIAS

1. HANAHAN, D.; WEINBERG, R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, Nova York, v. 144, n. 5, p. 646-74, Mar. 2011
2. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). ABC do Câncer: Abordagens básicas para o controle do câncer. Ministério da Saúde, 2020
3. HANAHAN D.; WEINBERG R.A. The hallmarks of cancer. *Cell.*, Nova York, v. 100, n. 1, p.57-70, Jan. 2000
4. HANAHAN, D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov.*, v. 12, n. 1, p. 31-46, Jan. 2022
5. SUNG H.; FERLAY J.; SIEGEL R.L.; LAVERSANNE M.; SOERJOMATARAM I.; JEMAL A. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2021
6. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Detecção precoce do câncer / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro. INCA, 2021
7. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro: INCA, 2022.
8. European Society for Medical Oncology (ESMO). Squamous cell carcinoma of the head and neck: a guide for patients - information based on ESMO clinical practice guidelines. Anticancer Fund. 2015
9. MACHIELS J.P.; RENÉ LEEMANS C.; GOLUSINSKI W.; GRAU C.; LICITRA L.; GREGOIRE V. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020
10. STURGIS, E. M.; CINCIRIPINI, P. M. Trends in head and neck cancer incidence in relation to smoking prevalence: an emerging epidemic of human papillomavirus-associated cancers? *Cancer*, v. 110, n. 7, p. 1429-1435, Out. 2007
11. POWRÓZEK, T.; DZIWOTA, J.; MAŁECKA-MASSALSKA, T. Nutritional Deficiencies in Radiotherapy-Treated Head and Neck Cancer. *J. Clin. Med.*, 2021

12. FAN, H.C. et al. Increased risk of incident nasopharyngeal carcinoma with exposure to air pollution. *PLoS One*, v. 13, n. 9, Set. 2018
13. Yang, T. et al. Association of Ambient Air Pollution with Nasopharyngeal Carcinoma Incidence in Ten Large Chinese Cities, 2006-2013. *Int J Environ Res Public Health*, v. 17, n. 6, p. 1824, Mar. 2020
14. AMIN, M. B. et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*, v. 69, p. 93-99, 2017
15. CHOW, L. Q. M. Head and Neck Cancer. *N Engl J Med*, v. 382, n. 1, p. 60-72, Jan. 2020
16. RIJN-DEKKER, M. I. V. et al. Impact of sarcopenia on survival and late toxicity in head and neck cancer patients treated with radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, 2020;
17. OKEN, M. M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*, 1982
18. FERRÃO, B. et al. Body composition changes in patients with head and neck cancer under active treatment: a scoping review. *Supportive Care in Cancer*, 2020
19. MEERKERK, C. D. A. et al. Sarcopenia measured with handgrip strength and skeletal muscle mass to assess frailty in older patients with head and neck cancer. *Journal of Geriatric Oncology*, 2021
20. VAN LIEW, J. R. et al. Weight loss after head and neck cancer: A dynamic relationship with depressive symptoms. *Head & Neck*, 2016
21. STONE, L. et al. Association between sarcopenia and mortality in patients undergoing surgical excision of head and neck cancer. *JAMA Otolaryngology Head and Neck Surgery*, v. 145, n. 7, p. 647-654, 2019
22. RYAN, A. M. et al. Effects of weight loss and sarcopenia on response to chemotherapy, quality of life, and survival. *Nutrition*, v. 67-68, 2019
23. COUCH, M. E. et al. Cancer cachexia update in head and neck cancer: Definitions and diagnostic features. *Head Neck*, v. 37, n. 4, p. 594-604, Abr. 2015
24. BARACOS, V. E. et al. Cancer-associated cachexia. *Nat Rev Dis Primers*, v. 4, p. 17105, 2018

