



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

LARISSA ARIEL OLIVEIRA CARRILHO

AVALIAÇÃO DO PAPEL DO TECIDO ADIPOSEO NO PROGNÓSTICO DE  
PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO LOCALMENTE  
AVANÇADO SUBMETIDOS À RADIOTERAPIA COMO TRATAMENTO DE  
PRIMEIRA LINHA

CAMPINAS

2024

LARISSA ARIEL OLIVEIRA CARRILHO

AVALIAÇÃO DO PAPEL DO TECIDO ADIPOSEO NO PROGNÓSTICO DE  
PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO LOCALMENTE  
AVANÇADO SUBMETIDOS À RADIOTERAPIA COMO TRATAMENTO DE  
PRIMEIRA LINHA

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  
COORIENTADOR: DRA. MARIA CAROLINA SANTOS MENDES

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO  
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA  
ALUNA LARISSA ARIEL OLIVEIRA CARRILHO, E ORIENTADA PELO  
PROF. DR. JOSÉ BARRETO CAMPELLO CARVALHEIRA.

CAMPINAS

2024

# FICHA CATALOGRÁFICA

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

C235a Carrilho, Larissa Ariel Oliveira, 1996-  
Avaliação do papel do tecido adiposo no prognóstico de pacientes com câncer de cabeça e pescoço localmente avançado submetidos à radioterapia como tratamento de primeira linha / Larissa Ariel Oliveira Carrilho. – Campinas, SP : [s.n.], 2024.

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

1. Neoplasias de cabeça e pescoço. 2. Adiposidade. 3. Composição corporal. 4. Avaliação nutricional. 5. Desnutrição. I. Carvalheira, José Barreto Campello, 1971-. II. Mendes, Maria Carolina Santos, 1983-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

## Informações Complementares

**Título em outro idioma:** Evaluation of the role of adipose tissue in the prognosis of patients with locally advanced head and neck cancer undergoing radiotherapy as the first line of treatment

**Palavras-chave em inglês:**

Head and neck neoplasms

Adipose tissue

Body composition

Nutrition assessment

Malnutrition

**Área de concentração:** Oncologia

**Titulação:** Mestra em Ciências

**Banca examinadora:**

José Barreto Campello Carvalheira

Carlos Takahiro Chone

Juliana Maria Faccioli Sicchieri

**Data de defesa:** 31-01-2024

**Programa de Pós-Graduação:** Assistência ao Paciente Oncológico

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

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-3663-1942>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/4289339838748440>

# **COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO**

**LARISSA ARIEL OLIVEIRA CARRILHO**

**ORIENTADOR: JOSÉ BARRETO CAMPELLO CARVALHEIRA**

**COORIENTADOR: MARIA CAROLINA SANTOS MENDES**

## **MEMBROS TITULARES:**

**1. PROF. DR. JOSÉ BARRETO CAMPELLO CARVALHEIRA**

**2. PROF. DR. CARLOS TAKAHIRO CHONE**

**3. PROF. DR. JULIANA MARIA FACCIOLI SICCHIERI**

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: 31/01/2024**

## DEDICATÓRIA

Aos meus pais, meu esposo e meus pacientes.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus, por me guiar na jornada da vida, mostrando-me os caminhos pelos quais eu deveria percorrer e enviando pessoas para me guiar neste processo. O mestrado foi uma experiência e tanto, pude explorar a pesquisa, a docência (através do estágio docente) e manter a minha prática profissional, o que foi melhor do que eu planejava e sei que Deus estava cuidando de cada passo.

Aos meus pais, que apesar de toda a simplicidade, foram a base de apoio em toda a minha formação educacional, o que me permitiu chegar até o mestrado.

Ao meu esposo, por ter embarcado comigo nessa jornada. O início e a conclusão desse sonho foram concretizados com o seu apoio incondicional. Obrigada pela paciência e companheirismo com a nossa família.

Ao meu grupo de pesquisa, pelas trocas desde a coleta de dados até o conhecimento compartilhado em discussões científicas. O grupo me possibilitou conhecer pessoas que se tornaram bons amigos, os quais sempre vou ter um grande carinho.

À minha querida parceira de pesquisa que se tornou uma amiga, Fabiana Lascale, por tanta paciência e ajuda, desde a coleta de dados até a escrita de artigos, além dos conselhos e experiências trocadas.

À querida Sandra Regina Brambilla, pela escuta, tempo compartilhado, conselhos, incentivos e todo o carinho.

Agradeço à minha coorientadora ímpar, Maria Carolina Santos Mendes, por tanto apoio. Carol, você segurou a minha mão desde o princípio, abrindo-me portas profissionais e acadêmicas. Tenho uma grande admiração por você enquanto ser humano, professora e pesquisadora. Obrigada por tanta paciência em escutar, aconselhar e ensinar. O mundo tem muito a ganhar com você enquanto ser humano e profissional.

Agradeço ao meu orientador José Barreto Campello Carvalheira, pela proposta do estudo, pelos ensinamentos, por me fazer enxergar cada dia mais a necessidade de aproximação da pesquisa clínica com a prática profissional no Brasil. Obrigada professor, por aceitar as minhas ideias, sugerir ideias, pelas críticas e pelo ser humano que se mostra em cada conversa e cada troca científica.

Aos meus pacientes, aqueles que se foram, os que permanecem e os que estão por vir. A minha vontade de pesquisar e aprender cresce a cada dia por poder pensar em ajudar pessoas e estreitar a relação entre pesquisa e profissional.

Finalmente, agradeço à UNICAMP, por permitir mais uma vez a minha formação, um lugar de excelência e acolhimento.

# EPÍGRAFE

“Educação é educação. Deveríamos aprender tudo e então escolher qual caminho seguir.”

*Malala Yousafzai*

## RESUMO

**Introdução:** Pacientes com câncer de cabeça e pescoço (CCP) possuem alto risco de desnutrição em função do tumor e do tratamento aplicado. Além do estado nutricional, a composição corporal é reconhecida como um fator prognóstico nesses pacientes. Todavia, a relação do tecido adiposo (TA) com a sobrevida nesta população ainda não está bem elucidada, ora exercendo papel protetor ora agravando o prognóstico. **Objetivo:** Avaliar a associação entre a adiposidade e a radiodensidade do TA na sobrevida de pacientes com CCP localmente avançado (CCPLA) que receberam radioterapia como primeira linha de tratamento. **Métodos:** Estudo retrospectivo, composto por 132 pacientes diagnosticados com CCPLA entre Janeiro de 2010 e Dezembro de 2018, tratados no Hospital de Clínicas da UNICAMP. A avaliação da composição corporal foi realizada a partir de imagens de Tomografia Computadorizada (TC) ao nível da terceira vértebra cervical (C3) com auxílio do software SliceOMatic V.5.0 (Tomovision, Canadá). Foram avaliadas a radiodensidade e a área do TA, o que permitiu o cálculo do Índice do Tecido Adiposo Total (TATI). O desfecho primário foi a Sobrevida Global (SG). Modelos de Risco Proporcional de Cox foram usados para análises da sobrevida. O modelo A foi ajustado para a idade e o modelo B, foi ajustado para idade, ECOG, diabetes, hipertensão, quimioterapia concomitante e estágio tumoral. O nível de significância foi de 5%. Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNICAMP (CAAE: 42743120.5.0000.5404). **Resultados:** Dos 132 pacientes com CCPLA incluídos, a maior parte da amostra era do sexo masculino (87.9%), com idade entre 55 e 70 anos (60.6%) e considerados eutróficos pelo Índice de Massa Corporal (IMC) (52.3%). Os pacientes agrupados no maior tercil de TATI apresentaram menor risco de mortalidade quando comparados àqueles no menor tercil, modelo A [HR: 0.49 (IC 95%:0.30–0.79); p=0.007] e modelo B [HR: 0.56 (IC 95%:0.32–0.96); p=0.039]. Enquanto o maior tercil de radiodensidade do TA (TATR) teve associação significativa com maior risco de morte no modelo A (HR: 2.15 (IC 95%:1.24-3.70); p=0.022], porém a significância não foi mantida no modelo B. Pacientes com maior adiposidade tiveram maior mediana de sobrevida 27,9 meses (p= 0,0193), em comparação aos pacientes de médio e menor TATI, 22,5 e 13,9 meses, respectivamente. Não houve diferença estatística para valores da razão neutrófilo linfócito (NLR) entre os grupos de TATI (p=0.47). Indivíduos com menor

adiposidade apresentaram menor ingestão energética quando comparados aos pacientes com maior TATI ( $p=0,03$ ). **Conclusão:** A maior adiposidade é fator de proteção independente para a SG em pacientes com CCPLA. Por outro lado, TATR não influenciou diretamente a sobrevida, possivelmente por ser marcador de inflamação, fenômeno não observado neste estudo. Sugere-se que avaliação do TATI e intervenções nutricionais precoces podem melhorar o prognóstico desses pacientes.

**Palavras-chave:** Neoplasias de Cabeça e Pescoço; Adiposidade; Composição Corporal; Avaliação Nutricional; Desnutrição.

## ABSTRACT

**Introduction:** Patients with head and neck cancer (HNC) are at increased risk of malnutrition due to the tumor and the treatment applied. In addition to nutritional status, body composition is recognized as a prognostic factor in these patients. However, the relationship between adipose tissue (AT) and survival in this population is still unclear, sometimes playing a protective role and sometimes worsening the prognosis. **Objective:** To evaluate the association between adiposity and radiodensity of adipose tissue in the prognosis of patients with locally advanced HNC who received radiotherapy as the first line of treatment. **Methods:** This is a retrospective study, that included 132 patients diagnosed with locally advanced HNC between January 2010 and December 2018, treated at Hospital de Clínicas of UNICAMP. The body composition assessment was performed using Computed Tomography (CT) images at the level of the third cervical vertebra (C3) using the SliceOMatic V.5.0 software (Tomovision, Canada). The radiodensity and the area of adipose tissue were evaluated, which allowed the calculation of the Total Adipose Tissue Index (TATI). The primary outcome was overall survival. Cox proportional hazards models were used for survival analyses. Model A was adjusted for age and model B was adjusted for age, ECOG, diabetes, hypertension, concomitant chemotherapy and tumor stage. The significance level was 5%. The study was approved by the Research Ethics Committee of UNICAMP (CAAE: 42743120.5.0000.5404). **Results:** Most of the sample were male (87.9%), aged between 55 and 70 years (60.6%) and considered eutrophic by the Body Mass Index (BMI) (52.3%). Patients grouped in the highest TATI tertile had a lower risk of mortality when compared to those in the lowest tertile, model A [HR: 0.49 (95% CI: 0.30–0.79);  $p=0.007$ ] and model B [HR: 0.56 (95% CI: 0.32–0.96);  $p=0.039$ ]. While the highest radiodensity tertile of AT (TATR) had a significant association with a higher risk of death in model A (HR: 2.15 (95% CI: 1.24–3.70);  $p=0.022$ ], with no statistical significance in model B. Patients with greater adiposity had a higher median survival of 27.9 months ( $p=0.0193$ ), compared to patients with medium and lower TATI, 22.5 and 13.9, respectively. There was no statistical difference for values of the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) among the TATI groups ( $p=0.47$ ). Individuals with lower adiposity had lower energy intake when compared to patients with higher TATI ( $p=0.03$ ). **Conclusion:** Greater adiposity is an independent

protective factor for overall survival in patients with locally advanced HNC. On the contrary, the TATR did not directly influence survival, possibly because it is an inflammation marker, a phenomenon not observed in this study. The assessment of the TATI and early nutritional interventions can improve the prognosis of these patients.

**Key words:** Head and Neck Neoplasms; Adipose Tissue; Body Composition; Nutrition Assessment; Malnutrition.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> - Incidência de 2023 dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados por sexo, exceto pele não melanoma.....	25
<b>Figura 2.</b> Análise da composição corporal pelo corte axial de L3.....	38
<b>Figura 3.</b> Análise da muscularidade pelo corte axial de C3.....	38
<b>Figura 4.</b> Análise do tecido adiposo a partir do corte axial de C3.....	51
<b>Figura 5.</b> Fluxograma de seleção da amostra.....	54
<b>Figura 6.</b> Avaliação sobrevida global pelas curvas de Kaplan-Meier conforme o perfil de adiposidade.....	58
<b>Figura 7.</b> Análise da ingestão energética conforme o tercil de adiposidade.....	59

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

<b>Quadro 1.</b> Levantamento de estudos que avaliaram atenuação do tecido adiposo no prognóstico de pacientes oncológicos.....	46
<b>Quadro 2.</b> Levantamento de estudos que avaliaram a adiposidade no prognóstico de pacientes oncológicos.....	48
<b>Quadro 3.</b> Classificação dos tercís de adiposidade conforme o TATI e segundo o sexo.....	53
<b>Tabela 1.</b> Características demográficas e clínicas segundo o tercil de adiposidade.....	56
<b>Tabela 2.</b> Distribuição das variáveis de composição corporal.....	57
<b>Tabela 3.</b> Modelos Multivariáveis para Adiposidade e Muscularidade.....	58

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

AJCC: *American Joint Committee on Cancer*

ATP: Adenosina Trifosfato

C3: Terceira Vértebra Cervical

CCP: Câncer de Cabeça e Pescoço

CCPLA: Câncer de Cabeça e Pescoço Localmente Avançado

CEC: Carcinoma de Células Escamosas

CFN: Cadastro Nacional de Falecidos

CHC: Carcinoma Hepatocelular

CP: Cabeça e Pescoço

DEXA: Dual-energy X-ray Absorptiometry / Absorciometria dupla de raios-x

EBV: Vírus Epstein-Barr

ECOG: Eastern Cooperative Oncologic Group

ESMO: Sociedade Europeia de Oncologia Médica

ESPEN: Sociedade Europeia de Nutricional Enteral e Parenteral

EWGSOP: European Working Group on Sarcopenia in Older People

FML: Fator Mobilizador de Lipídios

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana

HPV: Papilomavírus Humano

HR: Hazard Ratio

HU: Unidades de Hounsfield

IC: Intervalo de Confiança

IDH: Índice de Desenvolvimento Humano

IL: Interleucina

IMC: Índice de Massa Corporal

IMRT: Radioterapia com Modulação da Intensidade do Feixe de Tratamento

INCA: Instituto Nacional do Câncer

IQR: Intervalo Interquartil

JAK: Janus Quinase

L3: Terceira Vértebra Lombar  
L4: Quarta Vértebra Lombar  
mGPS: Escore Prognóstico de Glasgow modificado  
NLR: *Neutrophil to Lymphocyte Ratio* / Razão Neutrófilo Linfócito  
NPI: Índice Prognóstico Nutricional  
OR: Odds Ratio  
PCR: Proteína C Reativa  
PIF: Fator Indutor de Proteólise  
PTHrp: Proteína relacionada ao Hormônio da Paratireoide  
QT: Quimioterapia  
RM: Ressonância Magnética  
RT: Radioterapia  
SARC-F: Simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia  
SAT: Tecido Adiposo Subcutâneo  
SATI: Índice do Tecido Adiposo Subcutâneo  
SG: Sobrevida Global  
SLD: Sobrevida Livre de Doença  
SLP: Sobrevida Livre de Progressão  
SMI: Índice Muscular Esquelético  
TA: Tecido Adiposo  
TAT: Tecido Adiposo Total  
TATI: Índice do Tecido Adiposo Total  
TATR: Radiodensidade do Tecido Adiposo Total  
TC: Tomografia Computadorizada  
TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido  
TNF-alfa: Fator de Necrose Tumoral Alfa  
TNM: Tumor, Linfonodo e Metástase  
UCP-1: Proteína Desacopladora 1  
VAT: Tecido Adiposo Visceral  
VATI: Índice Do Tecido Adiposo Visceral

## SUMÁRIO

Introdução.....	19
Objetivos.....	23
<b>Objetivo geral.....</b>	<b>23</b>
<b>Objetivos específicos.....</b>	<b>23</b>
Revisão da Literatura.....	24
<b>Epidemiologia do câncer.....</b>	<b>24</b>
<b>Câncer de cabeça e pescoço.....</b>	<b>25</b>
<b>Fatores de risco do câncer de cabeça e pescoço.....</b>	<b>26</b>
<b>Diagnóstico e estadiamento do câncer de cabeça e pescoço.....</b>	<b>28</b>
<b>Tratamento do câncer de cabeça e pescoço.....</b>	<b>30</b>
<b>Fatores prognósticos no câncer de cabeça e pescoço.....</b>	<b>32</b>
<b>Desnutrição no câncer.....</b>	<b>33</b>
<b>Aspectos da terapia nutricional no câncer de cabeça e pescoço.....</b>	<b>34</b>
<b>Avaliação da composição corporal pela tomografia computadorizada.....</b>	<b>37</b>
<b>Caquexia do câncer.....</b>	<b>39</b>
<b>Fatores inflamatórios e desfechos no câncer.....</b>	<b>42</b>
<b>Sarcopenia.....</b>	<b>43</b>
<b>Características do tecido adiposo no câncer de cabeça e pescoço.....</b>	<b>45</b>
Metodologia.....	49
<b>Tipo de estudo.....</b>	<b>49</b>
<b>Critérios de inclusão.....</b>	<b>49</b>
<b>Critérios de exclusão.....</b>	<b>49</b>
<b>Variáveis coletadas.....</b>	<b>49</b>
<b>Composição corporal.....</b>	<b>50</b>

<b>Índice inflamatório</b> .....	51
<b>Desfechos</b> .....	52
<b>Questões éticas</b> .....	52
<b>Análise estatística</b> .....	52
Resultados.....	54
Discussão.....	60
Conclusão.....	67
Referências.....	68
Anexos.....	85

## INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença com altas taxas mundiais de morbidade e mortalidade, sendo os tumores de cabeça e pescoço responsáveis por uma incidência de 337.713 casos novos e 177.757 mortes em 2020 (1). Nos Estados Unidos (2) e no Brasil (3), as estimativas de 2023 apresentaram o câncer de cabeça e pescoço (CCP) entre os 10 cânceres mais incidentes em homens.

Considera-se CCP os tumores originados no trato aerodigestivo superior, incluindo: cavidade oral, glândulas salivares, laringe, nasofaringe, orofaringe, hipofaringe, seios nasais e paranasais (4). Esse tipo oncológico é mais incidente em pacientes do sexo masculino e pode ter como principais fatores de risco o tabagismo, etilismo e a exposição ao Papilomavírus Humano (HPV) (5-7).

O diagnóstico do CCP ocorre mediante a reunião de análises feitas a partir de exames físicos, exames moleculares, avaliação de métodos de imagem e biópsia (8). A partir do rastreamento e estadiamento da doença, é dado o diagnóstico da doença em estágio inicial (CCP localizado), avançado (CCP localmente avançado – CCPLA) ou metastático, quando há disseminação para outros órgãos e tecidos. Pode-se dizer que o CCPLA é considerado estágio intermediário, ou seja, quando o câncer está avançado, mas não houve disseminação da doença, ou seja, metástase à distância (8). Todavia, existe um risco aumentado na recidiva ou metástase nesses pacientes, o que torna primordial a avaliação da disseminação do tumor por meio dos exames de imagem ao momento do diagnóstico, visando sobretudo a identificação da presença da doença em linfonodos regionais e pulmonares. (8)

A American Cancer Society publicou que no período de 2015 a 2019 quando foi feita a distribuição dos estágios tumorais por etnia, evidenciou-se uma maior frequência de casos de tumores de cavidade oral e faringe em estágio localmente avançado para negros (53%) e brancos (53%). Para os tumores de CP localizados, o maior acometimento foi em brancos (30%) em comparação com a etnia negra (24%) (2).

A radioterapia (RT) concomitante ou não à quimioterapia (QT) é uma das abordagens para tratamento no CCP localmente avançado (CCPLA) (9). Esse grupo tratado com RT com ou sem QT pode apresentar uma sobrevida variável de 10 a 50 % a qual pode ser influenciada por diferentes aspectos: *performance status* do paciente, idade, presença de comorbidades, hábitos de vida, estado nutricional

prévio e composição corporal (10). Por outro lado, o próprio tratamento pode provocar impactos no estado clínico do indivíduo, comprometimento do estado nutricional e alterações na composição corporal (11).

A população de pacientes com CCP possui a segunda maior prevalência de desnutrição entre os pacientes oncológicos, podendo evoluir com uma perda de peso de até 55 % durante o tratamento (12-14). A desnutrição é associada a desfechos negativos no câncer, como piora da qualidade de vida, maior toxicidade ao tratamento, maiores taxas de internação hospitalar e óbito (15-17). Esse risco aumentado de desnutrição pode ser prévio ao diagnóstico, podendo piorar ao longo da jornada do paciente, sendo normalmente atribuído à localização da doença e ao tratamento oncológico aplicado (11).