25. SADEGHI, M. et al. Cancer cachexia: Diagnosis, assessment, and treatment. *Crit Rev Oncol Hematol*, v. 127, p. 91-104, Jul. 2018
26. FEARON, K. et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*, v. 12, n. 5, p. 489-495, Mai. 2011
27. MÄKITIE, A. A. et al. Managing Cachexia in Head and Neck Cancer: a Systematic Scoping Review. *Adv Ther*, v. 39, n. 4, p. 1502-1523, Abr. 2022
28. NISHIKAWA, H. et al. Cancer Cachexia: Its Mechanism and Clinical Significance. *Int J Mol Sci*, v. 22, n. 16, p. 8491, Ago. 2021
29. MENDES, M. C.; PIMENTEL, G. D.; COSTA, F. O.; CARVALHEIRA, J. B. Molecular and neuroendocrine mechanisms of cancer cachexia. *Journal of Endocrinology*, London, v. 226, n. 3, p. R29-R43, Set. 2015
30. FEARON, K. C.; GLASS, D. J.; GUTTRIDGE, D. C. Cancer cachexia: mediators, signaling, and metabolic pathways. *Cell Metab*, v. 16, n. 2, p. 153-166, Ago. 2012
31. COUCH, M. E. et al. Cancer cachexia update in head and neck cancer: Pathophysiology and treatment. *Head Neck*, v. 37, n. 7, p. 1057-1072, Jul. 2015
32. CHO, Y. et al. Prognostic Significance of Sarcopenia With Inflammation in Patients With Head and Neck Cancer Who Underwent Definitive Chemoradiotherapy. *Frontiers in Oncology*, 2022
33. MALIETZIS, G. et al. Low muscularity and myosteatosis are related to the host systemic inflammatory response in patients undergoing surgery for colorectal cancer. *Annals of Surgery*, v. 263, n. 2, p. 320-325, 2016
34. EDWARDS, A. et al. Prevalence and Impact of Computed Tomography-Defined Sarcopenia on Survival in Patients with Human Papillomavirus-Positive Oropharyngeal Cancer: A Systematic Review. *Adv Nutr*, v. 13, n. 6, p. 2433-2444, Dez. 2022
35. CRUZ-JENTOFT, A. J.; SAYER, A. A. Sarcopenia. *Lancet*, v. 393, n. 10191, p. 2636-2646, Jun. 2019
36. ROSENBERG, I. H. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr*, v. 127, n. 5 Suppl, p. 990S-991S, Mai. 1997

37. PETERMANN-ROCHA, F. et al. Global prevalence of sarcopenia and severe sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, v. 13, n. 1, p. 86-99, Fev. 2022
38. CRUZ-JENTOFT, A. J. et al. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*, v. 48, n. 1, p. 16-31, Jan. 2019
39. PETERSON, S. J.; MOZER, M. Differentiating Sarcopenia and Cachexia Among Patients With Cancer. *Nutr Clin Pract*, v. 32, n. 1, p. 30-39, Fev. 2017
40. FATTOUH, M. et al. Association between pretreatment obesity, sarcopenia, and survival in patients with head and neck cancer. *Head & Neck*, v. 41, p. 707–714, 2019
41. DE BREE, R. et al. Measurement of Sarcopenia in Head and Neck Cancer Patients and Its Association With Frailty. *Front Oncol*, v. 12, p. 884988, Mai. 2022
42. FANG, P. et al. The prognostic value of sarcopenia in oesophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, v. 14, n. 1, p. 3-16, Fev. 2023
43. AHERN, E. et al. Impact of sarcopenia and myosteatosis on survival outcomes for patients with head and neck cancer undergoing curative-intent treatment. *British Journal of Nutrition*, v. 129, p. 406–415, 2023
44. JOVANOVIC, N. et al. Sarcopenia in head and neck cancer: A scoping review. *PLoS One*, v. 17, n. 11, Nov. 2022
45. GANJU, R. G. et al. The impact of sarcopenia on tolerance of radiation and outcome in patients with head and neck cancer receiving chemoradiation. *Radiother Oncol*, v. 137, p. 117-124, Ago. 2019
46. GROSSBERG, A. J. et al. Association of body composition with survival and locoregional control of radiotherapy-treated head and neck squamous cell carcinoma. *JAMA Oncology*, v. 2, n. 6, p. 782-789, 2016
47. WENDRICH, A. W. et al. Low skeletal muscle mass is a predictive factor for chemotherapy dose-limiting toxicity in patients with locally advanced head and neck cancer. *Oral Oncol*, v. 71, p. 26-33, Ago. 2017