A radioterapia facilita o surgimento de sintomas de impacto nutricional que podem ser piorados quando a quimioterapia é associada (12). A presença de odinofagia, mucosite, disfagia, xerostomia e alteração do paladar levam ao comprometimento da ingestão de alimentos, produzindo um balanço energético negativo devido a menor adequação calórico-proteica (11, 18). Esse processo corrobora com o surgimento da desnutrição e alterações metabólicas que impactam na composição corporal, produzindo modificações nas reservas de tecido adiposo e muscular, fatores esses associados com diferentes desfechos no câncer, como mudanças na sobrevida e tolerância ao tratamento (18).

Outro fator prognóstico na oncologia é o estado inflamatório do indivíduo. O próprio tumor produz fatores tumorais pró-inflamatórios que provocam uma reorganização no sistema imunológico contribuindo para um quadro de inflamação sistêmica (19). Essa inflamação por sua vez pode ser medida por meio de marcadores avaliados pela Proteína C Reativa (PCR), o NPI (Índice Prognóstico Nutricional), calculado a partir dos níveis séricos de albumina e contagem de linfócitos periféricos e, o mGPS (Escore Prognóstico de Glasgow modificado), o qual é produzido a partir da combinação entre os valores de PCR e albumina (19). As células do sistema imunológico também podem ser usadas como marcadores de inflamação a partir da relação entre neutrófilos e linfócitos, produzindo o índice NLR (*Neutrophil to Lymphocyte Ratio*), cujo valor prognóstico apesar de ainda não estar bem elucidado,

parece sofrer influência do estado clínico e da composição corporal do indivíduo (20).

Diferentes métodos têm sido utilizados para avaliação da composição corporal no câncer, incluindo a bioimpedância, o DEXA (Dual-energy X-ray Absorptiometry), a Ressonância Magnética (RM) e a Tomografia Computadorizada (TC), sendo esta última considerada padrão-ouro pela literatura, além de ser um exame rotineiramente usado no diagnóstico e estadiamento do câncer (21). A análise da composição corporal pela TC é comumente realizada a partir da avaliação da área transversal dos compartimentos corporais (músculo e tecido adiposo) da região da terceira vértebra lombar (L3) (21). Não obstante, as imagens de L3 nem sempre estão disponíveis nos pacientes com CCP, sendo mais presentes as imagens da terceira vértebra cervical (C3), o que permite a avaliação dos músculos paravertebrais e esternocleidomastóideos, além do conteúdo de tecido adiposo (22). Devido à maior disponibilidade de imagens de C3 em pacientes com CCP, existe uma busca na literatura em validar o corte de C3 com as imagens de L3, mas essa validação ainda não foi concretizada (22).

A avaliação da composição corporal quando somada à intervenção nutricional adequada pode melhorar o desfecho no câncer (13). Diferentes estudos têm mostrado o papel da muscularidade e adiposidade no prognóstico de distintas populações oncológicas (23, 24). Em tumores de cabeça e pescoço, o efeito da baixa muscularidade ou sarcopenia tem associação negativa com a sobrevida (9, 25). Em contrapartida, poucos estudos têm avaliado o papel da adiposidade em pacientes com CCP, mas os dados existentes mostram um prognóstico favorável em pacientes com maior reserva de tecido adiposo (26, 27).

Além da avaliação da quantidade, a análise da radiodensidade ou atenuação dos compartimentos corporais é importante e tem sido explorada como fator prognóstico em diferentes patologias incluindo o câncer. Alguns artigos têm observado que a maior radiodensidade do músculo esquelético é associada com melhor prognóstico na oncologia (28 - 30). Por outro lado, ao que se indica, a maior radiodensidade do tecido adiposo parece ser um marcador prognóstico no câncer (21). Contudo, assim como estudos sobre o papel da adiposidade no CCP são limitados, poucos são os

dados que elucidam o efeito da radiodensidade do tecido adiposo em tumores de cabeça e pescoço, justificando a necessidade de mais pesquisas nesta área.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo geral**

Analisar o impacto da adiposidade avaliada pelo índice do tecido adiposo total e a radiodensidade do tecido adiposo no prognóstico (sobrevida livre de doença e sobrevida global) de pacientes com câncer de cabeça e pescoço com doença localmente avançada que receberam radioterapia como primeira linha de tratamento atendidos no ambulatório de oncologia do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP.

### **Objetivos específicos**

Avaliar a adiposidade e a radiodensidade do tecido adiposo através dos tercís nos pacientes com câncer de cabeça e pescoço localmente avançado por meio da análise de imagens de Tomografia Computadorizada.

Avaliar os marcadores inflamatórios através da contagem de neutrófilos e linfócitos em pacientes com CCP, e investigar suas associações com as modificações na composição corporal e Sobrevida Livre de Doença (SLD) e Sobrevida Global (SG).

Identificar associações entre as características tumorais, do tratamento e do estado nutricional com a adiposidade e a radiodensidade do tecido adiposo e outras modificações na composição corporal nestes pacientes.

## REVISÃO DA LITERATURA

### Epidemiologia do câncer

O câncer está entre as 10 principais doenças de maior incidência e mortalidade no mundo (31). Em 2020, o Globocan publicou as estimativas mundiais de incidência e óbitos causados pelo câncer (1). O documento aborda dados de 185 países, referentes a 36 tipos de tumores diferentes (1). Segundo o arquivo, em 2018 a estimativa mundial de casos novos de câncer foi de 18,1 milhões e para óbitos, 9,6 milhões (1). Estima-se que em 2040 ocorra um aumento de 47% na incidência, com 28,4 milhões de casos novos (1). Ao analisar a população geral, tumores de mama foram responsáveis pela maior incidência (11.7%), seguido por câncer de pulmão (11.4%), colorretal (10.2%) e próstata (7.3%) (1).

Em relação à taxa ajustada de incidência, essa é maior em homens (222 por 100 mil) do que em mulheres (186 por 100 mil) (1). Ainda, países com maior IDH (Índice de Desenvolvimento Humano) possuem câncer de pulmão entre o mais incidente e os tumores de próstata em segundo colocado (31). Ao contrário daqueles com menor IDH, nos quais o câncer de próstata segue em primeiro lugar, e o segundo é ocupado por tumores de pulmão (1, 31).

Com a pandemia causada pelo coronavírus, houve atrasos no diagnóstico de diferentes tumores, bem como impacto no tratamento do câncer em função do direcionamento dos serviços de saúde para tratativa do coronavírus, gerando menor acesso da população à rede de saúde, sobretudo o impacto do acesso da população negra (2). E, apesar do maior controle do covid-19, o funcionamento dos serviços de saúde ainda não está totalmente recuperado.

Nos Estados Unidos, a Sociedade Americana de Câncer publicou em seu documento estatístico de 2023 que são projetados 1.958.310 casos novos de câncer e 609.820 mortes (2). Para os tumores de CP, representados por cavidade oral e faringe, o mesmo documento estima a incidência de 54.540 casos novos e 11.580 mortes, sendo o maior acometimento e mortalidade em homens (2).

No Brasil, dados do INCA (Instituto Nacional do Câncer) publicaram as estimativas para cada ano do triênio 2023-2025, onde espera-se 704 mil casos novos de câncer, mais precisamente 483 mil se excluídos os casos de câncer de pele não melanoma

(3). O destaque para as neoplasias mais incidentes foram os cânceres de mama (10,5%), próstata (10,2%), colorretal (6,5%), pulmão (4,6%) e estômago (3,1%) (3).

Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%
Próstata	71.730	30,0%	Homens	Mulheres	Mama feminina	73.610	30,1%
Cólon e reto	21.970	9,2%			Cólon 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%

Figura 1 - Incidência de 2023 dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados por sexo, exceto pele não melanoma

**Fonte:** Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. INCA.

Tratando-se dos tumores de CP, em 2018 as estimativas mundiais indicaram um total de 705.781 casos novos, com uma mortalidade geral de 358.144, com 76% no sexo masculino e 24% em mulheres (1). Dentre os subtipos tumorais, o câncer de lábio e cavidade oral esteve entre o mais incidente (50%), seguido de laringe (25%) e orofaringe (13%) (1). Em relação à histologia, destaca-se o carcinoma de células escamosas (CEC) responsável por 90% dos casos. Segundo a ESMO (Sociedade Europeia de Oncologia Médica), a sobrevida relativa dos carcinomas epidermóides em cinco anos foi de 61%, 49%, 41% e 25% para CEC de laringe, cavidade oral, orofaringe e hipofaringe, respectivamente (32).

Dados nacionais do INCA revelaram o câncer de cavidade oral como o 5º mais incidente em homens e o 8º mais incidente na população geral (3). Para cada ano do triênio (2023-2025), espera-se um total de 15.100 casos novos de câncer de cavidade oral, com um risco estimado de 10,30 casos novos a cada 100 mil homens e 3,83 a cada 100 mil mulheres (3). Quanto à mortalidade, em 2020 houve 6.192 óbitos, a maior parte em homens (3). Para os tumores de laringe, são esperados 7.790 casos novos para 2023, 2024 e 2025, ocupando a 18ª posição entre as neoplasias mais incidentes na população brasileira (3).

### **Câncer de cabeça e pescoço**

Conforme previamente mencionado, classificam-se como CCP os tumores originados no trato aerodigestivo superior, incluindo: cavidade oral, glândulas salivares, laringe, nasofaringe, orofaringe, hipofaringe, seios nasais e paranasais

(4). Esses tumores podem também acometer a pele, partes moles, estrutura óssea, base de crânio, glândulas salivares, tireoide, paratireoide e as mucosas (33). Destacam-se como tumores mais frequentes de CCP os de cavidade oral, seguidos por câncer de laringe e faringe (32).

Os cânceres em cavidade oral podem acometer as estruturas de mucosa dos lábios, língua, gengivas, assoalho da boca, palato duro e área retromolar (33). Na laringe, o acometimento pode ocorrer nas suas sub-regiões anatômicas como glote (espaço das cordas vocais), epiglote e infraglotte. Neoplasias nessas áreas frequentemente comprometem a fonação e a deglutição. Por outro lado, os tumores de orofaringe estendem-se às áreas de palato mole, úvula, base de língua amígdalas e valécula (33).

Em relação ao tipo histológico, segundo já abordado, o CEC corresponde a 90% dos casos de CCP (32).

### **Fatores de risco do câncer de cabeça e pescoço**

Fatores como tabagismo, etilismo e o HPV parecem ser mais associados com o risco de desenvolvimento no CCP.

No geral, tabagistas possuem um risco de 5 a 25 maior em desenvolver CCP do que os não fumantes (33). Diversos fatores podem estar associados com esse risco aumentado, como a idade precoce ao início do tabagismo (menores de 18 anos), a quantidade de cigarros utilizada (mais de um maço ao dia) e o consumo crônico por mais de 35 anos. O fumo passivo, ou seja, a exposição à fumaça do cigarro, quando frequente também é um fator preditor ao risco de CCP (33).

O consumo moderado e severo de álcool é associado com o aumento do risco de alguns tumores de CP, como cavidade oral, laringe e faringe. Em pessoas que consomem simultaneamente álcool e tabaco o risco é ainda maior devido a interação desses fatores (33).

Quanto ao HPV, sua presença está mais associada com o risco de desenvolver câncer de orofaringe, apesar de a estimativa mundial ser variável, podendo ocorrer em 30 a 35% dos casos (32). A associação da incidência de tumores fora da região de orofaringe com o HPV é rara, atingindo menos de 6% dos casos. Normalmente, os pacientes com HPV positivo experimentam um prognóstico melhor do que os

pacientes HPV negativo, visto que o estilo de vida é um fator mais agravante na ocorrência das neoplasias em cabeça e pescoço (32).

Outros fatores de risco que devem ser mencionados são: infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) e da Imunodeficiência Humana (HIV), bem como a imunossupressão em longo prazo, infecção crônica, exposição à radiação, má higiene oral, prótese dentária má ajustada (32, 33). No mais, desordens hereditárias como Anemia de Fanconi, ataxia telangiectasia, síndrome de Bloom, síndrome de Li-Fraumeni e disceratose congênita, podem ser destacadas como causas raras de CCP (32, 33).

O histórico pessoal de tumores em cabeça e pescoço pode aumentar as chances para um segundo tumor primário de CCP, pulmão e esôfago (8, 33). A possibilidade de desenvolver um segundo primário nessas regiões é maior em pacientes com histórico de tabagismo e etilismo do que em pacientes HPV positivo (8, 32, 33). Ainda, é relatado que até 10% dos pacientes com CCP primário podem desenvolver um segundo tumor primário na mesma região (33).

A alimentação inadequada, com uma dieta pobre em frutas e verduras pode também estar associada com o CCP. O consumo de frutas cítricas pode reduzir em até 48% o risco de desenvolver câncer nessa região anatômica e, para vegetais o risco é reduzido em 44%. Uma dieta com alto teor de carotenoides, encontrados em vegetais vermelhos, tem capacidade de reduzir o CCP em 39% (33). Além desses achados, é estabelecido que uma alimentação com um consumo regular de 400 gramas ao dia de frutas, legumes e verduras está associado com a prevenção geral de câncer (34).

Outro aspecto importante associado ao risco de CCP é a ocupação e nível socioeconômico. Pessoas com menor nível socioeconômico e baixa escolaridade tiveram duas vezes mais chances de desenvolver CCP e isso não foi exclusivamente atribuído ao tabagismo e etilismo (33). Trabalhadores com ocupação de serviços gerais, garçons, cozinheiros, faxineiros e açougueiros têm maior associação com tumor em cavidade oral e orofaringe. Enquanto marceneiros, lavadores, lavadeiras, fabricantes de papel, borracha e plástico têm maior associação com neoplasias de laringe (33).

Estimular hábitos de vida saudáveis como a cessação do tabagismo e etilismo, alimentação saudável e políticas públicas que visem melhorar o aspecto socioeconômico, são estratégias que podem auxiliar na redução do risco do CCP.

### **Diagnóstico e estadiamento do câncer de cabeça e pescoço**

O diagnóstico do CCP deve ser realizado através da biópsia, anamnese, exames clínicos (palpação do pescoço ou da área tumoral, rinoscopia, oroscopia e nasofibrolaringoscopia). Exames de imagem devem ser utilizados para complementação diagnóstica (32, 35).

Na avaliação clínica, a literatura destaca a importância de se investigar a história de sintomas, performance status, análise do peso e perda ponderal para a avaliação do estado nutricional, avaliação odontológica, bem como análise da função de fala e deglutição, além dos aspectos psicossociais, o que de maneira geral destaca o trabalho multidisciplinar no diagnóstico desses pacientes (32, 35).

Como mencionado, os testes de imagem são primordiais na complementação diagnóstica, destacando-se a TC e/ou a RM, sendo a TC mais utilizada rotineiramente (8). O uso da TC possui seus benefícios no estadiamento do câncer, pois permite a visualização de tecido ósseo e partes moles, além da rapidez da obtenção das imagens e a possibilidade de serem realizadas reconstruções tridimensionais para auxílio no planejamento cirúrgico, por exemplo (22, 35). O guideline de oncologia no CCP da ESMO, sugere que as imagens de TC utilizadas no rastreamento da doença devem ser contrastadas, a partir da aplicação de contraste endovenoso, o qual permite a visualização mais precisa dos compartimentos anatômicos e inclusive das estruturas vasculares, auxiliando na identificação da relação entre essas estruturas com o tumor (32). Como desvantagens da TC, destacam-se o uso da radiação ionizante, o risco de reações alérgicas com o uso de contraste e o alto custo do exame (21).

Após a elucidação diagnóstica, o estadiamento do câncer é uma etapa importante para ajudar na definição do melhor tratamento e no direcionamento do prognóstico do paciente. Para tanto, a 8ª edição do *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, define o estadiamento tumoral com base no sistema de classificação TNM (Tumor, Linfonodo e Metástase) (36). O estadiamento T refere-se ao tamanho e extensão do

tumor. Já a sigla N trata-se do linfonodo e reflete a avaliação do número de linfonodos comprometidos do lado contralateral ao tumor e de extensão extracapsular. Enquanto a sigla M direciona-se às metástases do tumor. Para cada subtipo tumoral (cavidade oral, laringe, faringe, glândulas salivares e cavidade nasal) existe uma classificação específica do estadiamento TNM, mas de uma forma geral, o estadiamento das neoplasias compreende os estádios 0, I, II, III, IVa, IVb e IVc (36).

Nesse sistema mencionado, os estádios 0 a II são referentes a tumores iniciais classificados como doença locorregional, o que inclui câncer de orofaringe T1–2N0 (estágios I e II), laringe, hipofaringe e orofaringe negativo ou câncer de orofaringe T1–2N0 p16 positivo (36). Enquanto os estádios III, IVa e IVb dirigem-se a neoplasias em estágio avançado, ou doença localmente avançada (o que corresponde ao estadiamento III ou IV da cavidade oral, laringe, hipofaringe e orofaringe p16 negativo, ou tumor de orofaringe T3–4/N0–3 e T0–4/N1–3 p16 positivo) (36). Na doença localmente avançada, alguns fatores de risco podem contribuir para a recidiva do tumor, dentre eles a margem comprometida em caso de ressecção cirúrgica ou margem de ressecção próxima (entre 1 e 5 mm), presença de infiltração perineural, disseminação linfovascular, acometimento tumoral de mais de um linfonodo e presença de infiltração nodal extracapsular (36). No estágio III, IVa e IVb, pode haver acometimento de linfonodos no pescoço, comprometimento de vários linfonodos cervicais ou até mesmo invasão de estruturas vizinhas (36). Até 50% dos pacientes com doença localmente avançada podem desenvolver metástase à distância, caracterizando a doença metastática (estádio IVc) (32). Em pacientes com diagnóstico inicial de CCP, a metástase ocorre em menos de 5% dos indivíduos (32).

No CCP, a avaliação dos linfonodos é de extrema importância, visto que na região do pescoço há uma concentração de 1/3 dos linfonodos corporais, semelhante a 300 linfonodos (37). Os órgãos da região cervicofacial drenam preferencialmente para um grupo de linfonodos específicos na região cervical, por isso, no caso de acometimento linfonodal pelo tumor, a avaliação dessas estruturas além de auxiliar na determinação do plano terapêutico, contribui para o tratamento de metástases cervicais e reduz o risco de recidiva tumoral (37).

## **Tratamento do câncer de cabeça e pescoço**

O manejo do tumor de CP depende sobretudo do estadiamento da doença. Pacientes com doença em estágio inicial (EI e EII) normalmente são tratados com cirurgia primária ou radioterapia definitiva (38). Enquanto os pacientes com CEC de CP com doença localmente avançada, podem apresentar maior risco de recorrência local e metástases à distância, nesse contexto, a abordagem terapêutica para esses tumores normalmente envolve múltiplas modalidades de tratamento, dentre elas: cirurgia primária com RT adjuvante, ou seja, após a ressecção cirúrgica; RT como primeira linha de tratamento concomitante com QT; ou até mesmo a QT de indução seguida de RT combinada ou não com quimioterapia (38).

A RT primária concomitante com QT está entre os tratamentos mais aplicados em pacientes com tumores irresssecáveis ou naqueles com neoplasia ressecável, porém cujo resultado funcional ou prognóstico da cirurgia não seja viável (32). Essa abordagem terapêutica apresenta mais sucesso em relação ao maior controle locorregional e sobrevida global em comparação à RT isolada (32). Apesar dos efeitos positivos da RT combinada com a QT, sabe-se que esses tratamentos combinados podem, em contrapartida, aumentar significativamente a morbidade aguda tardia associada ao tratamento, o que sugere a avaliação criteriosa para seleção desses pacientes (32, 35, 37, 38).

A RT é um tratamento que faz uso de radiações ionizantes no controle e na cura de neoplasias e, desde a sua descoberta, vem sendo uma técnica amplamente aplicada em pacientes de CCP (38). O objetivo primário deste tratamento é administrar altas doses de radiação nas regiões com envolvimento neoplásico ou risco de doença subclínica (39). Todavia, um dos grandes desafios refere-se à entrega de radiação no tecido alvo sem ter grandes comprometimentos em estruturas adjacentes sendo que no CCP esse aspecto é ainda mais problemático visto que os sítios tumorais costumam ter grande proximidade com áreas sadias como a mandíbula, glândulas salivares, medula espinhal etc (39, 40). O comprometimento dessas regiões pode impactar na evolução do paciente, sobretudo quando há surgimento de efeitos colaterais como mucosite, odinofagia (dor ao deglutir os alimentos), disgeusia e disfagia (32, 39, 40). Sintomas os quais podem ser responsáveis pela suspensão temporária do tratamento a depender da sua gravidade, além de estarem

intrinsecamente ligados ao estado nutricional, performance e condições clínicas dos pacientes (41).

Para tanto, o uso de técnicas de radioterapia modernas como a IMRT (Radioterapia com Modulação da Intensidade do Feixe de Tratamento), técnica que visa preservar a área sadia, sem acometimento tumoral, pode reduzir significativamente as taxas de morbidade tardia associadas com a RT, uma vez que seu emprego fora associado com menor toxicidade aguda e crônica (como xerostomia e mucosite), gerando maior qualidade de vida (32, 37).

A administração de QT pode ser utilizada como indução, ou seja, antes da aplicação da radiação ionizante, ou de forma concomitante com a RT. A combinação de fármacos com a RT é superior à RT isolada quando se avalia controle locorregional e sobrevida global. Segundo a ESMO, esse resultado no prognóstico foi observado independente da localização anatômica do CCP (32). Quando a RT é combinada com a QT, a cisplatina é o antineoplásico mais utilizado, podendo ser usado em altas doses a cada 3 semanas ou administrado semanalmente em menor dosagem a fim de reduzir a toxicidade (42). Outros fármacos têm sido estudados para o regime de tratamento no CCP, como a carboplatina/5-FU e o anticorpo monoclonal cetuximabe, sendo este último combinado à RT e até mesmo em um regime com a cisplatina e RT. Todavia, a combinação das duas drogas associadas com a RT ainda é limitada visto que o papel na toxicidade foi maior em algumas populações de CCP (42).

Outro tipo de tratamento sistêmico explorado no CPP é a imunoterapia, com destaque para drogas como o pembrolizumabe (38). A indicação desse tratamento ocorre sobretudo em pacientes com doença locorregional recorrente, com risco de metástase à distância e em pacientes com CCP metastático (38).

A realização de mais estudos randomizados deve ser incentivada para auxiliar na elucidação do melhor tratamento para CCPLA. Nesse sentido, a escolha do melhor tratamento deve envolver uma discussão multidisciplinar e considerar o estado clínico e funcional do paciente, incluindo uma avaliação das condições nutricionais, visto que esses indivíduos com tumoração em CCP comumente apresentam dificuldades alimentares as quais podem comprometer o estado nutricional e impactar no sucesso do tratamento.

## **Fatores prognósticos no câncer de cabeça e pescoço**

Diversos são os fatores que podem afetar o prognóstico de pacientes com CCP, dentre eles destacam-se: estadiamento tumoral (TNM), tratamento empregado, exposição a fatores de risco, aspectos socioeconômicos, etnia, presença de inflamação, estado nutricional e composição corporal (43).

Como discutido, pacientes com tumores em estágio avançado podem apresentar pior prognóstico, visto o risco aumentado de recidiva local e metástase à distância. Além disso, a técnica de tratamento empregada pode influenciar não somente a redução da doença, mas também a qualidade de vida e morbidades futuras (8, 38).

No que se concerne à etnia, nos Estados Unidos, indivíduos negros apresentam uma taxa de incidência de CCP maior, afora possuem maior propensão a manifestar a doença em estágio mais avançado e pior sobrevida após o diagnóstico (2). Esse achado pode ter múltiplos aspectos associados, inclusive parâmetros socioeconômicos (44).

Pacientes com menor nível de escolaridade e baixo score socioeconômico além de poderem apresentar mais fatores de risco, aumentando sua exposição ao surgimento da doença, também podem apresentar sobrevida reduzida após o diagnóstico do CCP, inclusive por possuírem acesso limitado aos serviços de saúde (45).

Em muitos países, índices que avaliam status socioeconômico mostram que pacientes com maior privação de recursos evoluem com pior sobrevida em diversas doenças, incluindo no câncer (43). Outro ponto importante, é que um menor status socioeconômico pode ser associado com maior privação ao acesso à alimentação e suplementação nutricional, por exemplo, o que pode impactar na desnutrição destes indivíduos (43).

A desnutrição é um dos fatores prognósticos mais importante em pacientes oncológicos, sobretudo no CCP. Onde indivíduos no estado de má nutrição podem apresentar maior toxicidade ao tratamento e menor sobrevida (12, 16). Além do estado nutricional, a composição corporal e a avaliação de condições como caquexia do câncer, muscularidade e aspectos metabólicos do tecido adiposo também são relatados como fatores prognósticos e serão discutidos a seguir.

## **Desnutrição no câncer**

Define-se a desnutrição como uma doença gerada pela absorção inadequada ou ingestão de nutrientes reduzidas que pode levar a uma alteração da composição corporal (redução da massa livre de gordura) e massa celular corporal, comprometendo a função física, mental e prejuízo à doença quando instalada (46).

A classificação da desnutrição quanto à sua etiologia é dividida em primária e secundária. A desnutrição primária diz respeito a desnutrição associada à privação energética, como ocorre na indisponibilidade de alimentos, levando à privação alimentar e produzindo maior catabolismo das reservas corporais. À medida em que a desnutrição secundária pode ser resultado de doenças, como o câncer e AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida). A desnutrição secundária acontece a partir da combinação da ingestão reduzida ou absorção comprometida de nutrientes na presença de inflamação aguda ou crônica, produzindo então alterações na composição corporal (47).

Estima-se que mais de 1 bilhão da população mundial é afetada pela desnutrição associada a doença, pobreza, guerra e fome (47). No câncer, a desnutrição acomete de 40 a 80% da população oncológica (48). Relatos da literatura abordam que pacientes com tumores sólidos possuem mais desnutrição do que aqueles com tumores hematológicos (49). E, no que se refere aos tumores sólidos, indivíduos com câncer gastrointestinais e com CCP estão entre aqueles com alto risco de desnutrição (49).

Na oncologia, diferentes aspectos podem contribuir para a desnutrição, entre eles a localização do tumor, tratamento empregado, inflamação sistêmica, anorexia e fatores socioeconômicos (50, 51). Os fatores inflamatórios secretados pelo tumor podem contribuir para maior anorexia no câncer, favorecendo uma redução da ingestão alimentar, balanço energético negativo e alteração dos compartimentos corporais (17, 23, 28).

A desnutrição é um marcador prognóstico no câncer, estando associada com a maior toxicidade ao tratamento (o que contribui para maior necessidade de interrupção do mesmo e favorece a progressão da doença), aumento do tempo de internação, dificuldade de cicatrização de feridas, aumento dos custos, piora da

qualidade de vida e maior risco de óbito (52, 53) . Uma revisão mostrou que pacientes com CCP desnutridos apresentaram maior mortalidade geral e maior risco de recorrência da doença (54). Esses dados foram observados não somente no CCP, mas também em outras populações oncológicas: câncer colorretal, esôfago, câncer hepático e tumores hematológicos.

Conforme mencionado, a população de pacientes com CCP, tem a localização da doença e o tratamento (radioterapia, cirurgia e quimioterapia) como os principais responsáveis pela gravidade da desnutrição. Durante o tratamento antineoplásico, a perda de peso acontece em até 20% dos pacientes e pode ser gerada ou potencializada em função dos sintomas produzidos (50). Os sintomas de impacto nutricional (mucosite, xerostomia, náuseas, vômitos) podem surgir precocemente ao início do tratamento ou de forma tardia, com meses ou anos após, impactando mais de 90% dos pacientes com CCP (41). A exposição a fatores de risco como o etilismo também favorece o comprometimento do estado nutricional (50).

Neste sentido, a Sociedade Europeia de Nutricional Enteral e Parenteral (ESPEN), publicou um guideline em 2015 alertando sobre as diferentes estratégias para prevenção e tratamento da desnutrição, reforçando a importância do nutricionista no cuidado multidisciplinar do paciente oncológico (46).

### **Aspectos da terapia nutricional no câncer de cabeça e pescoço**

Uma vez realizado o diagnóstico do câncer, o objetivo do tratamento não deve ser apenas a erradicação da doença, mas sim tratar os fatores relacionados com maior morbidade e mortalidade, o que inclui estratégias multidisciplinares e suporte nutricional (54).

O nutricionista tem sido requisito nos principais guidelines de nutrição e câncer para atuar no cuidado integrado ao paciente oncológico (50, 51). Com isso, o aconselhamento nutricional deve ser indicado como estratégia para prevenção da desnutrição no câncer e redução do risco de mortalidade (54). O guideline multidisciplinar do Reino Unido sobre de manejo nutricional do paciente com CCP destaca que grande parte dos pacientes com CCP chega ao momento do diagnóstico já em desnutrição e a maioria necessitará de suporte nutricional durante o tratamento (50).

Uma meta-análise observou que a diminuição da ingestão alimentar foi associada à mortalidade (OR 2.15, IC 95%: 1.61–2.86,  $p = < 0.0001$ ) na análise univariada (55). Um estudo transversal evidenciou que até um terço dos pacientes com CCP submetidos à radioterapia necessitaram de dieta pastosa de 6 meses até 5 anos após o tratamento (56). Dietas adaptadas, como as dietas pastosas e líquidas oferecem menor necessidade energético-proteica e são favoráveis à desnutrição se uma terapia nutricional não for associada (56). Um estudo de coorte com pacientes em RT concomitante com QT (57) e um outro modelo de estudo transversal com sobreviventes do CCP (58), identificaram que os pacientes que realizaram tratamento oncológico de QT e RT tinham dificuldades em consumir uma dieta sólida completa, com verduras, pães, legumes, frutas, produzindo uma inadequação calórica e da ingestão de macro (carboidratos, proteínas e lipídios) e micronutrientes (vitaminas e minerais).

Um estudo prospectivo identificou que a perda de peso em pacientes com CCP é consistente com um déficit energético total sobretudo nos pacientes em radioterapia e, que os sintomas associados com a alimentação como a disfagia, foram fatores preditores significativos na perda de peso desses pacientes ( $p < 0,001$ ) (59). Esses achados corroboram com o fato de que indivíduos com CCP podem ter menor ingestão alimentar.

Os dados apresentados justificam o suporte nutricional como uma estratégia primordial na jornada do paciente oncológico. As principais diretrizes e consensos de nutrição no câncer sugerem que a terapia nutricional deve ser introduzida quando o risco nutricional ou a desnutrição forem identificadas (51, 60, 61, 62). A terapia nutricional oral, ou seja, suplementos nutricionais, devem ser incluídos quando a ingestão alimentar via oral for insuficiente para atingir as necessidades energéticas, ou seja,  $< 70\%$  das necessidades nutricionais. Quando a ingestão for entre 50 a 75% ou  $< 60\%$  das necessidades por mais de 2 semanas, sem resposta de melhora após a inserção de suplementos nutricionais, indica-se uma via alimentar alternativa com a terapia nutricional enteral (51). O uso de ostomias como vias alimentares (gastrostomia ou jejunostomia) são indicadas em pacientes com necessidade de TNE prolongada ( $> 4$  a 6 semanas), caso que pode ocorrer frequentemente em pacientes com tumores aerodigestivos devido a disfagia por obstrução mecânica do tumor e necessidade de recuperação do estado nutricional na vigência de

desnutrição. A Terapia Nutricional Parenteral (TNP) deve ser indicada no caso de trato digestivo não funcionando ou quando a via enteral não for suficiente para atingir as necessidades nutricionais (51, 60, 61, 62).

O suporte nutricional tem se mostrado uma estratégia para melhor tolerância ao tratamento e melhor sobrevida em pacientes oncológicos desnutridos (63). Um estudo randomizado controlado que dividiu pacientes em dois grupos (com e sem suporte nutricional) identificou que o grupo que recebeu suplementação nutricional teve maior sobrevida 0,57 (95% CI 0,35-0,94;  $P = 0,027$ ) do que aqueles sem suporte (15). Uma análise secundária de um estudo de fase III, o qual avaliou pacientes com CCPLA que receberam radioterapia definitiva, observou que os pacientes que receberam suporte nutricional antes do início do tratamento tiveram menos perda de peso mediana de 5% vs 7% ( $p < 0,0001$ ) em comparação ao grupo controle (64). Em relação aos efeitos do tratamento, houve uma tendência à menor incidência de mucosite grau 3 e 4 no grupo com suporte nutricional prévio à radioterapia comparado aos que não receberam (34% versus 40%, respectivamente;  $p = 0,057$ ) (64).

Apesar das evidências de que a terapia nutricional possa melhorar os desfechos de pacientes em risco nutricional, o acesso aos suplementos nutricionais e fórmulas enterais é limitado em populações de menor status socioeconômico e no sistema de saúde público (65). Neste sentido, O Grupo de Trabalho Internacional para o Direito dos Pacientes aos Cuidados Nutricionais apresentou em 2021 seu posicionamento sobre os cuidados nutricionais como um direito humano intrinsecamente vinculado ao direito à alimentação e à saúde, com o objetivo de reduzir a morbimortalidade associada à desnutrição e reduzir os índices de desnutrição vinculados à doença (65). O documento destaca que nem toda desnutrição deve ser tratada da mesma maneira e que muitas vezes mesmo com a disponibilidade de alimentos, alguns pacientes não conseguem ter uma ingestão alimentar adequada por condições de doença/aspectos clínicos, reforçando que a terapia nutricional deve estar inserida no cuidado nutricional como direito humano, contribuindo para a dignidade da pessoa em desnutrição (65).

### **Avaliação da composição corporal pela tomografia computadorizada**

A compreensão da adequação dos compartimentos corporais tem se mostrado um fator prognóstico em pacientes oncológicos (66). Apesar dos relatos da literatura de que o baixo IMC pode ter pior prognóstico no CCP, sabe-se que essa ferramenta é limitada para avaliação da composição corporal, uma vez que não distingue os compartimentos corporais (67 – 69) . Desta forma, métodos de imagem estão sendo explorados para avaliação da composição corporal no câncer, com destaque para o DEXA, a RM e a TC, sendo essa última uma das ferramentas mais utilizadas na população oncológica uma vez que é um exame de rotina nesses pacientes (21).

Assim, a TC apesar de ter seu uso limitado na prática clínica do nutricionista, é um método frequentemente utilizado no estadiamento e monitoramento a longo prazo dos pacientes oncológicos. Suas imagens permitem a análise de tecido adiposo (subcutâneo e visceral/interno) e musculatura esquelética, o que possibilita a avaliação de maior ou menor adiposidade e muscularidade. Esse exame fundamenta-se na emissão e captação de feixes de raios X pelos diferentes tecidos corporais (músculo, gordura, osso, etc) e, a partir da absorção dos feixes de radiação, são emitidos valores de atenuação de cada tecido (70).

A radiodensidade dos tecidos é analisada a partir da escala de Hounsfield, dada em valores de HU (Unidades de Hounsfield) (71). Nessa escala, a atenuação dos tecidos é dada a partir da análise em tons de cinza cujo gradiente varia conforme a capacidade de absorção de feixes de radiação de cada tecido, na qual a água é considerada como marco zero, devido sua densidade nula. A partir disso, considera-se os tecidos de maior densidade, como o músculo, aqueles que têm uma maior capacidade de atenuação ou absorção dos feixes de radiação (71). Por outro lado, tecidos com densidade inferior à água, possuem valores de atenuação negativo, a exemplo do tecido adiposo (71). Já a quantificação do tecido adiposo e da musculatura esquelética, é dada a partir da normalização área do tecido analisado (em centímetros quadrados) pela altura do indivíduo (em metros quadrados), obtendo-se o índice de cada compartimento analisado (72).

A técnica mais usual para avaliação da composição corporal é a avaliação de um único corte transversal da TC com posterior análise do corte axial da vertebra. O corte axial da L3 é mais indicado para avaliação da composição corporal, uma vez

que esse corte possui maior correlação com a composição corporal total, permitindo avaliação da musculatura esquelética, tecido adiposo subcutâneo e visceral (72).

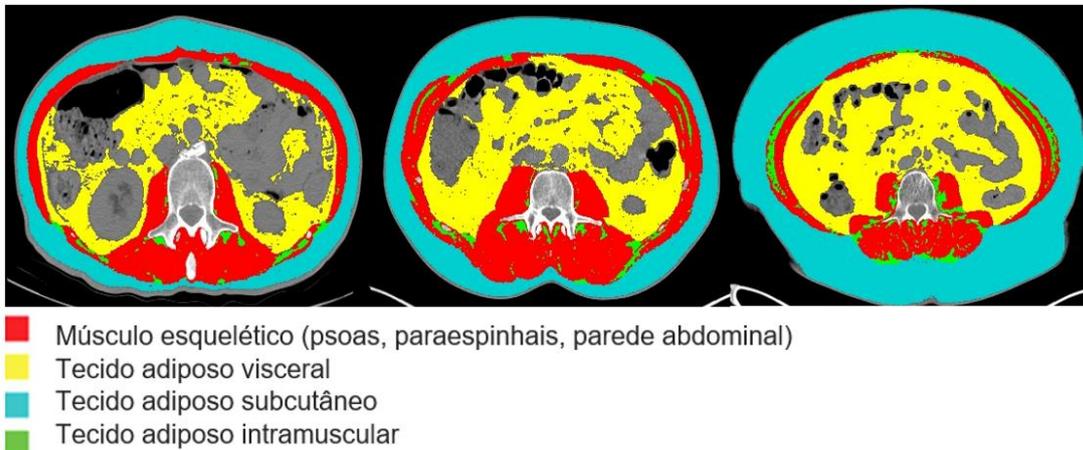


Figura 2. Análise da composição corporal pelo corte axial de L3.

**Fonte:** Produzida pelo próprio autor

Todavia, pacientes com CCP nem sempre possuem a disponibilidade de imagens de L3, o que estimulou muitos estudos a buscarem o corte da C3 como uma alternativa à L3. O corte de C3, por sua vez, permite a avaliação da musculatura esquelética (a partir dos músculos esternocleidomastoides direito e esquerdo bem como os músculos paravertebrais) e tecido adiposo. Sendo que para o tecido adiposo, os estudos com CCP que avaliam C3, limitam-se à avaliação da adiposidade subcutânea (22).

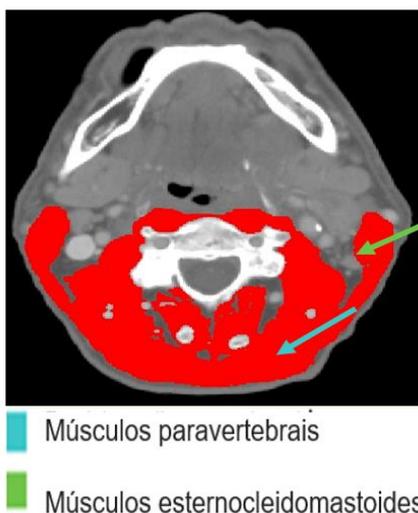


Figura 3. Análise da muscularidade pelo corte axial de C3.

**Fonte:** Produzido pelo próprio autor.

A TC tornou-se uma ferramenta amplamente utilizada para avaliação de condições como adiposidade, sarcopenia e caquexia no câncer, condições essas associadas com um prognóstico reservado em pacientes oncológicos (21).

### **Caquexia do câncer**

Em pacientes oncológicos, a perda de peso combinada com a redução da massa muscular e/ou tecido adiposo é um dos primeiros sinais que alertam sobre a doença. A caquexia é conhecida como uma síndrome multifatorial na qual é evidenciada perda ponderal involuntária de maneira progressiva, produzindo redução da massa muscular esquelética acompanhada ou não da diminuição do tecido adiposo (73). Condições como desnutrição e sarcopenia quando não tratadas podem evoluir para a caquexia (16, 73). Uma vez instalada a caquexia não é possível a total reversão dessa condição por terapia nutricional convencional e, em casos de caquexia avançada ou refratária ao tratamento antineoplásico, evolução do paciente para óbito é esperada (73).

O diagnóstico da caquexia depende de métodos objetivos e subjetivos. Define-se o critério diagnóstico a perda de peso maior que 5%, ou perda de peso maior que 2% na presença de um IMC  $<20 \text{ kg/m}^2$  ou na presença de depleção de massa muscular esquelética (sarcopenia) (74). Além disso, sugere-se a avaliação de outras condições como a sintomatologia do paciente (presença de anorexia ou redução da ingestão alimentar) e a presença de inflamação sistêmica, o que pode ser determinado pela PCR e outros índices de inflamação (73).

A gravidade da caquexia depende também das características do tumor, do estágio da doença e da localização do câncer. Até 80% dos pacientes oncológicos podem evoluir com caquexia, naqueles com tumor em estágio avançado a estimativa é de 50% (75). No CCP a prevalência estimada de caquexia é de 40% dos casos (75 - 77). Além da pior performance e redução da qualidade de vida, outros desfechos associados com a caquexia são risco aumentado de toxicidade ao tratamento, aumento dos custos do tratamento oncológico e óbito. Segundo a ESMO, quando o tratamento antineoplásico é eficaz os sintomas de caquexia tendem a reduzir (73). Por outro lado, quando o tratamento é ineficaz e a disseminação do tumor é exacerbada, pode ocorrer o aumento do catabolismo o que agrava o estado caquético(32).