48. STEPHENS, N. A. et al. Intramyocellular lipid droplets increase with progression of cachexia in cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, v. 2, n. 2, p. 111-117, Jun. 2011
49. CORREA-DE-ARAUJO, R. et al. Myosteatosi in the Context of Skeletal Muscle Function Deficit: An Interdisciplinary Workshop at the National Institute on Aging. *Front Physiol*, v. 11, p. 963, Ago. 2020
50. SHAVER, A. L. et al. Cross-sectional analysis of myosteatosi and physical function in pretreatment head and neck cancer patients. *Support Care Cancer*, v. 30, n. 4, p. 3401-3408, Abr. 2022
51. FINDLAY, M. et al. Sarcopenia and myosteatosi in patients undergoing curative radiotherapy for head and neck cancer: Impact on survival, treatment completion, hospital admission and cost. *J Hum Nutr Diet*, v. 33, n. 6, p. 811-821, Dez. 2020
52. ROBERTI, E. et al. Muscle quality and not quantity as a predictor of survival in head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*, 2023
53. KURIYAN, R. Body composition techniques. *Indian Journal of Medical Research*, v. 148, n. 5, p. 648-658, Nov. 2018
54. AKAMATSU, Y. et al. Phase angle from bioelectrical impedance analysis is a useful indicator of muscle quality. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, v. 13, n. 1, p. 180-189, Fev. 2022
55. VOGELE, D. et al. Sarcopenia - Definition, Radiological Diagnosis, Clinical Significance. *Rofo*, v. 195, n. 5, p. 393-405, Mai. 2023
56. NÍ BUACHALLA, E. B. et al. Computed tomography diagnosed cachexia and sarcopenia in 725 oncology patients: is nutritional screening capturing hidden malnutrition? *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, v. 9, n. 2, p. 295-305, 2018
57. MARTIN, L. et al. Cancer-associated malnutrition and CT defined sarcopenia and myosteatosi are endemic in overweight and obese patients. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, v. 44, n. 2, p. 227-238, 2020
58. POLTRONIERI, T. S. et al. Assessing skeletal muscle radiodensity by computed tomography: An integrative review of the applied methodologies. *Clin Physiol Funct Imaging*, 40(4), 207-223, Jul. 2020

59. EDWARDS, A. et al. Prevalence and Impact of Computed Tomography-Defined Sarcopenia on Survival in Patients with Human Papillomavirus-Positive Oropharyngeal Cancer: A Systematic Review. *Advances in Nutrition*, 13(6), 2433-2444, Dez. 2022
60. JUNG, A. R. et al. Efficacy of head and neck computed tomography for skeletal muscle mass estimation in patients with head and neck cancer. *Oral Oncology*, v. 95, p. 95-99, 2019
61. SWARTZ, J. E.; POTHEN, A. J.; WEGNER, I.; SMID, E. J.; SWART, K. M. A.; BREE, R. et al. Feasibility of using head and neck CT imaging to assess skeletal muscle mass in head and neck cancer patients. *Oral Oncology*, v. 62, p. 28-33, 2016
62. NASER, M. A.; WAHID, K. A.; GROSSBERG, A. J.; OLSON, B.; JAIN, R.; EL-HABASHY, D. et al. Deep learning auto-segmentation of cervical skeletal muscle for sarcopenia analysis in patients with head and neck cancer. *Frontiers in Oncology*, v. 12, p. 930432, Jul. 2022
63. YE, Z.; SARAF, A.; RAVIPATI, Y.; HOEBERS, F.; CATALANO, P. J.; ZHA, Y. et al. Development and Validation of an Automated Image-Based Deep Learning Platform for Sarcopenia Assessment in Head and Neck Cancer. *JAMA Network Open*, v. 6, n. 8, Ago. 2023
64. SERVICES USDOHAH. Common Terminology Criteria for Adverse Events. 2017;5.
65. HARRIS, P. A. et al. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *Journal of Biomedical Informatics*, v. 42, n. 2, p. 377-381, Abr. 2009
66. Martin L, Birdsell L, MacDonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, et al. Cancer cachexia in the age of obesity: Skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol*. 2013;31(12):1539–47
67. BOSSI, P. et al. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*, v. 32, n. 4, p. 452-465, Abr. 2021
68. GAMA, R. R. et al. Body mass index and prognosis in patients with head and neck cancer. *Head & Neck*, v. 39, n. 6, p. 1226-1233, Jun. 2017