Além do estadiamento tumoral, a QT e a RT também podem prejudicar o estado catabólico e contribuir para a caquexia no câncer (32, 73). Agentes quimioterápicos como a cisplatina, habitualmente utilizada no CCP, está associada com indução de citocinas pró-caquéticas e miostatina, contribuindo para redução de massa muscular, perda de peso, fadiga e inflamação (78). Hayashi e colaboradores (79), identificaram a prevalência de 21% de pacientes caquéticos em uma população de 192 indivíduos com CCP. Nos pacientes que receberam RT com cisplatina, aqueles com caquexia tiveram sobrevida global inferior (50,0% versus 88,5%,  $p < 0,01$ ) e maior taxa de recidiva local (26,9% versus 6,6%,  $p < 0,01$ ) (79).

No câncer, os fatores tumorais e o processo inflamatório gerado pela doença favorecem o estado de caquexia (80). Com isso, pode-se dizer que a caquexia é também uma síndrome de múltiplos órgãos na qual existe uma correlação intrínseca entre músculo esquelético, tecido adiposo, massa óssea, fígado, sistema neural e intestino (80). Esse cenário justifica que no câncer essa interação entre o tumor e os diferentes tecidos é determinante no prognóstico da caquexia (81). A liberação de citocinas pró-inflamatórias como as Interleucinas (IL-6, IL-1), Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF-alfa), e a PCR ativam marcadores imunológicos como neutrófilos e leucócitos, gerando uma inflamação sistêmica (81, 82). Essa condição favorece alterações hormonais e prejudica o sistema hipotalâmico, produzindo manifestações clínicas como a anorexia, desnutrição e caquexia do câncer (82). Outros fatores catabólicos também são liberados pelo tumor, como o Fator Mobilizador de Lipídios (FML), o Fator Indutor de Proteólise (PIF) e o PTHrp (Proteína relacionada ao Hormônio da Paratireoide), onde a secreção tumoral da PTHrp é responsável pela inibição do paladar e aumento da degradação proteica muscular (75, 81, 83).

Assim, a inflamação é dada como um dos principais gatilhos da caquexia, comprometendo a função de vários órgãos previamente citados (músculo esquelético, tecido adiposo, fígado e cérebro) (82). O TNF-alfa é uma citocina chave no processo caquético, posto que propicia o acúmulo e a infiltração de neutrófilos e macrófagos no músculo esquelético. A infiltração dessas células é associada com desfechos negativos no câncer como o aumento da mortalidade (26, 78) .

Outra citocina de destaque é a IL-6. No músculo, essa proteína promove redução da síntese proteica ao atuar na supressão da sinalização da proteína Janus Quinase

(JAK) (78). No tecido adiposo, a IL-6 induz à lipólise e escurecimento dos adipócitos brancos, favorecendo o aumento do gasto energético total pela regulação positiva da proteína UCP-1 (Proteína Desacopladora 1) (78).

Os guidelines de caquexia, sugerem que na avaliação da composição corporal para diagnóstico do estado caquético, deve-se focar na avaliação da massa muscular (73, 74). E, apesar dos mecanismos fisiopatológicos entre proteólise e caquexia serem bem evidenciados, existe também uma forte associação do tecido adiposo com a caquexia, na qual as alterações produzidas no TA não ocorrem apenas como uma manifestação fenotípica do estado caquético, pelo contrário, essas manifestações no TA podem ser um fator promotor da caquexia no câncer (81).

Em pacientes caquéticos há maiores níveis circulantes de ácidos graxos livres e glicerol, resultado da lipólise acentuada do tecido adiposo branco e da redução da adipogênese (78). A lipólise acentuada é proveniente da ativação de lipases e de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF-alfa) e do FML (81, 82). Uma das principais alterações do tecido adiposo que cursam na caquexia é o escurecimento (browning) do tecido adiposo branco (78). O tecido adiposo branco possui diferenças celulares e metabólicas em comparação ao tecido adiposo bege, enquanto o primeiro possui menos mitocôndrias e uma grande gota de lipídio, a qual ocupa maior volume intracelular, o segundo é constituído por maior quantidade de mitocôndrias e gotas de lipídios menores (78, 81). No que se refere à funcionalidade, o adipócito branco possui como papel principal o armazenamento de energia, já o adipócito bege se difere por ser considerado metabolicamente mais ativo em função da sua maior expressão de proteína UCP-1 nas mitocôndrias (81). A UCP-1 direciona o desacoplamento da respiração mitocondrial para maior termogênese ao invés da síntese de ATP (Adenosina Trifosfato), o que contribuiu para o aumento do gasto energético, mecanismo esse que favorece o ciclo da caquexia no câncer (81).

Ao que se parece, esse escurecimento aconteceria mediado aos fatores inflamatórios previamente mencionados. Entretanto, dados mais recentes da literatura têm questionado a participação exclusiva da inflamação no desencadeamento do browning, pois, existem outras vias responsáveis por esse mecanismo (80). Há suposições de que o escurecimento dos adipócitos brancos possa acontecer em condições de restrição calórica e devido à lipólise do tecido

adiposo (84). Vijgen et al. (85), identificou que uma redução de 48% de massa gorda no primeiro ano após a cirurgia bariátrica levou a um aumento no escurecimento de gordura abdominal. Em um estudo no qual os pacientes foram submetidos à uma dieta de muito baixa densidade calórica, o balanço energético negativo não induziu ao escurecimento da gordura subcutânea abdominal em obesos (86). De uma forma geral, pode-se sugerir que no estudo citado a restrição energética não foi suficiente para induzir uma perda de peso significativa a ponto de originar o browning (86).

Em função das informações mencionadas, reforça-se a ideia de que o escurecimento do tecido adiposo favorece o estado de caquexia e não somente ocorre como uma manifestação secundária da caquexia no câncer. A atenção na avaliação da gordura corporal deve ser primordial no paciente oncológico, visto que o browning dos adipócitos brancos possa ocorrer nas etapas iniciais da caquexia, antes mesmo da perda de massa muscular (78, 80, 84).

### **Fatores inflamatórios e desfechos no câncer**

Fatores inflamatórios também são considerados marcadores prognósticos no câncer estando envolvidos em seu início, progressão e metástase (19). Diversas citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-1, TNF-alfa, Interferon gama), proteínas séricas como a PCR, e outros marcadores inflamatórios como o mGPS e o NPI, são exploradas em relação à inflamação sistêmica, crescimento tumoral e sobrevida no câncer, porém, na prática clínica o uso desses parâmetros pode ser limitado (19, 82). Desta forma, o NLR tem se mostrado um fator prognóstico de fácil acesso na prática clínica dos pacientes oncológicos, devido seu uso rotineiro e sua facilidade para o cálculo da proporção de contagens de células sanguíneas (87).

Diversos são os estudos que avaliam a relação do NLR na oncologia, porém seu papel prognóstico independente ainda não está claro pois depende da população avaliada e parece ter associação com outros fatores como o tipo tumoral, estágio da doença e composição corporal do indivíduo.

No câncer esofágico, a avaliação da inflamação sistêmica pelo NLR mostrou que um valor maior que 2,8 foi associado a um desfecho negativo (88). Em relação à composição corporal, o mesmo estudo identificou que os pacientes com redução da atenuação muscular (mioesteatose) e NLR aumentado tiveram menor chance de

progressão da doença (HR: 0,47; IC 95%: 0,26-0,85;  $p = 0,013$ ) e morte (HR: 0,39; 95% CI, 0,21-0,72;  $p = 0,003$ ) em comparação aos pacientes com mioesteatose mas sem inflamação (88). A avaliação de uma população com 280 indivíduos com câncer gástrico tratados no Hospital de Clínicas da UNICAMP (28), evidenciou que os pacientes com inflamação sistêmica mensurada por um NLR  $> 2,3$  tiveram pior SLD (HR = 2,77, 95% IC:1,54, 5,00,  $p = 0,001$ ) e SG (HR = 3,31 , 95% IC:1,79, 6,15,  $p < 0,001$ ).

No CCP, uma meta-análise que avaliou 19 estudos de coorte ( $n = 5.475$ ), evidenciou que pacientes com neoplasias de cabeça e pescoço e maior NLR tiveram pior SG e sobrevida livre de progressão (SLP), maior probabilidade de recidiva tumoral e de metástase à distância (89). O estudo prospectivo de Ku e colaboradores (90) avaliou 233 idosos com CEC de CP com estágio I a IV, onde foi observado que o NLR foi preditor independente de sobrevida geral ( $p < 0,001$ ), mortalidade por câncer ( $p < 0,001$ ) e mortalidade não associada à neoplasia ( $p = 0,006$ ). No mesmo estudo (90), uma sub-análise com idosos que apresentaram NLR  $> 2,5$  mostrou maior risco de mortalidade geral (HR = 1,77, IC de 95%: 1,05-2,97,  $p = 0,031$ ), morte específica por câncer (HR = 1,89, IC 95%: 1,09- 3,29,  $p = 0,023$ ) e mortalidade não associada ao tumor (HR = 6,29, IC 95%: 2,16-18,37,  $p = 0,001$ ). Uma pesquisa australiana (91) com delineamento retrospectivo que avaliou 46 pacientes com CEC CP estágio III e IV, encontrou associações semelhantes, onde conforme as curvas de sobrevida de Kaplan Meier, os pacientes com NLR  $> 5$  tiveram pior SG (89% versus 61%,  $p = 0,017$ ). Na análise univariada no mesmo estudo, o maior NLR também foi preditor para sobrevida global ( $p = 0,025$ ).

Apesar dos dados discutidos, no que se refere ao CCP, os dados entre inflamação sistêmica avaliada pelo NLR e composição corporal, especialmente no que diz respeito ao tecido adiposo, ainda são limitados.

### **Sarcopenia**

O Grupo Europeu de Estudos em Sarcopenia em Idosos (EWGSOP - European Working Group on Sarcopenia in Older People) define a sarcopenia como “um distúrbio progressivo e generalizado do músculo esquelético, associado ao aumento da probabilidade de eventos adversos, incluindo quedas, fraturas, incapacidade física e mortalidade” (92). A sarcopenia é considerada uma doença muscular e está

associada distúrbios de mobilidade, perda da qualidade de vida, maiores taxas de hospitalização e aumento dos custos para o sistema de saúde (92 - 94).

A etiologia da sarcopenia pode ser primária (devido ao processo de envelhecimento) ou secundária (normalmente associada a doenças, como o câncer) (92). Algumas condições podem predispor à sarcopenia, entre eles o sedentarismo ou a imobilidade em decorrer de alguma doença (93). A baixa ingestão alimentar (redução da quantidade calórica e proteica pela dieta) também pode levar à sarcopenia, sendo causada pela indisponibilidade de alimentos, absorção prejudicada ou por limitações da doença, o que é comum no CCP (92, 94).

A sarcopenia pode se manifestar em diferentes fases, obtendo distintas classificações: pré-sarcopenia ou baixa muscularidade (redução apenas de massa muscular), sarcopenia (redução de massa muscular, força e/ou desempenho físico) e sarcopenia severa (quando há diminuição da massa muscular, força e desempenho físico) (92). A sarcopenia pode acontecer na presença ou não de perda de peso, o que muitas vezes subestima seu diagnóstico em pacientes com sobrepeso/obesidade, sendo que esses indivíduos podem apresentar frequentemente alterações de composição corporal, evidenciadas pela perda de massa muscular ou pela perda de força e, os fatores inflamatórios presentes na obesidade podem piorar a evolução da sarcopenia (94, 95).

Diversos são os métodos citados na literatura para avaliação dessa condição. Para a detecção do risco de sarcopenia, existe a recomendação do uso do questionário SARC-F (Simple Questionnaire to Rapidly Diagnose Sarcopenia), o qual possui perguntas iniciais para avaliar a mobilidade e performance (92). O uso de dinamômetros para avaliar a força muscular também são indicados. Em relação à medição da muscularidade no câncer, os métodos de imagem recebem destaque para avaliação da muscularidade (RM, DEXA, TC), sendo a tomografia computadorizada considerada um dos métodos mais explorados para avaliação da sarcopenia, cuja análise dos cortes axiais das vértebras de L3 auxilia na avaliação dos índices de musculatura esquelética (96). O uso de bioimpedâncias e ferramentas de antropometria como a circunferência da panturrilha e circunferência muscular do braço também têm sido exploradas para detecção da muscularidade na prática clínica (96).

Em pacientes com CCP, a prevalência de sarcopenia pode chegar em 64% e, a sua presença é associada com maior toxicidade, aumento de infecções, surgimento de sintomas de impacto nutricional e maior mortalidade na população oncológica (97 – 100). Grossberg e colaboradores (68) observaram que a menor muscularidade foi associada com aumento da mortalidade geral em pacientes com depleção muscular antes da RT (HR, 1.92; 95% CI, 1.19-3.11; P = .007) e após a RT (HR, 2.03; 95% CI, 1.02-4.24; P = .04). Um estudo de coorte holandês que avaliou 750 pacientes com CEC de CP tratados com quimio-radioterapia definitiva (99), identificou na análise multivariada que a ausência de sarcopenia foi associada a melhor SG (HR 0,72, p = 0,012) e SLD (HR 0,67, p = 0,001). Analisando os sintomas produzidos pelo tratamento, o mesmo estudo também observou que a sarcopenia foi associada a maior risco de desenvolvimento de sintomas de impacto nutricional, como a xerostomia em 6 meses (OR 1,65, p = 0,027) e disfagia com 6 e 12 meses após o tratamento (OR 2,02, p = 0,012 e 2,51, p = 0,003, respectivamente).

O estudo de Karavolia e colaboradores (101), o qual avaliou o impacto da sarcopenia na toxicidade aguda à radioterapia no CCP, evidenciou que os pacientes sarcopênicos apresentaram mais disfagia comparado aos não sarcopênicos (grau  $\geq$  2, p < 0,001). Dados de um estudo indiano com 300 pacientes com quimio-radioterapia em CCP (102), notou que a sarcopenia foi associada com pior SLD, mais toxicidades e maior tempo de interrupção do tratamento. Esses achados sugerem que a sarcopenia pode ser um fator prognóstico para a toxicidade em pacientes com CCP em tratamento radioterápico além de comprometer a sobrevida desse grupo.

### **Características do tecido adiposo no câncer de cabeça e pescoço**

Apesar dos crescentes estudos avaliando o fator prognóstico da caquexia e sarcopenia no CCP, poucos autores têm estudado o papel da adiposidade e radiodensidade do tecido adiposo em pacientes com tumores no trato aerodigestivo superior.

Segundo os relatos da literatura, a maior radiodensidade do tecido adiposo é associada com pior prognóstico (24, 28, 88). Nos estudos de Oikawa et al. (103), e da Cunha et al. (24), a maior radiodensidade da gordura subcutânea e visceral mostrou pior prognóstico nos pacientes com câncer. Em estudos experimentais, a

menor radiodensidade da gordura corporal foi associada com maior conteúdo lipídico (21). Por outra via, o aumento da radiodensidade no tecido adiposo parece ser associado com menor reserva lipídica e maior vascularização, além da maior deposição de matriz extracelular. Esses dados indicam que a radiodensidade da gordura corporal pode representar uma medida indireta de depleção do conteúdo lipídico do tecido adiposo (21, 24).

Quadro 1. Levantamento de estudos que avaliaram atenuação do tecido adiposo no prognóstico de pacientes oncológicos.

<b>Estudo</b>	<b>Características da População Avaliada</b>	<b>Corte de Tomografia Analisado</b>	<b>Resultado</b>
Lee, J W et al. 2019. (27)	Coreia do Sul Estudo com 152 pacientes com CEC de CP estágio I a IV.	Análise em L4 (vértebra lombar 4)	A radiodensidade do SAT não apresentou significância na SLP e na sobrevida livre de metástase à distância. Pacientes com menor atenuação do VAT tiveram maior SLP ( $p = 0,019$ ) e sobrevida livre de falha distante ( $p = 0,012$ ) em comparação aos pacientes de maior atenuação da gordura visceral.
Feliciano, E M C et al. 2021. (104)	Estados Unidos Estudo de coorte com 4465 pacientes com câncer colorretal estágio I a III submetidos à ressecção cirúrgica.	Análise em L3.	Houve um aumento da mortalidade geral para maior radiodensidade dos VAT (HR, 1,21, CI 95%, 1,11-1,32) e SAT (HR, 1,18, IC 95%: 1,11-1,26).
Cheng, En et al. 2022. (105)	Estados Unidos Estudo de coorte retrospectivo com 2.868 mulheres com câncer de mama invasivo estágio I-III.	Análise em L3.	Pacientes com maior radiodensidade do SAT tiveram maior risco de morte geral (HR, 1,45, IC 95%: 1,15-1,81) em comparação aos pacientes com média radiodensidade do SAT. Esse resultado foi independente da adiposidade e de outros fatores prognósticos. A radiodensidade do SAT não foi significativamente associada à mortalidade específica por câncer (HR: 1,32, IC 95%: 0,95-1,84).

No que se refere à quantidade do tecido adiposo na oncologia, sua associação com o desfecho nessa população é controversa. Sabe-se que um maior IMC e uma maior quantidade de gordura corporal é fator de risco para diferentes tipos de câncer (106). Entretanto, uma vez instalada a doença, o fator prognóstico do tecido adiposo varia

de acordo com a população estudada. Em alguns pacientes oncológicos, a maior adiposidade corporal representa fator protetor para sobrevida, enquanto em outros pacientes com câncer o excesso de adiposidade parece aumentar a incidência da doença, piora da sobrevida e aumento do risco de recidiva (106). Este cenário onde o comportamento da maior adiposidade é ambíguo, no qual em alguns contextos o tecido adiposo parece exercer efeito protetor na sobrevida do câncer, e em outros é associado ao maior risco de desenvolvimento da doença e pior prognóstico, refere-se ao paradoxo da obesidade no câncer (75, 107). De forma mais robusta, o paradoxo da obesidade é exemplificado quando se espera que o risco do desfecho, como a mortalidade, seja reduzido na presença de maiores valores de IMC ou adiposidade, onde seria esperado um risco aumentado. Em estudos cardiovasculares, este cenário é mais conhecido, porém na oncologia, a exploração dessas associações é mais recente (108, 109).

No câncer de mama não metastático, por exemplo, a maior adiposidade teve relação inversa com a SG (HR, 1,35; IC 95%: 1,08-1,69) (29). Por outro lado, no CCP a associação da adiposidade com a sobrevida ainda é pouco explorada, mas os dados existentes sugerem que a maior quantidade de gordura subcutânea pode melhorar o prognóstico de pacientes com CCP (26, 110). Para a adiposidade visceral nas neoplasias de CP, os dados ainda são controversos, ora exercendo papel protetor, ora sem significância na sobrevida (27, 111).

Apesar desses achados, a maior parte dos estudos no CCP têm avaliado os aspectos do tecido adiposo a partir das vertebrae torácicas ou lombares, sendo escassa a avaliação da gordura pelo corte da vertebra C3.

Quadro 2. Levantamento de estudos que avaliaram a adiposidade no prognóstico de pacientes oncológicos.

Estudo	Características da População Avaliada	Corte de Tomografia Analisado	Resultado
Fujiwara, Naoto et al. 2015. (112)	Japão Estudo de coorte com 1257 pacientes com diferentes estágios de Carcinoma Hepatocelular (CHC).	Análise em L-3.	A análise multivariada de subgrupo com 515 pacientes com CHC em estágio inicial submetidos a tratamento curativo por ablação percutânea por radiofrequência, mostrou que a adiposidade visceral (HR, 1,35; IC 95%: 1,09–1,66; $p = 0,005$ ) foi independentemente associada a uma menor sobrevida.
Jung, Ah Ra et al. 2019. (111)	Coreia do Sul Estudo com 258 pacientes com CEC de CP em estágio avançado (III e IV) com tratamento definitivo.	Análise em L-3.	Houve uma redução significativa na massa gorda ( $p < 0,001$ ) e na área da gordura visceral ( $p < 0,001$ ) após o tratamento.  Não houve associação da gordura visceral com mortalidade no CCP.
Kim, Jin-Mok et al. 2021. (113)	Coreia do Sul Estudo com 987 pacientes com Câncer Colorretal (CRC) estágio I-III submetidos à ressecção cirúrgica.	Análise em L-3.	Na análise univariada, a maior adiposidade subcutânea ( $p = 0,001$ ) e visceral ( $p = 0,003$ ) foi associada com maior SLD. Todavia, na análise multivariada, a maior área de gordura subcutânea manteve o valor prognóstico positivo na SLD (HR 0,505; IC 95%: 0,266-0,957; $p = 0,036$ ), porém a gordura visceral perdeu a significância (HR 0,656; IC 95%: 0,402-1,071; $p = 0,092$ ).
Boshier, Piers R et al. 2021. (114)	Londres e Estados Unidos Estudo com 97 indivíduos com adenocarcinoma esofágico e carcinoma de células escamosas de esôfago, estágio a IV, submetidos à esofagectomia.	Análise em L-3.	Pacientes com perda de SAT maior que 40% em 1 ano após a cirurgia tiveram pior SG (40,4% vs. 67,4%; $p = 0,015$ ). Para o VAT não houve significância na sobrevida (52,6% vs. 58,8%; $p = 0,494$ ).