- 69.** KUBRAK, C.; MARTIN, L.; GROSSBERG, A. J. et al. Quantifying the severity of sarcopenia in patients with cancer of the head and neck. *Clinical Nutrition*, v. 43, n. 4, p. 989-1000, Abr. 2024
- 70.** BARDOSCIA, L.; BESUTTI, G.; PELLEGRINI, M.; PAGANO, M.; BONELLI, C.; BONELLI, E. et al. Impact of low skeletal muscle mass and quality on clinical outcomes in patients with head and neck cancer undergoing (chemo)radiation. *Frontiers in Nutrition*, v. 9, p. 994499, Nov. 2022
- 71.** LEE, J. et al. Sarcopenia and Systemic Inflammation Synergistically Impact Survival in Oral Cavity Cancer. *Laryngoscope*, v. 131, n. 5, p. E1530-E1538, Mai. 2021
- 72.** KUBRAK, C. et al. Clinical determinants of weight loss in patients receiving radiation and chemoradiation for head and neck cancer: a prospective longitudinal view. *Head & Neck*, v. 35, n. 5, p. 695-703, Mai. 2013

ANEXOS

Anexo 1. Parecer do Comitê de Ética



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: IMPACTO DA SARCOPENIA E MIOESTEATOSE NO PROGNÓSTICO DE PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

Pesquisador: José Barreto Campello Carvalheira

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 42743120.5.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.126.537

Apresentação do Projeto:

As informações contidas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram obtidas dos documentos apresentados para apreciação ética e das informações inseridas pelo Pesquisador Responsável do estudo na Plataforma Brasil.

Resumo: O Câncer de Cabeça e Pescoço (CCP) corresponde a 4% de todos os casos de cânceres do mundo. No Brasil está entre os 10 tipos de cânceres mais incidentes na população masculina, com destaque para os tumores de cavidade oral e laringe. Efeitos colaterais do tratamento podem comprometer a ingestão alimentar e levar a desnutrição e alterações na composição corporal, entre elas pré-caquexia, caquexia, sarcopenia e mioesteatose. A Tomografia Computadorizada (TC) é considerada como método padrão ouro para diagnóstico e estadiamento na oncologia, e suas imagens auxiliam no diagnóstico de sarcopenia, mioesteatose e obesidade visceral. Entretanto, até o momento não há estudos nacionais que avaliaram a composição corporal e a sua associação com sobrevida em pacientes com CCP. A hipótese a ser testada neste trabalho é a de que há diferenças no prognóstico de pacientes com baixa muscularidade ou não, com redução de radiodensidade muscular ou não, tanto em relação à sobrevida global, quanto em relação à sobrevida livre de progressão. Sendo assim, o objetivo deste estudo é analisar o impacto da composição corporal (baixa muscularidade e radiodensidade) no prognóstico de pacientes com CCP, que estejam em tratamento curativo ou paliativo, atendidos no Ambulatório de Oncologia

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8938 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 5.126.537

Clinica do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC-UNICAMP), entre 2010 e 2017. Trata-se de um estudo retrospectivo com pacientes adultos diagnosticados mediante a biópsia, estágio I a IV, com realização de TC até três meses antes ou depois do início do tratamento, diagnóstico ou recidiva. Variáveis patológicas, clínicas e sociais serão coletadas do prontuário médico do paciente. Para avaliação da composição corporal, serão avaliadas as imagens da TC, pelo Software SliceOMatic, e as áreas de tecido adiposo e muscular serão calculadas em cm^2 , normalizadas pela altura dos indivíduos, utilizando índices específicos. Além disso será avaliada também a radiodensidade, utilizando valores de atenuação muscular, para avaliação da mioesteatose. Para avaliação dos desfechos, será considerada a última data do seguimento registrada em prontuário ou a data do óbito. As análises estatísticas serão efetuadas com auxílio do software Stata versão 12.0 (StataCorp LP®). Serão realizados Teste de Pearson e Qui-quadrado para análise entre as variáveis de pacientes com e sem sarcopenia, e com e sem mioesteatose. Análises de sobrevida serão realizadas através dos métodos Kaplan-Meier e Modelo de Risco Proporcional de Cox. Resultados também serão reportados por meio de estatística descritiva. Será considerado nível de significância de 5%.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Analisar o impacto da baixa muscularidade e redução da radiodensidade muscular no prognóstico (sobrevida livre de doença e sobrevida global) de pacientes com câncer de cabeça e pescoço com doença localizada e localmente avançada, que estejam em tratamento radioterápico, quimioterápico ou cirúrgico, atendidos no ambulatório de oncologia do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP.