## METODOLOGIA

### Tipo de estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo com pacientes diagnosticados com CCPLA entre janeiro de 2010 e dezembro 2018 no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

### Crítérios de inclusão

Foram incluídos pacientes com os seguintes critérios:

- Indivíduos maiores de 18 anos e de ambos os sexos;
- Diagnóstico de CCPLA confirmado mediante biópsia;
- Estadiamento tumoral III, IVa e IVb de acordo com a classificação do manual de estadiamento do câncer do AJCC (36);
- Pacientes que realizaram radioterapia como primeira linha de tratamento;
- Disponibilidade de imagens de TC da C3 com 90 dias de antecedência ao início do tratamento, imagens essas presentes no visualizador de imagens médicas utilizado na UNICAMP, Arya;
- Presença de exames bioquímicos com até 60 dias antes do início do tratamento;
- Registro de data do último *follow up* ou óbito.

### Crítérios de exclusão

Considerou-se os seguintes critérios de exclusão:

- Presença de outro tumor primário ao diagnóstico;
- Dados indisponíveis para cálculo da sobrevida.

### Variáveis coletadas:

A coleta das variáveis foi realizada a partir da obtenção de informações presentes no prontuário clínico dos pacientes atendidos pelo ambulatório de Oncologia Clínica da UNICAMP. Para tanto, considerou-se variáveis de interesse:

- Antropométrico: histórico de peso (kg) e altura (cm) - que possibilitassem o cálculo do IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). E, associadas ao histórico nutricional: recordatório alimentar habitual, ingestão calórica aproximada (kcal), as necessidades nutricionais energéticas (kcal/dia) e uso de terapia nutricional oral ou enteral ao diagnóstico;
- Sociodemográfico (idade, etnia, sexo);
- Clínico (hipertensão e diabetes), Performance Status ao diagnóstico (Karnofsky - 10 a 100%), Escala de desempenho ECOG (Eastern Cooperative Oncologic Group) ;
- Leucograma;
- Relativo ao tumor (data do diagnóstico; topografia; diferenciação, tipo histológico);
- Relativo ao tratamento radioterápico (técnica utilizada, número de frações, dose total) e quimioterápico (regimes, datas de início e término, toxicidades grau III-IV, resposta).
- Referentes ao seguimento: registro da data do último acompanhamento ou óbito.

Após a coleta em prontuário, as variáveis foram inseridas na ferramenta eletrônica disponibilizada pela UNICAMP, RedCap (*Research Electronic Data Capture*) (115).

### **Composição corporal**

A composição corporal foi avaliada a partir da análise retrospectiva das imagens de TC coletadas nas fases com contraste na fase arterial ou sem contraste disponíveis no visualizador de imagens médicas Arya, considerando o intervalo de 90 dias antes do tratamento. As imagens foram coletadas conforme a região da secção transversal na altura da vertebra cervical 3, possibilitando a visualização da imagem no eixo axial dessa região.

Posteriormente, com o auxílio do Software SliceOMatic V.5.0 (Tomovision, Canadá) as imagens foram analisadas com a pintura do tecido adiposo, permitindo o cálculo da área da gordura e a obtenção dos valores de atenuação (116).

A área do tecido adiposo foi normalizada pela altura dos indivíduos para cálculo do índice de tecido adiposo total (TATI):

$$\text{TATI} = \text{área de gordura (cm}^2\text{)} \div \text{altura (m}^2\text{)}$$

A radiodensidade do tecido adiposo foi calculada a partir do valor de atenuação do tecido obtido, sendo que para o tecido adiposo é considerado o valor de referência: -190 a -30 Unidades de Hounsfield (117).

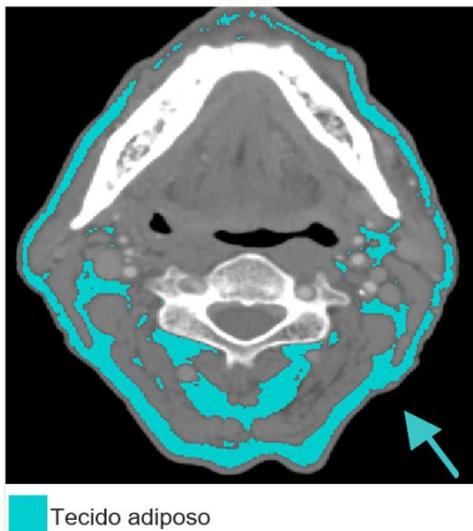


Figura 4. Análise do tecido adiposo a partir do corte axial de C3.

**Fonte:** Produzido pelo próprio autor.

### **Índice inflamatório**

Foi considerado como índice inflamatório o NLR, obtido a partir da divisão da contagem total de neutrófilos pela contagem total de linfócitos. Os valores de neutrófilos e linfócitos foram coletados por meio dos leucogramas realizados até 60 dias antes do tratamento. Esses exames foram feitos pelos pacientes como rotina do fluxo de atendimento no Ambulatório de Oncologia da UNICAMP e estavam disponíveis através da plataforma digital de exames do HC-UNICAMP ou nos prontuários físicos e digitais dos indivíduos inclusos. A partir dos dados coletados, foi categorizado como ponto de corte valores de NLR  $\geq 3$ .

## **Desfechos**

As datas referentes ao último seguimento do paciente na instituição ou referente ao óbito (dado disponível no próprio prontuário do paciente, informado pela família ou coletado conforme o Cadastro Nacional de Falecidos (CNF Brasil) foram registradas.

O desfecho principal analisado foi a Sobrevida Global, definida como o intervalo entre o diagnóstico da doença e mortalidade por qualquer causa. Como desfecho secundário, foi considerada a Sobrevida Livre de Progressão, ou seja, a data entre o início do tratamento até o primeiro evento, sendo ele progressão da doença ou óbito.

## **Questões éticas**

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNICAMP (CAAE: 42743120.5.0000.5404). O recrutamento dos pacientes ou familiares responsáveis foi realizado a partir do contato telefônico dos pesquisadores responsáveis pelo estudo. No contato, foi explicado sobre o modelo do estudo, os benefícios e possíveis riscos associados. Os pacientes ou familiares que consentiram em participar da pesquisa foram incluídos na amostra após registrado o aceite na participação no estudo e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi enviado por aplicativo de mensagens, e-mail ou correio. Para aqueles em que não foi possível entrar em contato devido a não disponibilização do telefone, ligação perdida ou falha na ligação, foi solicitado ao Comitê de Ética em Pesquisa a dispensa da aplicação do TCLE. Pacientes ou familiares que recusaram a participação no estudo não foram incluídos na amostra.

## **Análise estatística**

O teste de Shapiro\_Wilk foi utilizado para avaliar a normalidade de distribuição entre as variáveis e, posteriormente, as diferenças entre os grupos foram analisadas pelos testes estatísticos de Qui-quadrado ou Exato de Fisher para variáveis categóricas e o teste de Kruskal-Wallis para variáveis contínuas, conforme apropriado.

A caracterização clínica e sociodemográfica da amostra foi evidenciada pela estatística descritiva de frequência a partir da porcentagem. A população do estudo foi categorizada em 3 grupos conforme a distribuição de adiposidade segundo os tercis do índice de tecido adiposo total (quadro 3).

Quadro 3. Classificação dos tercís de adiposidade conforme o TATI e segundo o sexo.

<b>Baixa adiposidade</b>	<b>Média adiposidade</b>	<b>Alta adiposidade</b>
Mulheres: 1.7–5.8 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	Mulheres: 8.0–12.7 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	Mulheres: 15.3–21.2 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>
Homens: 0.0–5.1 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	Homens: 5.4–10.1 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	Homens: 10.1–24.9 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>

Análises de regressão linear foram conduzidas para identificar a correlação entre as variáveis do TATI e da Radiodensidade do Tecido Adiposo Total (TATR) com o NLR, a ingestão energética diária e as necessidades nutricionais energéticas conforme os tercís de adiposidade e de radiodensidade.

Com a finalidade de analisar o efeito da adiposidade e da atenuação do tecido adiposo na SLP e SG utilizou-se as curvas de Kaplan-Meier, cuja diferença entre as curvas de cada grupo foi analisada pelo teste de log-rank. Subsequentemente, analisou-se a o potencial fator preditor dessas variáveis para a SG e SLP a partir do modelo de risco proporcional de Cox. A análise multivariável da composição corporal foi ajustada para 2 modelos estatísticos. No modelo A ajustou os dados de adiposidade foram ajustados para a idade. Enquanto no modelo B, as análises foram ajustadas para idade, ECOG, diabetes, hipertensão, quimioterapia concomitante e estágio tumoral. As covariáveis para ajuste no modelo multivariado foram selecionadas a partir da análise univariada nas quais o valor de p foi < 0,1. Nas análises de Cox foram usados valores de Ptrend. Os valores de Hazard Ration (HR) com seus intervalos de confiança de 95%, e valor de p foram apresentados.

Foi adotado o nível de significância de 5%. As análises estatísticas foram efetuadas por meio do software Stata versão 17.0 (StataCorp LP®).

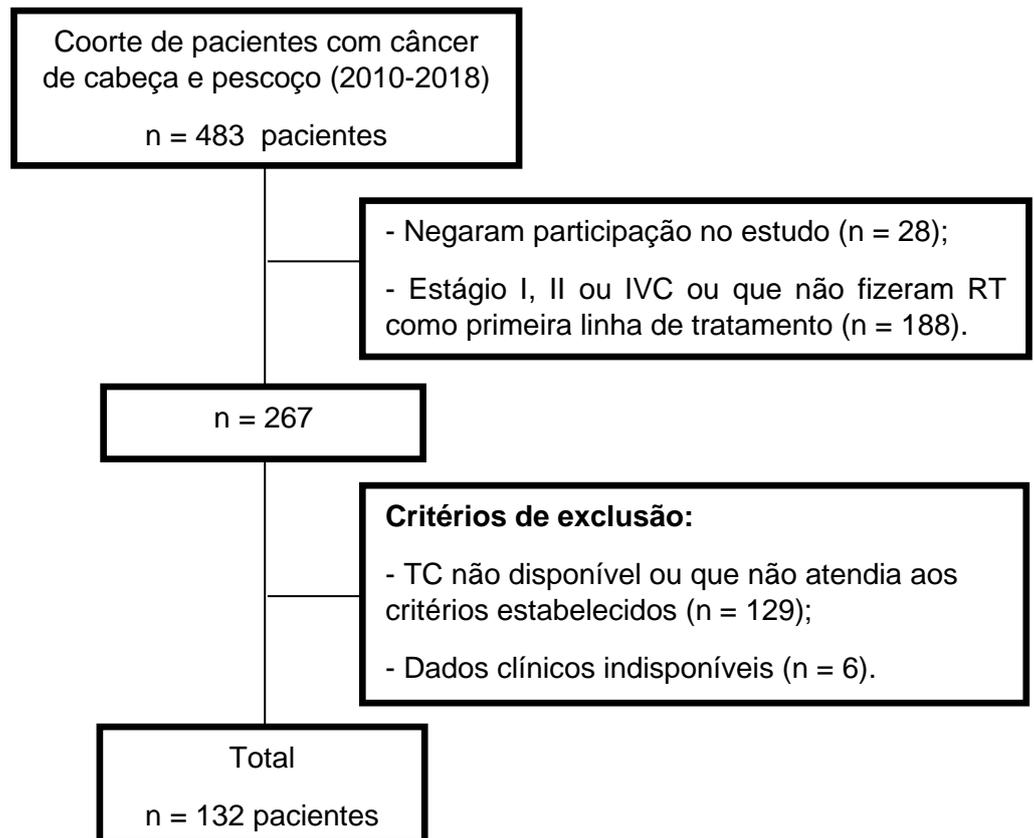
## RESULTADOS

### Seleção da amostra do estudo

A princípio, haviam sido localizados 483 pacientes com diagnóstico de CCP que foram atendidos no Ambulatório de Oncologia do HC-UNICAMP entre janeiro de 2010 a dezembro de 2018.

Com o recrutamento dos pacientes, foi possível o contato telefônico com 124 indivíduos ou familiares, desse total, 28 recusaram a participação no estudo e 96 aceitaram participar. Não foi possível o contato com 394 pessoas, que tiveram a aplicação do TCLE dispensados. Excluindo-se os pacientes que apresentavam estadiamento tumoral diferente do que estabelecemos e aqueles que não realizaram radioterapia como primeira linha de tratamento, restaram 267 pacientes. Com a aplicação dos critérios de exclusão, removemos 129 indivíduos devido as TCs estarem indisponíveis ou fora dos critérios estabelecidos na metodologia e, 6 pacientes por dados clínicos limitados em prontuário. Neste contexto, resultaram 132 indivíduos que foram selecionados ao estudo em questão, conforme abordado na Figura 5.

Figura 5. Fluxograma de seleção da amostra



A sobrevida mediana da amostra foi de 20,8 meses (IQR: 8,7 – 41,5), sendo que quanto maior o tercil de adiposidade, maior foi a sobrevida mediana ( $p=0,0193$ ). Assim, os pacientes com maior tercil de adiposidade apresentaram mediana de sobrevida de 27,9 meses (IQR: 11,8 – 27,9), aqueles com média adiposidade de 22,5 meses (IQR: 11,4 – 22,5) e, os com menor tercil de adiposidade de 13,9 meses (IQR: 5,4 – 13,9).

### **Características clínicas e demográficas da amostra geral**

Os dados de caracterização da amostra são reportados na tabela 1. Houve maior predominância de indivíduos do sexo masculino (87,9%), com idade entre 55 e 70 anos (60,6%) e considerados eutróficos pelo IMC (52,3%). Em relação à localização anatômica, os tumores mais frequentes na amostra foram cavidade oral (31,1%) e laringe (39,4%). No geral, a amostra do estudo foi homogênea quanto ao sexo, consumo de álcool, topografia do tumor, estadiamento e funcionalidade avaliada pelo ECOG quando comparado entre os diferentes tercís de adiposidade.

A partir da divisão dos pacientes pelo tercil de adiposidade, observamos que os indivíduos com maior TATI eram mais velhos (22%;  $p=0,029$ ), relataram menos tabagismo ativo e nos últimos 5 anos (28,9%;  $p=0,042$ ) e etilismo (15,6%;  $p=0,190$ ), e fizeram mais quimioterapia de indução (20,5%;  $p=0,016$ ). Além disso, apresentavam mais sobrepeso pelo IMC (55,6%;  $p < 0,001$ ) e comorbidades, como hipertensão arterial sistêmica (44,5%  $p < 0,01$ ) e diabetes (15,6%;  $p= 0,273$ ). Para as demais características clínicas, não houve diferença significativa, conforme a tabela 1.

Tabela 1. Características demográficas e clínicas segundo o tercil de adiposidade

Características	Índice Tecido Adiposo Total (TATI)				P valor
	Todos os pacientes, n=132	Tercil baixo, n=43 Mulheres: 1.7–5.8 Homens: 0.0–5.1	Tercil Médio, n=44 Mulheres: 8.0–12.7 Homens: 5.4–10.1	Tercil Alto, n=45 Mulheres: 15.3–21.2 Homens: 10.1–24.9	
<b>Idade, Nº (%)</b>					
<55	35 (26.5)	12 (27.9)	9 (20.5)	14 (31.1)	0.029 <sup>a</sup>
55-70	80 (60.6)	30 (69.8)	29 (65.9)	21 (46.7)	
>70	17 (12.9)	1 (2.3)	6 (13.6)	10 (22.2)	
<b>Sexo, Nº (%)</b>					
Masculino	116 (87.9)	38 (88.4)	39 (88.6)	39 (86.7)	1.000 <sup>a</sup>
Feminino	16 (12.1)	5 (11.6)	5 (11.4)	6 (13.3)	
<b>IMC, Nº (%)</b>					
<18.5	30 (22.7)	23 (53.5)	7 (15.9)	0 (0.0)	<0.001 <sup>a</sup>
18.5-24.9	69 (52.3)	19 (44.2)	30 (68.2)	20 (44.4)	
>25	33 (25.0)	1 (2.3)	7 (15.9)	25 (55.6)	
<b>Tabagismo, Nº (%)</b>					
Nunca fumou	10 (7.6)	1 (2.3)	4 (9.1)	5 (11.1)	0.042 <sup>a</sup>
Ex-fumante (> 5 anos)	69 (52.3)	17 (39.5)	25 (56.8)	27 (60.0)	
Fumante	53 (40.1)	25 (58.1)	15 (34.1)	13 (28.9)	
<b>Etilismo, Nº (%)</b>					
Nunca	17 (12.9)	4 (9.3)	4 (9.1)	9 (20.0)	0.190 <sup>a</sup>
Ex-etilismo (> 5 anos)	82 (62.1)	24 (55.8)	29 (65.9)	29 (64.4)	
Etilista	33 (25.0)	15 (34.9)	11 (25.0)	7 (15.6)	
<b>Hipertensão Arterial Sistêmica, Nº (%)</b>	38 (28.8)	2 (4.7)	16 (36.4)	20 (44.5)	<0.001 <sup>a</sup>
<b>Diabetes, Nº (%)</b>	14 (10.6)	2 (4.7)	5 (11.4)	7 (15.6)	0.273 <sup>a</sup>
<b>Topografia, Nº (%)</b>					
Cavidade Oral	41 (31.1)	15 (34.9)	13 (29.5)	13 (28.9)	0.146 <sup>b</sup>
Orofaringe	39 (29.5)	17 (39.5)	13 (29.5)	9 (20.0)	
Laringe	52 (39.4)	11 (25.6)	18 (40.9)	23 (51.1)	
<b>Estágio, Nº (%)</b>					
III	27 (20.5)	7 (16.3)	6 (13.6)	14 (31.1)	0.274 <sup>a</sup>
IVA	75 (56.8)	24 (55.8)	28 (63.6)	23 (51.1)	
IVB	30 (22.7)	12 (27.9)	10 (22.7)	8 (17.8)	
<b>ECOG, Nº (%)</b>					
0-1	121 (91.7)	40 (93.0)	38 (86.4)	43 (95.6)	0.301 <sup>a</sup>
2-3	11 (8.3)	3 (7.0)	6 (13.6)	2 (4.4)	
<b>Quimioterapia de Indução, Nº (%)</b>	18 (13.7)	8 (18.6)	1 (2.3)	9 (20.5)	0.016 <sup>a</sup>
<b>Quimioterapia Concomitante, Nº (%)</b>	122 (92.4)	38 (88.4)	41 (93.2)	43 (95.6)	0.383 <sup>a</sup>

### Perfil de adiposidade da amostra

Analisando os grupos segundo o tercil de adiposidade, identificamos que os pacientes com menor área do tecido adiposo total apresentaram maior TATI e menor radiodensidade conforme a distribuição evidenciada na tabela 2.

Tabela 2. Distribuição das variáveis de composição corporal.

<b>Características</b>	<b>Área do TAT</b>	<b>TATI</b>	<b>TATR</b>
<b>Total, mediana (IQR)</b>	21.1 (10.7–34.6)	7.8 (3.9–12.6)	-70.9 (-78.9 - 62.2)
<b>TATI, mediana (IQR)</b>			
Tercil baixo	5.6 (2.8–9.4)	1.9 (1.1–3.8)	-54.6 (-62.3 - 49.2)
Tercil médio	21.0 (18.0–23.7)	7.6 (6.4–8.8)	-68.4 (-74.8 - 66.5)
Tercil alto	40.9 (34.5–48.5)	14.2 (12.2–17.0)	-79.4 (-85.1 - 77.9)
<b>TATR, mediana(IQR)</b>			
Tercil baixo	40.0 (32.9–48.5)	14.2 (12.0–17.0)	-81.4 (-85.5 - 78.9)
Tercil médio	22.6 (18.9–29.2)	8.4 (6.9–10.4)	-71.0 (-74.5 - 67.2)
Tercil alto	5.6 (2.8–13.0)	1.9 (1.0–4.7)	-55.6 (-62.3 - 49.7)

### Índice de adiposidade e radiodensidade do tecido adiposo total com a sobrevida

Foram construídos 2 modelos estatísticos para a análise multivariada segundo o modelo de regressão de Cox. Observamos em ambos os modelos estatísticos que os pacientes com maior tercil de TATI apresentaram menor risco de óbito quando comparados aos indivíduos de menor tercil, modelo A, (HR: 0,49; IC 95%: 0,30–0,79; p=0,007) e modelo B (HR: 0.56; 95% CI: 0.32–0.96; p=0.039) (tabela 3, figura 6).

Em relação à radiodensidade, o maior tercil de TATR foi significativamente associado com maior risco de morte no modelo A (HR: 2,15; IC 95%: 1,24-3,70; p=0,022), mas não no modelo B conforme descrito na tabela 3 e na figura 6.

Tabela 3. Modelos Multivariáveis para Adiposidade

Características	Pacientes com Risco	Número de Eventos	Mediana SG (meses)	Modelo A <sup>a</sup>	Modelo B <sup>b</sup>		
				Ajustado para Idade	Ajuste Multivariável		
				HR (95% IC)	P <sub>trend</sub>	HR (95% IC)	P <sub>trend</sub>
<b>TATI</b>							
Baixo (tercil 1)	43	38	13.9	1 [Referência]	0.007	1 [Referência]	0.039
Médio (tercil 2)	44	29	22.6	0.54 (0.33–0.88)		0.54 (0.32–0.92)	
Alto (tercil 3)	45	31	27.9	0.49 (0.30–0.79)		0.56 (0.32–0.96)	
<b>TATR</b>							
Baixo (tercil 1)	39	26	32.1	1 [Referência]	0.022	1 [Referência]	0.105
Médio (tercil 2)	39	29	22.9	1.66 (0.96–2.85)		1.56 (0.90–2.70)	
Alto (tercil 3)	40	31	17.0	2.15 (1.24–3.70)		1.81 (1.02–3.23)	

<sup>a</sup> Modelo A: Ajustado para idade; <sup>b</sup> Modelo B: ajustado para idade (categórica), ECOG (categórica), diabetes (binária), hipertensão arterial sistêmica (binária), quimioterapia concomitante (binária), estágio (categórica).

Para a sobrevida livre de progressão não foram encontradas diferenças significativas em relação às variáveis de composição corporal (dados não reportados).

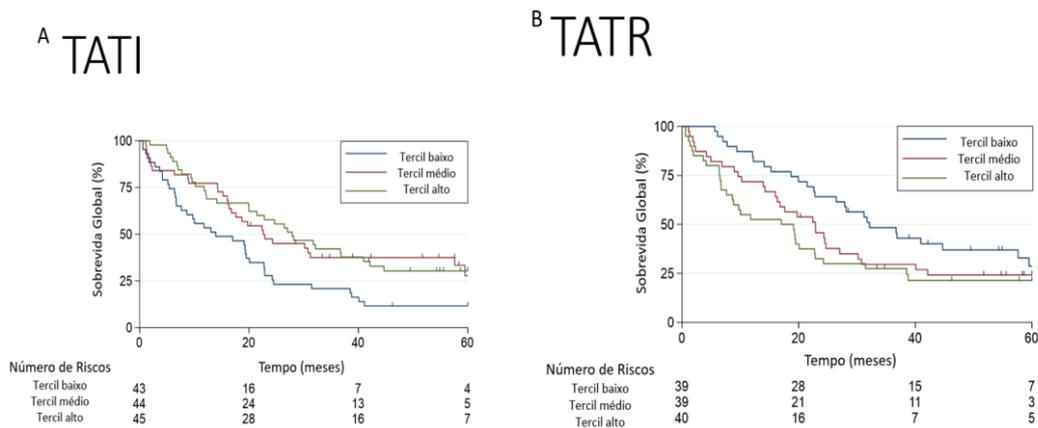


Figura 6. Avaliação sobrevida global pelas curvas de Kaplan-Meier conforme o perfil de adiposidade

### Perfil inflamatório e adiposidade

Foi possível avaliar a relação da adiposidade com a sobrevida em 119 pacientes com dados sobre o NLR. Neste cenário, não foi identificada significância entre os pacientes com baixo ( $NLR < 3$ ), médio ( $NLR \geq 3$ ) e alto ( $NLR > 5$ ) com o TATI ( $P=0.47$ )

### Perda ponderal e sobrevida

Na análise de Cox, a perda de peso não apresentou associação significativa com a sobrevida ( $p = 0,44$ ) (dados não reportados).

### Dados nutricionais e adiposidade

Observamos que aqueles com menor TATI apresentaram menor ingestão energética quando comparados aos pacientes com maior TATI (1800 kcal versus 1950 kcal;  $p=0,03$ ), segundo a figura 7. Conforme esperado, os pacientes com alto tercil de TATI apresentaram maior necessidade energética em relação indivíduos de baixa adiposidade ( $p=0,004$ ).

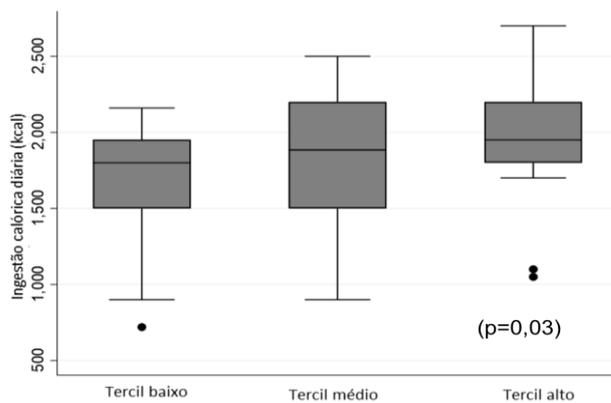


Figura 7. Análise da ingestão energética conforme o tercil de adiposidade

## DISCUSSÃO

Nossos achados mostraram que a maior adiposidade do tecido adiposo pode ser fator protetor na sobrevida global de pacientes com CCPLA, mas não na sobrevida livre de progressão. Todavia, a perda de peso e a inflamação não tiveram significância no prognóstico.

O paradoxo da obesidade no câncer é evidenciado pelo efeito que o sobrepeso e a obesidade possuem no prognóstico em populações oncológicas, o qual varia a depender do tumor analisado (107 – 109). Para o câncer de cólon, mama e pâncreas, o excesso de adiposidade parece aumentar a incidência e progressão desses tumores (69), enquanto no CCP o papel da obesidade e do tecido adiposo ainda não foi totalmente esclarecido. Na nossa população, os pacientes com maior tercil de adiposidade tiveram mais excesso de peso segundo o IMC, hipertensão e diabetes e tiveram melhor sobrevida. Reforçando que a maior adiposidade pode melhorar o prognóstico no CCPLA.

Uma associação similar à nossa em relação ao IMC foi observada no estudo de Hicks, et al., com pacientes com CEC de CP submetidos a radioterapia (69), onde indivíduos com IMC de sobrepeso e obesidade tiveram melhor sobrevida global ( $p < 0,001$ ) e livre de recorrência ( $p < 0,001$ ). Fato similar foi identificado por Grossberg et al., cuja população de pacientes com tumor locorregional recebeu diferentes tipos de tratamento (68). No estudo de Zhao et al. (118), pacientes com CCPLA tratados com quimioterapia de indução com 5-FU, docetaxel e cisplatina, aqueles com sobrepeso e obesidade tiveram melhor desfecho na análise de sobrevida em comparação com o grupo eutrófico, porém, essa associação não foi significativa. Essas divergências podem ser explicadas pela diferença nas populações avaliadas e os diferentes tratamentos aplicados.

Embora tenhamos encontrado associações positivas entre o IMC e sobrevida no CCP, sabe-se que o IMC é um fator limitante na avaliação da composição corporal, pois não fornece uma análise minuciosa sobre os diferentes compartimentos corporais, como tecido adiposo e massa muscular esquelética. Muitos estudos têm avaliado a composição corporal em tumores de CP limitados à avaliação da sarcopenia pelos valores de SMI (Índice Muscular Esquelético), mas conforme

mencionado anteriormente, a avaliação do papel do tecido adiposo em populações com CCP ainda é pouco explorada.

Um estudo com 881 pacientes com CCP submetidos à radioterapia curativa e QT combinada com RT (110), identificou que o maior valor de SATI (Índice do Tecido Adiposo Subcutâneo) teve associação protetora com a sobrevida livre de metástase à distância (HR: 0,65;  $p = 0,015$ ), controle locorregional (HR: 0,758;  $p = 0,047$ ) e sobrevida global (HR: 0,604;  $p < 0,001$ ). O estudo de He e colaboradores com tumor de nasofaringe não metastático (26), avaliou as associações entre o SATI e o Índice do Tecido Adiposo Visceral (VATI) e identificou que menores valores de VATI ( $p < 0,001$ , HR, 1,884; 95% CI, 1,436-2,473) e SATI ( $p = 0,022$ , HR, 1,334, 95% CI, 1,043-1,706) foram negativamente associados com a sobrevida. Resultado semelhante foi observado por Lee et al., em relação à mortalidade e aos estoques de gordura visceral no CCP (27). Apesar de os estudos citados terem avaliado diferentes compartimentos de gordura (subcutânea e visceral), os achados foram próximos da nossa amostra em relação à adiposidade.

Em outras populações como no câncer colorretal metastático, em um estudo realizado pelo nosso grupo (103), a maior adiposidade subcutânea também foi protetora para a mortalidade (HR, 0.51; IC 95%: 0.29-0.88;  $P_{trend} < 0.025$ ). Todavia, no câncer de mama não metastático, as pacientes inclusas no maior tercil de adiposidade apresentaram maior risco de morte (HR, 1.35; IC 95%: 1,08-1,69) em comparação às mulheres com menor TAT (29). Nesses casos, a diferença do estadiamento da doença pode ter alterado o fator prognóstico do tecido adiposo, visto que tumores metastáticos possuem maior demanda metabólica, favorecendo à perda de peso e redução das reservas corporais.

O tratamento oncológico também pode produzir efeitos no estado nutricional e na composição corporal. Um estudo que avaliou 38 pacientes com CEC de nasofaringe antes e 6 meses após a RT (119), evidenciou uma queda significativa no IMC dos pacientes após a RT ( $p < 0,001$ ) e uma perda de peso significativa após o término do tratamento ( $p < 0,001$ ). Avaliando a composição corporal por DEXA, os autores observaram que houve uma perda significativa no tecido adiposo em diferentes momentos após a RT, e que após 6 meses do tratamento, os estoques de tecido adiposo continuaram a reduzir enquanto a massa magra permaneceu praticamente

sem alterações (119). Esses achados sugerem a importância da adequação do tecido adiposo durante e após o tratamento dos pacientes com CCP. Apesar de não termos acompanhado a nossa população após a RT, os dados do autor mencionado corroboram com os nossos achados, evidenciando novamente que os pacientes com menor adiposidade tratados com RT tiveram pior desfecho na nossa amostra.

A avaliação da radiodensidade do tecido adiposo não foi fator preditivo no prognóstico da nossa população e, poucos estudos na literatura exploraram essa análise no CCP. Identificamos uma pesquisa com pacientes com CEC de CP (27), a qual avaliou 152 indivíduos com estadiamento I a IV e seus parâmetros de adiposidade visceral e subcutânea (a partir dos cortes de L4) com a sobrevida. Os autores descreveram que a coorte apresentou valores maiores de radiodensidade do VAT em comparação com a radiodensidade do SAT ( $p < 0,001$ ) e, que esses valores foram maiores para aqueles com tumores T3 e T4 ( $-92,72 \pm 10,69$  vs  $-96,09 \pm 9,02$ ;  $P = 0,041$ ) do que os indivíduos com tumor T1 e T2. Nos diferentes modelos estatísticos multivariados, a menor área e maior atenuação do VAT mantiveram-se como preditores significativos para a sobrevida ( $p < 0,05$ ). Os pesquisadores não encontraram associações significativas da radiodensidade do SAT com o desfecho na amostra (27). Apesar da limitação do fator prognóstico da radiodensidade adiposa subcutânea, a análise do VAT vai de encontro à nossa população, onde os pacientes com maiores valores de TATR apresentavam menor área de TAT e menor TATI. Os achados do estudo citado, também demonstram a importância da avaliação dos diferentes compartimentos de gordura, visto que a manifestação no prognóstico pode ser diferente a depender da região avaliada (subcutânea ou visceral).

Outros artigos do nosso grupo, mostraram associações da alta radiodensidade e menor sobrevida em outros tumores. No mieloma múltiplo (24), pacientes com maior radiodensidade do tecido adiposo apresentavam menor adiposidade subcutânea e visceral (24). No mesmo estudo, o aumento da radiodensidade também foi fator prognóstico para SG (HR, 4.55; 95% CI, 1.26\_16.44;  $P_{trend} = 0.036$ ) e sobrevida livre de eventos (HR 3.08; 95% CI, 1.02\_9.27;  $P_{trend} = 0.035$ ). Observamos uma associação parecida em uma coorte de 237 pacientes com câncer colorretal metastático (103), no qual a maior radiodensidade das gorduras visceral e

subcutânea foi associada com risco de morte geral (HR, 1.80; CI 95: 1.12-2.89; Ptrend < 0.030) e (HR, 1.85; 95% IC: 1.19\_2.86; Ptrend <0.021), respectivamente.

No carcinoma hepatocelular tratado com radioterapia interna (120), pacientes com maior VATR tiveram risco duas vezes maior de óbito (HR 2,01, 95% CI 1,14-3,54, p= 0,02). No modelo estatístico multivariado, a maior atenuação do VAT manteve-se como fator prognóstico independente para a mortalidade (HR 1,05; 95% CI: 1,01– 1,08; p = 0,01). A avaliação da radiodensidade do tecido adiposo no câncer esofágico com cirurgia curativa (121), mostrou que os pacientes com estadiamento inicial tiveram menor radiodensidade do SAT, mas não do VAT. Ainda, menores valores de HU do SAT (HR 0,5 (95% CI: 0,3-0,7), p < 0,001) e VAT (HR 0,6 (95% CI: 0,4-0,9), p = 0,04) foram positivamente associados com a sobrevida global. Apesar da diferença de populações analisadas nos estudos mencionados, esses dados reforçam que a alteração da radiodensidade do tecido adiposo, ou seja, o aumento da radiodensidade, pode reduzir a sobrevida no câncer, o que também tem sido explorado em outras doenças crônicas.

O aumento da radiodensidade do tecido adiposo pode ser associado com o browning dos adipócitos brancos relacionado à caquexia, processo este que pode ser desencadeado pelo aumento do infiltrado inflamatório no tecido adiposo, restrição energética e perda de peso acentuada (81, 85, 86). Todavia, apesar da hipótese de que tumores em estágio avançado podem apresentar maior liberação de fatores inflamatórios contribuindo para lipólise mais acentuada (80), no nosso estudo, não houve associação entre fator inflamação avaliada pelo NLR e a adiposidade. Ao contrário do que encontramos, He et al., que analisou 1167 pacientes com CCP (26), observou que aqueles com baixo SAT tiveram maior NLR (p = 0.028), sendo que a menor adiposidade subcutânea foi negativa para a sobrevida (HR, 1.334, IC, 95% 1.043-1.706, p = 0,022). Essa dissimetria entre a população de He et al., e a nossa amostra sugere que no estudo de He e colaboradores, a menor adiposidade pode estar associada com a inflamação tumoral enquanto na nossa população a desnutrição evidenciada foi sugestiva de privação calórica com menor interferência da inflamação do câncer.

No mieloma múltiplo (24), a análise dos índices de composição corporal do tecido adiposo com a inflamação mostrou uma correlação significativa entre os níveis de

TNF-alfa e IL-6 com radiodensidade do SAT, mas não com os tercís de área do SAT e VAT. No mesmo estudo, apesar de ter sido encontrado a associação com fatores de inflamação e a radiodensidade, quando avaliado o NLR não foi encontrada significância com os valores de atenuação do SAT (24). Os dados encontrados pelo autor sugerem que a radiodensidade do tecido adiposo subcutâneo pode ser útil como biomarcador para predição do meio metabólico e inflamatório associado ao indivíduo, o que indiretamente é associado com o prognóstico. Um grupo de pacientes com câncer de esôfago avaliados por Gabiatti e colaboradores (88), mostrou que a infiltração de gordura no músculo (mioestetose) quando não associada com inflamação (NLR < 2.8) pode ser um fator prognóstico positivo na sobrevida global (HR: 0.39; 95% CI, 0.21-0.72; P = .003) e no risco de progressão da doença (HR: 0.47; 95% CI: 0.26-0.85; P = .013). Na nossa população de CCPLA, o fato de não termos encontrado a relação entre inflamação, adiposidade e prognóstico, pode explicar a ausência de associação da radiodensidade aumentada do TAT e a sobrevida no CCPLA.

Como já discutido, nossos achados reforçam a hipótese de que a perda de tecido adiposo no cenário desse estudo pode não ser proveniente da inflamação tumoral, mas sim de um possível processo de desnutrição primária associado ao balanço energético negativo, visto que, de uma forma geral, o consumo energético foi menor nos pacientes com menor tercil de adiposidade e não foram encontradas associações significativas relacionadas à perda de peso e a sobrevida.

Apesar de não ter sido notado maior risco de óbito nos pacientes com maior declínio de peso, sabe-se que a perda ponderal em pacientes com CCP é muito comum e normalmente já está presente no momento do diagnóstico, tendo muitas vezes associação com os sintomas de impacto nutricional produzidos pelo tumor e pelo tratamento o que compromete a ingestão alimentar destes indivíduos (14, 59). Kenway e colaboradores (119) ao explorarem as consequências nutricionais da radioterapia em pacientes com tumor de nasofaringe, concluíram que a perda de peso significativa em 82% da população foi coincidente com um balanço energético negativo no final do tratamento, condição esta que permaneceu por pelo menos 6 meses após a radioterapia. Semelhante ao que encontramos, na coorte de pacientes com CCP tratados com radioterapia no Hospital Universitário do Câncer em Pequim, na China, a perda de peso também não teve associação com a sobrevida (122). Ao

contrário do esperado, Grossberg et al. (68), concluiu que os pacientes com CCP locorregional tratados com radioterapia que tiveram perda de peso maior que 5% apresentaram tendência à melhor sobrevida (HR, 0,48; 95% CI, 0,21-1,28;  $P = 0,09$ ). Apesar da diferença entre esses resultados, o que pode ser explicado pela divergência nas populações estudadas, sabe-se que a restrição energética a longo prazo pode levar à perda de peso e que este é um fator prognóstico no câncer, conforme já elucidado pela literatura. Esse aspecto corrobora com a importância de adequar o aporte nutricional e associar terapia nutricional quando necessário, a fim de evitar desfechos negativos nesses pacientes.

Quando avaliada a perda de peso em associação com a composição corporal, o estudo de Arribas et al. (123), observou que a perda ponderal média de uma amostra de 40 pacientes foi de 7,9 quilos, o que correspondia a 2,1 kg de músculo esquelético e 4,6 kg de gordura corporal estimados. Além disso, os pacientes com excesso de peso pelo IMC perderam mais peso ( $p < 0,0001$ ) incluindo a gordura ( $p < 0,0001$ ), em comparação aos pacientes com  $IMC < 25\text{kg/m}^2$ . Esses dados contraditórios intensificam o fato de que a perda de peso pode envolver a depleção de diferentes compartimentos corporais e reitera a importância de investigar quais tecidos estão sendo afetados e a sua associação com o prognóstico (122).

Nossos pacientes com menor adiposidade tinham menor ingestão calórica. Coincidente com o nosso resultado, o estudo canadense de Kubrak et al. (59) identificou na sua amostra de pacientes com CCP, que aqueles que receberam RT concomitante à QT tiveram uma redução do peso e da ingestão calórica ( $-11,4 \pm 5,2$  kg,  $-1214$  kcal/dia  $< 0,05$ ) mais significativa do que grupo que foi tratado com radioterapia exclusiva ( $-3,5 \pm 4,8$  kg,  $-483$  kcal/ dia).

A elucidação desses resultados reforça as mensagens de alerta dos guidelines de nutrição e câncer sobre o rastreio precoce da desnutrição no paciente oncológico, referindo que o acompanhamento nutricional seja incluído no início da jornada do paciente, ou seja, no momento do diagnóstico (51, 60, 61, 62 ). Uma vez detectada a desnutrição ou risco nutricional, uma avaliação do estado nutricional deve ser realizada objetivando quando possível a avaliação dos compartimentos corporais e a inclusão de terapia nutricional para complemento do aporte calórico-proteico (51).