Objetivo Secundário: Avaliar a muscularidade e a radiodensidade através dos tecis nos pacientes com câncer de cabeça e pescoço estágios I a IV por meio da análise de imagens de Tomografia Computadorizada. Avaliar a frequência da baixa muscularidade e radiodensidade de acordo com diferentes critérios para a classificação do estado nutricional pelos pacientes com câncer de cabeça e pescoço atendidos no ambulatório de oncologia do Hospital das Clínicas da UNICAMP. Avaliar os marcadores inflamatórios através de exames bioquímicos (cálcio total, albumina, hemoglobina, WBC, RDW, neutrófilo, linfócito, eosinófilo, monócito, plaqueta) em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, e investigar suas associações com as modificações na composição corporal e sobrevida livre de doença e sobrevida global. Analisar a associação da área e radiodensidade de tecido muscular, índice de musculatura esquelética, área de tecido adiposo total, subcutâneo e intramuscular, e seus respectivos índices com a sobrevida livre de doença e com a sobrevida global. Identificar associação entre características tumorais, do tratamento e do

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8938 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 5.126.537

estado nutricional dos indivíduos com a muscularidade, a radiodensidade do músculo e do tecido adiposo e outras modificações na composição corporal de pacientes com câncer de cabeça e pescoço estágios I a IV.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os riscos aos pacientes a serem incluídos no presente estudo não são previsíveis e são minimizados pelo fato da pesquisa não envolver contato direto com os participantes. No entanto, há um risco mínimo de perda de confidencialidade das informações, que são riscos característicos do ambiente virtual. Entretanto, com o seguimento das normas previstas e com a garantia do anonimato do paciente, ele se torna improvável. Será esclarecido que os pesquisadores estão cientes quanto ao risco mínimo de perda de confidencialidade dos dados coletados dos participantes da pesquisa submetida, sendo certo que irão atuar para proteção e manutenção do sigilo de toda e qualquer informação coletada de caráter pessoal. Os procedimentos adotados obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme resolução no 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, Ministério da Saúde. O anonimato será respeitado a partir da utilização no protocolo de pesquisa de número de identificação para cada paciente. Os protocolos de pesquisa somente serão acessados pelos pesquisadores deste projeto e ficarão armazenados em local de acesso restrito. As informações serão armazenadas no sistema eletrônico Redcap™, que garante controle na gestão dos dados e ficarão sob a guarda e responsabilidade do coordenador deste projeto.

Benefícios: Considerando a alta prevalência do CCP, alteração da composição corporal, além do impacto negativo no setor de saúde pública, é fundamental conhecer as características do paciente e investigar os fatores que podem impactar no prognóstico da doença para auxiliar no desenvolvimento de melhores estratégias de manejo em pacientes com tumores de CCP. O presente estudo possui como benefício esclarecer conhecimentos acerca do impacto da baixa muscularidade e radiodensidade muscular no prognóstico de pacientes com câncer de cabeça e pescoço, além de contribuir para melhoria da abordagem nutricional e terapêutica desses pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Essa versão é solicitação de emenda ao projeto aprovado pelo Parecer Consubstanciado CEP n.o 4.682.998 de 30 de abril de 2021.

Apresentou a seguinte justificativa: "Inserção de novo pesquisador. A pesquisadora irá iniciar o Mestrado Profissional pelo programa de pós-graduação em Oncologia da FCM-UNICAMP e a dissertação será conduzida neste projeto. Portanto, solicito também a inserção das pesquisadoras

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 5.126.537

no TCLE para que estas possam realizar o recrutamento e aplicação do termo de consentimento.”