No que se refere à terapia nutricional, apesar de a nossa amostra ter apresentado uma limitação na informação dos dados de pacientes que receberam suplemento nutricional oral ou dieta enteral, em 2006 uma meta-análise com 9187 pacientes desnutridos já evidenciava que o uso de suplementos nutricionais orais era capaz de reduzir a mortalidade e melhorar o estado nutricional (124). Posteriormente em 2021, o estudo randomizado de Bargetzi, L et al. (15), vai de encontro aos dados dessa metanálise citada, onde a terapia nutricional contribuiu para a diminuição da mortalidade em pacientes oncológicos com maior risco de desnutrição em comparação ao grupo controle, ou seja, sem terapia nutricional (14,1 versus 19,9%, respectivamente), cujo valor de *odds ratio* foi 0.57 (95% IC 0.35-0.94;  $p = 0.027$ ). Esses dados consolidam as recomendações dos principais guias nacionais e internacionais de cuidado nutricional no câncer, reiterando a importância do aporte nutricional nesses pacientes para uma possível mudança positiva nos desfechos.

Como limitações do nosso estudo, podemos destacar a análise retrospectiva dos dados e a limitação do tamanho total da amostra. Além disso, apesar de o corte da TC na região de L3 ser validado e mais indicado para avaliação da composição corporal, nos pacientes com CCP as imagens de TC na região abdominal nem sempre estão disponíveis e, visando utilizar um corte mais viável na prática clínica, foram coletadas imagens da C3. Outra limitação é a presença de contraste nas imagens de TC, o que também pode ter influenciado no resultado da radiodensidade, porém na instituição em que a pesquisa foi realizada, as TCs de pacientes com CCP feitas durante o estadiamento são, em sua maioria, na fase contrastada, o que é indicado pelo guideline europeu de oncologia para melhorar a visualização das imagens e otimizar o estadiamento clínico (32). A respeito disso, a fim de minimizar o efeito do contraste nos nossos resultados buscou-se avaliar as tomografias contrastadas sempre na fase arterial do contraste. Como pontos fortes, esse é um dos primeiros estudos da literatura que avaliou a gordura total na região de C3 em pacientes com CCP, o que pode produzir um dado mais fidedigno da avaliação do compartimento total de gordura de C3 com a sobrevida.

## CONCLUSÃO

Maiores valores do índice do tecido adiposo total associados ao menor risco de morte em pacientes com câncer de cabeça e pescoço localmente avançado tratados com radioterapia sugere que a maior adiposidade é fator protetor independente para a SG nessa população. Reforçando os dados que a desnutrição primária e a baixa ingestão alimentar contribuem para piores desfechos.

A radiodensidade do tecido adiposo total não influenciou diretamente a sobrevida na nossa coorte, possivelmente por ser marcador de inflamação, fenômeno não observado no nosso estudo. Esse resultado, associado com a baixa ingestão energética da nossa população, sugere que encontramos uma amostra de pacientes com desnutrição primária em função do comprometimento alimentar e não uma desnutrição secundária ao processo carcinogênico.

Em suma, os resultados e a discussão apresentados nesse trabalho sugerem que a avaliação do TATI associada a intervenções nutricionais precoces podem melhorar o prognóstico no CCP localmente avançado.

## REFERÊNCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, 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 Cancer J Clin.* 2021; 71 (3): 209-249.
2. Siegel RL, Miller KG MPH, Wagle NK, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023; 73:17–48.
3. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2022.
4. Bye A, Sandmael JA, Stene GB, Thorsen L, Balstad TR, Solheim TS, et al. Exercise and nutrition interventions in patients with head and neck cancer during curative treatment: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2020; 12(11):3233. PubMed PMID: 33105699; PubMed Central PMCID: PMC7690392.
5. Bouvard V, Nethan ST, Singh D, Warnakulasuriya S, Mehrotra R, Chaturvedi AK, et al. IARC perspective on oral cancer prevention. *N Engl J Med.* 2022; 21. PubMed PMID: 36378601.
6. Perdomo S, Roa GM, Brennan P, Forman D, Sierra MS. Etiology of head and neck cancer (C01–14, C32) in Central and South America. *Cancer in Central and South America.* [Internet]. 2016. Available from: [http://www.dep.iarc.fr/CSU\\_resources.htm](http://www.dep.iarc.fr/CSU_resources.htm).
7. Du E, Mazul AL, Farquhar D, Brennan P, Anantharaman D, Abedi-Ardekani B, et al. Long-term survival in head and neck cancer: impact of site, stage, smoking, and human papillomavirus status. *Laryngoscope.* 2019; 129(11):2506-2513. PubMed PMID: 30637762; PubMed Central PMCID: PMC6907689.
8. Poon CS, Stenson KM. Overview of the diagnosis and staging of head and neck cancer. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-diagnosis-and-staging-of-head-and-neckcancer?>
9. Hua X, Liu S, Liao JF, Wen W, Long ZQ, Lu ZJ, et al. When the loss costs too much: a systematic review and meta-analysis of sarcopenia in head and neck cancer. *Front Oncol.* 2020; 9:1561. doi: 10.3389/fonc.2019.01561. PubMed PMID: 32117787; PubMed Central PMCID: PMC7012991.

10. Viani GA, Faustino AC, Danelichen AFB, Matsuura FK, Neves LVF, Fernandes MH, et al. Radiotherapy for locally advanced head and neck cancer in elderly patients: results and prognostic factors a single cohort. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2021; 26(1):12-19. doi: 10.5603/RPOR.a2021.0002. PubMed PMID: 33948297; PubMed Central PMCID: PMC8086709.
11. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr.* 2017;36(1):11-48. doi: 10.1016/j.clnu.2016.07.015.
12. Ferrão B, Neves PM, Santos T, Capelas ML, Mäkitie A, Ravasco P. Body composition changes in patients with head and neck cancer under active treatment: a scoping review. *Support Care Cancer.* 2020; 28(10):4613-4625. doi: 10.1007/s00520-020-05487-w. PubMed PMID: 32533436.
13. Müller-Richter U, Betz C, Hartmann S, Brands RC. Nutrition management for head and neck cancer patients improves clinical outcome and survival. *Nutr Res.* 2017; 48:1-8. doi: 10.1016/j.nutres.2017.08.007. PubMed PMID: 29246276.
14. Jager-Wittenaar H, Dijkstra PU, Vissink A, van der Laan BF, van Oort RP, Roodenburg JL. Critical weight loss in head and neck cancer--prevalence and risk factors at diagnosis: an explorative study. *Support Care Cancer.* 2007; 15(9):1045-50. doi: 10.1007/s00520-006-0212-9. PubMed PMID: 17277925.
15. Bargetzi L, Brack C, Herrmann J, Bargetzi A, Hersberger L, Bargetzi M, et al. Nutritional support during the hospital stay reduces mortality in patients with different types of cancers: secondary analysis of a prospective randomized trial. *Ann Oncol.* 2021; 32(8):1025-1033. doi: 10.1016/j.annonc.2021.05.793. PubMed PMID: 34022376.
16. Baracos VE. Cancer-associated malnutrition. *Eur J Clin Nutr.* 2018; 72(9):1255-1259. doi: 10.1038/s41430-018-0245-4. PubMed PMID: 30185853.
17. Argilés JM. Cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs.* 2005; 9 Suppl 2:S39-50.
18. Simon SR, Pilz W, Hoebbers FJP, Leeters IPM, Schols AMWJ, Willemsen ACH, et al. Malnutrition screening in head and neck cancer patients with oropharyngeal

dysphagia. Clin Nutr ESPEN. 2021; 44:348-355. doi: 10.1016/j.clnesp.2021.05.019. PubMed PMID: 34330489.

19. Fruchtenicht AVG, Poziomyck AK, Reis AM, Galia CR, Kabke GB, Moreira LF. Estado inflamatório e nutricional em pacientes submetidos à ressecção cirúrgica de tumores do trato gastrointestinal. Rev Col Bras Cir. 2018; 45(2):e1614. doi: 10.1590/0100-6991e-20181614.

20. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2014; 106(6). doi: 10.1093/jnci/dju124. PubMed PMID: 24875653.

21. Monirujjaman MD, Martin L; Stretch C; Mazurak VC. Adipose Tissue Radiodensity in Chronic Diseases: A Literature Review of the Applied Methodologies. Immunometabolism. 2021; 3(4):e210033. doi: 10.20900/immunometab20210033.

22. Ufuk F, Herek D, Yüksel D. Diagnosis of Sarcopenia in Head and Neck Computed Tomography: Cervical Muscle Mass as a Strong Indicator of Sarcopenia. Clin Exp Otorhinolaryngol. 2019; 12(3):317-324. doi: 10.21053/ceo.2018.01613. PubMed PMID: 30947498; PubMed Central PMCID: PMC6635710.

23. da Cunha LP, Silveira MN, Mendes MCS, Costa FO, Macedo LT, de Siqueira NS, et al. Sarcopenia as an independent prognostic factor in patients with metastatic colorectal cancer: A retrospective evaluation. Clin Nutr ESPEN. 2019; 32:107-112. doi: 10.1016/j.clnesp.2019.04.004. PubMed PMID: 31221274.

24. da Cunha AD Júnior, Silveira MN, Takahashi MES, de Souza EM, Mosci C, Ramos CD, et al. Adipose tissue radiodensity: A new prognostic biomarker in people with multiple myeloma. Nutrition. 2021; 86:111141. doi: 10.1016/j.nut.2021.111141. PubMed PMID: 33596528.

25. Achim V, Bash J, Mowery A, Guimaraes AR, Li R, Schindler J, et al. Prognostic indication of sarcopenia for wound complication after total laryngectomy. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2017; 143(12):1159-1165. doi: 10.1001/jamaoto.2017.0547. PubMed PMID: 28448668.

26. He WZ, Jiang C, Liu LL, Yin CX, Rong YM, Hu WM, et al. Association of body composition with survival and inflammatory responses in patients with non-metastatic nasopharyngeal cancer. *Oral Oncol.* 2020; 108:104771. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.104771. PubMed PMID: 32485608.
27. Lee JW, Ban MJ, Park JH, Lee SM. Visceral adipose tissue volume and CT-attenuation as prognostic factors in patients with head and neck cancer. *Head Neck.* 2019; 41(6):1605-1614. doi: 10.1002/hed.25605. PubMed PMID: 30636185.
28. Lascalea F, da Silva Moraes BK, Mendes MCS, de Carvalho MB, Branbilla SR, da Cunha Júnior AD, et al. Prognostic value of myosteatoses and systemic inflammation in patients with resectable gastric cancer: A retrospective study. *Eur J Clin Nutr.* 2023; 77(1):116-126. doi: 10.1038/s41430-022-01201-7. PubMed PMID: 36076067.
29. Caan BJ, Cespedes Feliciano EM, Prado CM, Alexeeff S, Kroenke CH, Bradshaw P, et al. Association of muscle and adiposity measured by computed tomography with survival in patients with nonmetastatic breast cancer. *JAMA Oncol.* 2018; 4(6):798-804. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0137. PubMed PMID: 29621380; PubMed Central PMCID: PMC6584322.
30. Scopel Poltronieri T, de Paula NS, Chaves GV. Skeletal muscle radiodensity and cancer outcomes: A scoping review of the literature. *Nutr Clin Pract.* 2022; 37(5):1117-1141. doi: 10.1002/ncp.10794. PubMed PMID: 34752653.
31. Lima RMS, Coutinho LA, Nogueira-Rodrigues A. Epidemiologia do câncer. In: Nogueira-Rodrigues A, Junior MM, Murad AM. *Oncologia para não oncologistas.* Belo Horizonte: Coopmed; 2021. p. 19-31.
32. Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V. ESMO Guidelines Committee. 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; 31(11):1462-1475. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.011. PubMed PMID: 33239190.
33. Curado MP, Harada G, Viegas C, Matos LL. O câncer de cabeça e pescoço: subsítios, epidemiologia, fatores de risco, tratamentos. In: Chaves ALF, Marta GN, Kowalski LP. *Manual de oncologia de cabeça e pescoço: suporte e reabilitação.*

GBCP: Grupo Brasileiro Câncer de Cabeça e Pescoço. Belo Horizonte: Coopmed; 2022. p. 9-32.

34. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, American Institute for Cancer Research, World Cancer Research Fund. Dieta, Nutrição, Atividade Física e Câncer: Uma Perspectiva Global. Ministério da Saúde / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. - Rio de Janeiro: INCA, 2020.

35. Pinto CLA, Porto GCLM, Köhler HF, Saieg MTA, De Oliveira TB, Kowalski LP. Diagnóstico e estadiamento do câncer de cabeça e pescoço. In: Chaves ALF, Marta GN, Kowalski LP. Manual de oncologia de cabeça e pescoço. GBCP: Grupo Brasileiro Câncer de Cabeça e Pescoço. São Paulo: Âmbito Editores Ltda; 2021. p. 15-30.

36. Brierley J, Gospodarowicz M, Wittekind C. UICC TNM classification of malignant tumours. Eighth ed. Chichester: Wiley; 2017.

37. Chaves ALF, Sousa AA, Moraes DCR. Princípios de diagnóstico, estadiamento e tratamento do câncer de cabeça e pescoço. In: Nogueira-Rodrigues, Junio MM, Murad AM. Oncologia para não oncologistas. Belo Horizonte: Coopmed; 2021. p. 205-233.

38. Brockstein BE, Stenson KM, Song S, MD. Overview of treatment for head and neck cancer Available from:[https://www.uptodate.com/contents/overview-of-treatment-for-head-and-neck-cancer?search=head%20and%20neck%20cancer%20treatment&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-treatment-for-head-and-neck-cancer?search=head%20and%20neck%20cancer%20treatment&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

39. Alterio D, Marvaso G, Ferrari A, Volpe S, Orecchia R, Jereczek-Fossa BA. Modern radiotherapy for head and neck cancer. Semin Oncol. 2019; 46(3):233-245. doi: 10.1053/j.seminoncol.2019.07.002. PubMed PMID: 31378376.

40. Caudell JJ, Torres-Roca JF, Gillies RJ, Enderling H, Kim S, Rishi A, et al. The future of personalised radiotherapy for head and neck cancer. Lancet Oncol. 2017; 18(5):e266-e273. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30252-8. PubMed PMID: 28456586; PubMed Central PMCID: PMC7771279.

41. Crowder SL, Douglas KG, Yanina Pepino M, Sarma KP, Arthur AE. Nutrition impact symptoms and associated outcomes in post-chemoradiotherapy head and neck cancer survivors: a systematic review. *J Cancer Surviv.* 2018; 12(4):479-494. doi: 10.1007/s11764-018-0687-7. PubMed PMID: 29556926.
42. Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, Adkins D, Anzai Y, Brizel DM, et al. Head and neck cancers, version 2. 2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020; 18(7):873-898. doi: 10.6004/jnccn.2020.0031. PubMed PMID: 32634781.
43. Saroul N, Puechmaille M, Lambert C, Hassan AS, Biau J, Lapeyre M, et al. prognosis in head and neck cancer: importance of nutritional and biological inflammatory status. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022; 166(1):118-127. doi: 10.1177/01945998211004592. Pubmed PMID: 33845660.
44. Russo DP, Tham T, Bardash Y, Kraus D. The effect of race in head and neck cancer: A meta-analysis controlling for socioeconomic status. *Am J Otolaryngol.* 2020; 41(6):102624. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102624. PubMed PMID: 32663732.
45. Pagedar NA, Davis AB, Sperry SM, Charlton ME, Lynch CF. Population analysis of socioeconomic status and otolaryngologist distribution on head and neck cancer outcomes. *Head Neck.* 2019; 41(4):1046-1052. doi: 10.1002/hed.25521. PubMed PMID: 30549368; PubMed Central PMCID: PMC6420379.
46. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S, et al. Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement. *Clin Nutr.* 2015; 34(3):335-40. doi: 10.1016/j.clnu.2015.03.001. PubMed PMID: 25799486.
47. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM Core Leadership Committee; GLIM Working Group. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr.* 2019; 38(1):1-9. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.002. PubMed PMID: 30181091.
48. Da Costa LKF. Triagem e avaliação nutricional em oncologia. In: Miola TM, Pires FRO. *Nutrição em Oncologia.* Barueri: Manole Ltda; 2020. p. 16-32.

49. Zhang X, Edwards BJ. Malnutrition in older adults with cancer. *Curr Oncol Rep.* 2019; 21(9):80. doi: 10.1007/s11912-019-0829-8. PubMed PMID: 31359189.
50. Talwar B, Donnelly R, Skelly R, Donaldson M. Nutritional management in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol.* 2016; 130(S2): S32-S40. doi: 10.1017/S0022215116000402. PubMed PMID: 27841109; PubMed Central PMCID: PMC4873913.
51. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr.* 2021; 40(5):2898-2913. doi: 10.1016/j.clnu.2021.02.005. PubMed PMID: 33946039.
52. De Groot LM, Lee G, Ackerie A, van der Meij BS. Malnutrition screening and assessment in the cancer care ambulatory setting: mortality predictability and validity of the patient-generated subjective global assessment short form (PG-SGA SF) and the GLIM criteria. *Nutrients.* 2020; 12(8):2287. doi: 10.3390/nu12082287. PubMed PMID: 32751724; PubMed Central PMCID: PMC7468976.
53. Zhang X, Pang L, Sharma SV, Li R, Nyitray AG, Edwards BJ. Malnutrition and overall survival in older patients with cancer. *Clin Nutr.* 2021; 40(3):966-977. doi: 10.1016/j.clnu.2020.06.026. PubMed PMID: 32665101.
54. Salas S, Cottet V, Dossus L, Fassier P, Ginhac J, Latino-Martel P, et al. Nutritional Factors during and after Cancer: impacts on survival and quality of life. *Nutrients.* 2022; 14(14):2958. doi: 10.3390/nu14142958. PubMed PMID: 35889914; PubMed Central PMCID: PMC9323157.
55. Bullock AF, Greenley SL, McKenzie GAG, Paton LW, Johnson MJ. Relationship between markers of malnutrition and clinical outcomes in older adults with cancer: systematic review, narrative synthesis and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2020; 74(11):1519-1535. doi: 10.1038/s41430-020-0629-0. PubMed PMID: 32366995; PubMed Central PMCID: PMC7606134.
56. Rinkel RN, Verdonck-de Leeuw IM, Doornaert P, Buter J, de Bree R, Langendijk JA, et al. Prevalence of swallowing and speech problems in daily life after chemoradiation for head and neck cancer based on cut-off scores of the patient-reported outcome measures SWAL-QOL and SHI. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;

273(7):1849-55. doi: 10.1007/s00405-015-3680-z. PubMed PMID: 26071622; PubMed Central PMCID: PMC4899484.

57. Agarwal J, Dutta D, Palwe V, Gupta T, Laskar SG, Budrukkar A, et al. Prospective subjective evaluation of swallowing function and dietary pattern in head and neck cancers treated with concomitant chemo-radiation. *J Cancer Res Ther.* 2010; 6(1):15-21. doi: 10.4103/0973-1482.63563. PubMed PMID: 20479541.

58. van den Berg MG, Rütten H, Rasmussen-Conrad EL, Knuijt S, Takes RP, van Herpen CM, et al. Nutritional status, food intake, and dysphagia in long-term survivors with head and neck cancer treated with chemoradiotherapy: a cross-sectional study. *Head Neck.* 2014; 36(1):60-5. doi: 10.1002/hed.23265. PubMed PMID: 23559543.

59. Kubrak C, Olson K, Jha N, Scrimger R, Parliament M, McCargar L, et al. Clinical determinants of weight loss in patients receiving radiation and chemoirradiation for head and neck cancer: a prospective longitudinal view. *Head Neck.* 2013; 35(5):695-703. doi: 10.1002/hed.23023. PubMed PMID: 22730077.

60. August DA, Huhmann MB. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009; 33(5):472-500. doi: 10.1177/0148607109341804. PubMed PMID: 19713551.

61. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Consenso nacional de nutrição oncológica / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2015.

62. Sociedade Brasileira de Nutrição Enteral e Parenteral. Diretriz Braspen de Terapia Nutricional no Paciente com Câncer e Braspen recomenda: Indicadores de Qualidade em Terapia Nutricional. *BRASPEN J.* 2019; 34(1):2-46.

63. Milne AC, Avenell A, Potter J. Meta-analysis: protein and energy supplementation in older people. *Ann Intern Med.* 2006; 144(1):37-48. doi: 10.7326/0003-4819-144-1-200601030-00008. Erratum in: *Ann Intern Med.* 2006; 144(7):538. PMID: 16389253.

64. Rabinovitch R, Grant B, Berkey BA, Raben D, Ang KK, Fu KK, et al. Radiation Therapy Oncology Group. Impact of nutrition support on treatment outcome in

patients with locally advanced head and neck squamous cell cancer treated with definitive radiotherapy: a secondary analysis of RTOG trial 90-03. *Head Neck*. 2006; 28(4):287-96. doi: 10.1002/hed.20335. PubMed PMID: 16287132.