A equipe de pesquisa era composta por:

Pesquisadores:

Larissa Ariel Oliveira Santos

Rafaella Caroline de Lellis Moreira

Livia Dias Guerra

Dra. Lígia Traldi Macedo

Marina Nogueira Silveira

Sandra Regina Brambila

Orientador: Prof. Dr. José Barreto Campello Carvalheira

Coorientador: Dra. Maria Carolina Santos Mendes

Será incluída:

Fernanda Silva Santos

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram anexados os seguintes documentos:

1- PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1843768_E1.pdf

2- TCLE_V2_E1.pdf

3- BrochuraProjeto_V2_E1.pdf

Recomendações:

A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), do Conselho Nacional de Saúde (CNS) orienta a adoção das diretrizes do Ministério da Saúde (MS) decorrentes da pandemia causada pelo Coronavírus SARS-CoV-2 (Covid-19), com o objetivo de minimizar os potenciais riscos à saúde e a integridade dos participantes de pesquisas e pesquisadores.

De acordo com carta circular da CONEP intitulada "ORIENTAÇÕES PARA CONDUÇÃO DE PESQUISAS E ATIVIDADE DOS CEP DURANTE A PANDEMIA PROVOCADA PELO CORONAVÍRUS SARS-COV-2 (COVID-19)" publicada em 09/05/2020, referente ao item II. "Orientações para Pesquisadores":

- Aconselha-se a adoção de medidas para a prevenção e gerenciamento de todas as atividades de pesquisa, garantindo-se as ações primordiais à saúde, minimizando prejuízos e potenciais riscos, além de prover cuidado e preservar a integridade e assistência dos participantes e da equipe de pesquisa.

- Em observância às dificuldades operacionais decorrentes de todas as medidas impostas pela pandemia do SARS-CoV-2 (COVID-19), é necessário zelar pelo melhor interesse do participante da pesquisa, mantendo-o informado sobre as modificações do protocolo de pesquisa que possam

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 5.126.537

afetá-lo, principalmente se houver ajuste na condução do estudo, cronograma ou plano de trabalho.

- Caso sejam necessários a suspensão, interrupção ou o cancelamento da pesquisa, em decorrência dos riscos imprevisíveis aos participantes da pesquisa, por causas diretas ou indiretas, caberá aos investigadores a submissão de notificação para apreciação do Sistema CEP/Conep.
- Nos casos de ensaios clínicos, é permitida, excepcionalmente, a tramitação de emendas concomitantes à implementação de modificações/alterações no protocolo de pesquisa, visando à segurança do participante da pesquisa, assim como dos demais envolvidos no contexto da pesquisa, evitando-se, ainda, quando aplicável, a interrupção no tratamento dos participantes da pesquisa. Eventualmente, na necessidade de modificar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), o pesquisador deverá proceder com o novo consentimento, o mais breve possível.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Emenda considerada aprovada.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).
- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.063-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 5.126.537

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_184376_8_E1.pdf	15/10/2021 15:57:35		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_V2_E1.pdf	15/10/2021 15:56:01	MARIA CAROLINA SANTOS MENDES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	BrochuraProjeto_V2_E1.pdf	15/10/2021 15:55:53	MARIA CAROLINA SANTOS MENDES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TCLUD_Assinado.pdf	20/04/2021 10:00:30	MARIA CAROLINA SANTOS MENDES	Aceito

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8938 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 5.126.537

Justificativa de Ausência	TCUD_Assinado.pdf	20/04/2021 10:00:30	MARIA CAROLINA SANTOS MENDES	Aceito
Outros	Carta_Resposta.pdf	20/04/2021 10:00:01	MARIA CAROLINA SANTOS MENDES	Aceito
Declaração de concordância	DeclaracaoAnuencia.pdf	20/04/2021 09:57:18	MARIA CAROLINA SANTOS MENDES	Aceito
Outros	Comprovante_vinculo_PP.pdf	02/02/2021 11:34:27	MARIA CAROLINA SANTOS MENDES	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	PedidoDispensaTCLE.pdf	15/12/2020 10:25:44	MARIA CAROLINA SANTOS MENDES	Aceito
Folha de Rosto	folha_Rosto.pdf	15/12/2020 10:24:42	MARIA CAROLINA SANTOS MENDES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 25 de Novembro de 2021

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Coleghini
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.063-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br

Anexo 2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Impacto da sarcopenia e mioesteatose no prognóstico de pacientes com câncer de cabeça e pescoço

Número do CAAE: 42743120.5.0000.5404

Pesquisador principal: José Barreto Campello Carvalheira

Prezado (a) senhor (a),

Você está sendo convidado a participar como voluntário de um estudo. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos e deveres como participante.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se você não quiser participar ou retirar sua autorização, a qualquer momento, não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo.

Você foi convidado para participar da pesquisa "Impacto da sarcopenia e mioesteatose no prognóstico de pacientes com câncer de cabeça e pescoço". O estudo tem como objetivo principal avaliar se a presença de sarcopenia (que é a diminuição da massa muscular) e a mioesteatose (que é uma alteração no músculo por uma infiltração de gordura) influencia na evolução de pacientes com câncer de cabeça e pescoço (se aumenta ou diminui o tempo de acompanhamento no hospital, se diminui o tempo de vida, se altera a quantidade e qualidade do músculo e gordura corporal).

A sua participação consiste no compartilhamento dos dados do seu prontuário médico durante o tempo que você esteve em acompanhamento no Hospital de

Rubrica participante

Rubrica pesquisador

Clinicas da Universidade Estadual de Campinas com diagnóstico de câncer de cabeça e pescoço em tratamento com radioterapia, quimioterapia ou na realização de alguma cirurgia.

Os riscos atribuídos a sua participação nesta pesquisa não são previsíveis. No entanto, há um risco mínimo de perda de confidencialidade, que são riscos característicos do ambiente virtual. Entretanto, com o seguimento das normas previstas e com a garantia do anonimato do paciente, ele se torna improvável. É importante ressaltar que os pesquisadores deste estudo estão cientes quanto ao risco mínimo de perda de confidencialidade, sendo certo que irão atuar para proteção e manutenção do sigilo de toda e qualquer informação coletada de caráter pessoal. Os procedimentos adotados obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme resolução no 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, Ministério da Saúde.

Todas as informações obtidas neste estudo são confidenciais e serão armazenadas sem o nome dos participantes no espaço de armazenamento designado para a pesquisa. Você tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. As informações serão analisadas em conjunto com a de outros participantes e serão usadas apenas para fins da pesquisa e publicadas em revistas especializadas e em congressos.

É importante ressaltar a importância de que você guarde em seus arquivos ou documentos uma cópia deste termo de Registro de Consentimento. Para a sua segurança, você também receberá a via assinada pelos pesquisadores.

Para participar deste estudo você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Apesar disso, diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa, você tem assegurado o direito à indenização. Ao participar desta pesquisa, você não terá nenhum benefício direto. Entretanto, esperamos que este estudo traga informações importantes sobre o câncer de cabeça e pescoço de forma a aumentar nosso conhecimento sobre esta nova

Rubrica participante

Rubrica pesquisador

doença.

Este termo de consentimento será disponibilizado para você por meio eletrônico e a resposta ao formulário será arquivada pelo pesquisador responsável.

Para esclarecimento de dúvidas ou outras considerações sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato conosco pelo e-mail e telefone listados abaixo:

Pesquisador principal: José Barreto Campello Carvalheira

Pesquisadora assistente: Maria Carolina Santos Mendes

Pesquisadoras assistentes: Larissa Ariel Oliveira Santos, Lívia Dias Guerra, Rafaella Caroline de Lellis Moreira, Fernanda Silva Santos, Sandra Regina Branbilla, Lígia Traldi Macedo e Marina Nogueira Silveira

E-mail: lab.jbarreto@gmail.com

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, você poderá entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP das 08:00hs às 11:30hs e das 13:00hs às 17:30hs na Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13063-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8938 ou (19) 3521-7187; e-mail: cep@unicamp.br

O papel do CEP é avaliar e acompanhar os aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos. A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), tem por objetivo desenvolver a regulamentação sobre proteção dos seres humanos envolvidos nas pesquisas. Desempenha um papel coordenador da rede de Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) das instituições, além de assumir a função de órgão consultor na área de ética em pesquisas. Após ter recebido esclarecimentos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar:

- Aceito participar do estudo
- Não aceito participar do estudo

Rubrica participante

Rubrica pesquisador

Favor escolher indicar quem respondeu ao formulário:

- Participante
- Responsável legal
- Cônjuge
- Filho (a)
- Pai / Mãe

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 486/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma cópia por meio eletrônico deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado e pela CONEP, quando pertinente. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

Rubrica participante

Rubrica pesquisador