65. Cardenas D, Correia MITD, Ochoa JB, Hardy G, Rodriguez-Ventimilla D, Bermúdez CE, et al. Clinical Nutrition and Human Rights. An International Position Paper. *Nutr Clin Pract*. 2021; 36(3):534-544. doi: 10.1002/ncp.10667. PubMed PMID: 34013590.

66. Bitencourt AGV, Souza JO, Miola TM. Avaliação nutricional por métodos de imagem. In: Miola TM, Pires FRO. *Nutrição em Oncologia*. Barueri: Manole Ltda; 2020. p. 33-39.

67. Hobday S, Armache M, Paquin R, Nurimba M, Baddour K, Linder D, et al. The body mass index paradox in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Cancer*. 2023;75(1):48-60. doi: 10.1080/01635581.2022.2102659. PubMed PMID: 35959747.

68. Grossberg AJ, Chamchod S, Fuller CD, Mohamed AS, Heukelom J, Eichelberger H, et al. Association of body composition with survival and locoregional control of radiotherapy-treated head and neck squamous cell carcinoma. *JAMA Oncol*. 2016; 2(6):782-9. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.6339. PubMed PMID: 26891703; PubMed Central PMCID: PMC5080910.

69. Hicks DF, Bakst R, Doucette J, Kann BH, Miles B, Genden E, et al. Impact of obesity on outcomes for patients with head and neck cancer. *Oral Oncol*. 2018; 83:11-17. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.05.027. PubMed PMID: 30098765.

70. Tolonen A, Pakarinen T, Sassi A, Kyttä J, Cancino W, Rinta-Kiikka I, et al. Methodology, clinical applications, and future directions of body composition analysis using computed tomography (CT) images: A review. *Eur J Radiol*. 2021; 145:109943. doi: 10.1016/j.ejrad.2021.109943. PubMed PMID: 34839215.

71. DenOtter TD, Schubert J. Hounsfield unit. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cited 2023 Jul 13]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547721/>

72. Mundi MS, Patel JJ, Martindale R. Body Composition Technology: Implications for the ICU. *Nutr Clin Pract*. 2019; 34(1):48-58. doi: 10.1002/ncp.10230. PubMed PMID: 30586471.
73. Arends J, Strasser F, Gonella S, Solheim TS, Madeddu C, Ravasco P, et al. Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *ESMO Open*. 2021; 6(3):100092. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100092. PubMed PMID: 34144781; PubMed Central PMCID: PMC8233663.
74. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011; 12(5):489-95. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7. PubMed PMID: 21296615.
- 75., Martin L, Korc M, Guttridge DC, Fearon KCH. Cancer-associated cachexia. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4:17105. doi: 10.1038/nrdp.2017.105. PubMed PMID: 29345251.
76. Bossi P, Delrio P, Mascheroni A, Zanetti M. The Spectrum of malnutrition/cachexia/sarcopenia in oncology according to different cancer types and settings: a narrative review. *Nutrients*. 2021; 13(6):1980. doi: 10.3390/nu13061980. PubMed PMID: 34207529; PubMed Central PMCID: PMC8226689.
77. Mäkitie AA, Alabi RO, Orell H, Youssef O, Almangush A, Homma A, et al. Managing cachexia in head and neck cancer: a systematic scoping review. *Adv Ther*. 2022; 39(4):1502-1523. doi: 10.1007/s12325-022-02074-9. PubMed PMID: 35224702; PubMed Central PMCID: PMC898980.
78. Peixoto da Silva S, Santos JMO, Costa E Silva MP, Gil da Costa RM, Medeiros R. Cancer cachexia and its pathophysiology: links with sarcopenia, anorexia and asthenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020; 11(3):619-635. doi: 10.1002/jcsm.12528. PubMed PMID: 32142217; PubMed Central PMCID: PMC7296264.
79. Hayashi N, Sato Y, Fujiwara Y, Fukuda N, Wang X, Nakano K, et al. Clinical impact of cachexia in head and neck cancer patients who received chemoradiotherapy. *Cancer Manag Res*. 2021; 13:8377-8385. doi:

10.2147/CMAR.S329581. PubMed PMID: 34795523; PubMed Central PMCID: PMC8593206.

80. Sun X, Feng X, Wu X, Lu Y, Chen K, Ye Y. Fat wasting is damaging: role of adipose tissue in cancer-associated cachexia. *Front Cell Dev Biol.* 2020; 8:33. doi: 10.3389/fcell.2020.00033. PubMed PMID: 32117967; PubMed Central PMCID: PMC7028686.

81. Molfino A, Imbimbo G, Muscaritoli M. Metabolic and histomorphological changes of adipose tissue in cachexia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2023; 26(3):235-242. doi: 10.1097/MCO.0000000000000923. PubMed PMID: 36942899.

82. Dettino ALA, De Lima VCC. Introdução à oncologia: alterações metabólicas do câncer e caquexia. In: Miola TM, Pires FRO. *Nutrição em Oncologia.* Barueri: Manole Ltda; 2020. p. 16-32.

83. Mendes MC, Pimentel GD, Costa FO, Carvalheira JB. Molecular and neuroendocrine mechanisms of cancer cachexia. *J Endocrinol.* 2015; 226(3):R29-43. doi: 10.1530/JOE-15-0170. PubMed PMID: 26112046.

84. Balazova L, Wolfrum C, Balaz M. Weight Loss and Adipose Tissue Browning in Humans: The Chicken or the Egg? *Trends Endocrinol Metab.* 2018; 29(7):450-452. doi: 10.1016/j.tem.2018.03.004. PubMed PMID: 29548805.

85. Vijgen GH, Bouvy ND, Teule GJ, Brans B, Hoeks J, Schrauwen P, et al. Increase in brown adipose tissue activity after weight loss in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(7):E1229-33. doi: 10.1210/jc.2012-1289. PubMed PMID: 22535970.

86. Barquissau V, Léger B, Beuzelin D, Martins F, Amri EZ, Pisani DF, et al. Caloric Restriction and Diet-Induced Weight Loss Do Not Induce Browning of Human Subcutaneous White Adipose Tissue in Women and Men with Obesity. *Cell Rep.* 2018; 22(4):1079-1089. doi: 10.1016/j.celrep.2017.12.102. PubMed PMID: 29386128.

87. Cupp MA, Cariolou M, Tzoulaki I, Aune D, Evangelou E, Berlanga-Taylor AJ. Neutrophil to lymphocyte ratio and cancer prognosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *BMC Med.* 2020;

18(1):360. doi: 10.1186/s12916-020-01817-1. PubMed PMID: 33213430; PubMed Central PMCID: PMC7678319.

88. Gabiatti CTB, Martins MCL, Miyazaki DL, Silva LP, Lascalea F, Macedo LT, et al. Myosteatosi in a systemic inflammation-dependent manner predicts favorable survival outcomes in locally advanced esophageal cancer. *Cancer Med.* 2019; 8(16):6967-6976. doi: 10.1002/cam4.2593. PubMed PMID: 31571402; PubMed Central PMCID: PMC6853837.

89. Yu Y, Wang H, Yan A, Wang H, Li X, Liu J, et al. Pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio in determining the prognosis of head and neck cancer: a meta-analysis. *BMC Cancer.* 2018; 18(1):383. doi: 10.1186/s12885-018-4230-z. PubMed PMID: 29618336; PubMed Central PMCID: PMC5885417.

90. Ku JY, Roh JL, Kim SB, Choi SH, Nam SY, Kim SY. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in older patients with head and neck cancer. *J Geriatr Oncol.* 2020; 11(3):417-422. doi: 10.1016/j.jgo.2019.06.013. PubMed PMID: 31257164.

91. Haddad CR, Guo L, Clarke S, Guminski A, Back M, Eade T. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in head and neck cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2015; 59(4):514-519. doi: 10.1111/1754-9485.12305. PubMed PMID: 25908427.

92. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al M. 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.* 2019; 48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169. Erratum in: *Age Ageing.* 2019 Jul 1;48(4):601. PubMed PMID: 30312372; PubMed Central PMCID: PMC6322506.

93. Jogiati UM, Bédard ELR, Sasewich H, Turner SR, Eurich DT, Filafilo H, et al. Sarcopenia reduces overall survival in unresectable oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2022; 13(6):2630-2636. doi: 10.1002/jcsm.13082. PubMed PMID: 36151845; PubMed Central PMCID: PMC9745498.

94. Jogiati U, Jimoh Z, Turner SR, Baracos V, Eurich D, Bédard ELR. Sarcopenia in lung cancer: a narrative review. *Nutr Cancer*. 2023;75(7):1485-1498. doi: 10.1080/01635581.2023.2212425. PubMed PMID: 37177914.
95. Gortan Cappellari G, Brasacchio C, Laudisio D, Lubrano C, Pivari F, Barrea L, et al. Obesity Programs of Nutrition, Education, Research and Assessment (OPERA) group. Sarcopenic obesity: what about in the cancer setting? *Nutrition*. 2022; 98:111624. doi: 10.1016/j.nut.2022.111624. PubMed PMID: 35436691.
96. Martinez-Tapia C, Rougette K, Fossey-Diaz V, Cudennec T, Taleb C, Balardy L, et al. Prevalence of four sarcopenia criteria in older patients with cancer, and their predictive value for 6-month mortality: the nutriagecancer national prospective cohort study. *Nutrients*. 2023 Mar; 15(6):1508. doi: 10.3390/nu15061508. PubMed PMID: 36986238; PubMed Central PMCID: PMC10051227.
97. Ryan AM, Prado CM, Sullivan ES, Power DG, Daly LE. Effects of weight loss and sarcopenia on response to chemotherapy, quality of life, and survival. *Nutrition*. 2019; 67-68:110539. doi: 10.1016/j.nut.2019.06.020. PubMed PMID: 31522087.
98. de Bree R, van Beers MA, Schaeffers AWMA. Sarcopenia and its impact in head and neck cancer treatment. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022; 30(2):87-93. doi: 10.1097/MOO.0000000000000792. PubMed PMID: 35255045.
99. van Rijn-Dekker MI, van den Bosch L, van den Hoek JGM, Bijl HP, van Aken ESM, van der Hoorn A, et al. Impact of sarcopenia on survival and late toxicity in head and neck cancer patients treated with radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2020; 147:103-110. doi: 10.1016/j.radonc.2020.03.014. PubMed PMID: 32251949.
100. Takenaka Y, Takemoto N, Oya R, Inohara H. Prognostic impact of sarcopenia in patients with head and neck cancer treated with surgery or radiation: a meta-analysis. *PLoS One*. 2021; 16(10):e0259288. doi: 10.1371/journal.pone.0259288. PubMed PMID: 34714876; PubMed Central PMCID: PMC8555817.
101. Karavolia E, van Rijn-Dekker MI, Van den Bosch L, van den Hoek JGM, Oldehinkel E, Meijer TWH, et al. Impact of sarcopenia on acute radiation-induced toxicity in head and neck cancer patients. *Radiother Oncol*. 2022; 170:122-128. doi: 10.1016/j.radonc.2022.03.009. PubMed PMID: 35304862.

102. Nagpal P, Pruthi DS, Pandey M, Yadav A, Singh H. Impact of sarcopenia in locally advanced head and neck cancer treated with chemoradiation: an Indian tertiary care hospital experience. *Oral Oncol.* 2021; 121:105483. doi: 10.1016/j.oraloncology.2021.105483. PubMed PMID: 34403887.
103. Oikawa KH, Juliani FL, Carrilho LAO, Pozzuto L, Padilha DMH, Silveira MN, et al. Abdominal adiposity as a prognosis biomarker of clinical outcome in metastatic colorectal cancer. *Nutrition.* 2023; 107:111913. doi: 10.1016/j.nut.2022.111913. PubMed PMID: 36563436.
104. Feliciano EMC, Winkels RM, Meyerhardt JA, Prado CM, Afman LA, Caan BJ. Abdominal adipose tissue radiodensity is associated with survival after colorectal cancer. *Am J Clin Nutr.* 2021 Dec; 114(6):1917-1924. doi: 10.1093/ajcn/nqab285. PubMed PMID: 34510172; PubMed Central PMCID: PMC8634566.
105. Cheng E, Caan BJ, Chen WY, Irwin ML, Prado CM, Cespedes Feliciano EM. Adipose tissue radiodensity and mortality among patients with nonmetastatic breast cancer. *Clin Nutr.* 2022; 41(12):2607-2613. doi: 10.1016/j.clnu.2022.09.016. PubMed PMID: 36306565; PubMed Central PMCID: PMC9722634.
106. Kyrgiou M, Kalliala I, Markozannes G, Gunter MJ, Paraskevaidis E, Gabra H, et al. Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature. *BMJ.* 2017; 356:j477. doi: 10.1136/bmj.j477. PubMed PMID: 28246088; PubMed Central PMCID: PMC5421437.
107. Baracos VE, Martin L, Korc M, Guttridge DC, Fearon KCH. Cancer-associated cachexia. *Nat Rev Dis Primers.* 2018; 4:17105. doi: 10.1038/nrdp.2017.105. PubMed PMID: 29345251.
108. Lennon H, Sperrin M, Badrick E, Renehan AG. The obesity paradox in cancer: a review. *Curr Oncol Rep.* 2016; 18(9):56. doi: 10.1007/s11912-016-0539-4. PubMed PMID: 27475805; PubMed Central PMCID: PMC4967417.
109. Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, Dalamaga M. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism.* 2019; 92:121-135. doi: 10.1016/j.metabol.2018.11.001. PubMed PMID: 30445141.

110. Pai PC, Chuang CC, Chuang WC, Tsang NM, Tseng CK, Chen KH, et al. Pretreatment subcutaneous adipose tissue predicts the outcomes of patients with head and neck cancer receiving definitive radiation and chemoradiation in Taiwan. *Cancer Med.* 2018; 7(5):1630-1641. doi: 10.1002/cam4.1365. PubMed PMID: 29608254; PubMed Central PMCID: PMC5943483.
111. Jung AR, Roh JL, Kim JS, Kim SB, Choi SH, Nam SY, et al. Prognostic value of body composition on recurrence and survival of advanced-stage head and neck cancer. *Eur J Cancer.* 2019; 116:98-106. doi: 10.1016/j.ejca.2019.05.006. PubMed PMID: 31185387.
112. Fujiwara N, Nakagawa H, Kudo Y, Tateishi R, Taguri M, Watadani T, Nakagomi R, Kondo M, Nakatsuka T, Minami T, Sato M, Uchino K, Enooku K, Kondo Y, Asaoka Y, Tanaka Y, Ohtomo K, Shiina S, Koike K. Sarcopenia, intramuscular fat deposition, and visceral adiposity independently predict the outcomes of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2015; 63(1):131-40. doi: 10.1016/j.jhep.2015.02.031. PubMed PMID: 25724366.
113. Kim JM, Chung E, Cho ES, Lee JH, Shin SJ, Lee HS, et al. Impact of subcutaneous and visceral fat adiposity in patients with colorectal cancer. *Clin Nutr.* 2021; 40(11):5631-5638. doi: 10.1016/j.clnu.2021.10.001. PubMed PMID: 34662848.
114. Boshier PR, Klevebro F, Jenq W, Puccetti F, Muthuswamy K, Hanna GB, et al. Long-term variation in skeletal muscle and adiposity in patients undergoing esophagectomy. *Dis Esophagus.* 2021; 34(11):doab016. doi: 10.1093/dote/doab016. PubMed PMID: 33822916; PubMed PMCID: PMC8597909.
115. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform.* 2009; 42(2):377-81. doi: 10.1016/j.jbi.2008.08.010. PubMed PMID: 18929686; PubMed Central PMCID: PMC270003.
116. Mourtzakis M, Prado CM, Lieffers JR, Reiman T, McCargar LJ, Baracos VE. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl*

Physiol Nutr Metab. 2008; 33(5):997-1006. doi: 10.1139/H08-075. PubMed PMID: 18923576.

117. Prado CM, Birdsell LA, Baracos VE. The emerging role of computerized tomography in assessing cancer cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2009; 3(4):269-75. doi: 10.1097/SPC.0b013e328331124a. PubMed PMID: 19667996.

118. Zhao TC, Liang SY, Ju WT, Liu Y, Tan YR, Zhu DW, et al. Normal BMI predicts the survival benefits of inductive docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil in patients with locally advanced oral squamous cell carcinoma. *Clin Nutr*. 2020; 39(9):2751-2758. doi: 10.1016/j.clnu.2019.11.037. PubMed PMID: 31839432.

119. Ng K, Leung SF, Johnson PJ, Woo J. Nutritional consequences of radiotherapy in nasopharynx cancer patients. *Nutr Cancer*. 2004;49(2):156-61. doi: 10.1207/s15327914nc4902\_6. PubMed PMID: 15489208.

120. Ebadi M, Moctezuma-Velazquez C, Meza-Junco J, Baracos VE, DunichandHoedl AR, et al. Visceral adipose tissue radiodensity is linked to prognosis in hepatocellular carcinoma patients treated with selective internal radiation therapy. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(2):356. doi: 10.3390/cancers12020356. PubMed PMID: 32033166; PubMed Central PMCID: PMC7072301.

121. Anciaux M, Van Gossum A, Wengliniski C, Ameye L, Guiot T, Flamen P, et al. Fat density is a novel prognostic marker in patients with esophageal cancer. *Clin Nutr ESPEN*. 2020; 39:124-130. doi: 10.1016/j.clnesp.2020.07.007. PubMed PMID: 32859305.

122. Zhuang B, Xiao S, Zhang L, Wang Y, Zhang T, Jin S, et al. Association between body composition and survival in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy. *Head Neck*. 2022; 44(9):2046-2054. doi: 10.1002/hed.27065. PubMed PMID: 35915864.

123. Arribas L, Sabaté-Llobera A, Taberna M, Pallarés N, Narro Marin A, Virgili N, Hurtós L, et al. Adequacy of nutritional support using computed tomography (CT) in patients with head and neck cancer (HNC) during chemo-radiotherapy (CRT). *Eur J Clin Nutr*. 2021; 75(10):1515-1519. doi: 10.1038/s41430-021-00863-z. PubMed PMID: 33568807.

124. Milne AC, Avenell A, Potter J. Meta-Analysis: protein and energy supplementation in older people. *annals of internal medicine*. 2006; 144(1), 37. doi:10.7326/0003-4819-144-1-200601030-00008

## ANEXOS

### Anexo 1 – Resumo aprovado na XIV Semana de Pesquisa da FCM

XIV Semana de Pesquisa - Seu trabalho foi aprovado para a 2ª Fase

---

**Prezado(a) Larissa Ariel Oliveira Carrilho,**

gostaríamos de informá-lo(a) que seu trabalho acadêmico, "Maior adiposidade e menor radiodensidade do tecido adiposo subcutâneo estão associados a maior sobrevida de pacientes com câncer de cabeça e pescoço localmente avançado" foi aprovado para a segunda fase de avaliação da **"XIV Semana de Pesquisa da FCM"**.

Nesta segunda etapa de avaliação, é necessário enviar um vídeo de apresentação do trabalho, ele deve ter a duração de no mínimo 2 e no máximo 5 minutos, onde deve ser abordado introdução, objetivos, metodologia utilizada, resultados e conclusões.

[Saiba mais, clique aqui](#)

O período de submissão do link do vídeo de apresentação é 12/04/2023 à 30/04/2023, e deve ser enviado pelo link:

<https://www.fcm.unicamp.br/semanadepesquisa/video.php?c=0xecfae1841f237157>

Atenciosamente,

**Equipe Semana de Pesquisa FCM**

cpsqfcm@unicamp.br

## Anexo 2 – Resumo aprovado no Congresso Brasileiro de Nutrição Enteral e Parenteral (BRASPEN), 2023

Prezado(a) **LARISSA ARIEL OLIVEIRA CARRILHO**.

Entramos em contato em nome da **Comissão Científica** do **XXV Congresso Brasileiro de Nutrição Parenteral e Enteral – BRASPEN 2023** que será realizado nos dias **29 a 31 de outubro de 2023**, em Campinas- São Paulo. Temos a alegria de informar que (os) seu(s) trabalho(s) foi(foram) aprovado(s).

### **Detalhes do trabalho**

**Título:** EFEITO PROTETOR DA MAIOR ADIPOSIDADE NA SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES COM CANCER DE CABEÇA E PESCOÇO LOCALMENTE AVANÇADO TRATADOS COM RADIOTERAPIA

**Forma de apresentação:** E-pôster destaque

## Anexo 3 - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Unicamp



### 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:** 4

**CAAE:** 42743120.5.0000.5404

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas da UNICAMP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.715.109

#### 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: 5.715.109

Clínica do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC-UNICAMP), entre 2010 e 2018. 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  $\text{cm}^2$ , 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 tercís 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

**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: 5.715.109

com a sobrevida livre de doença e com a sobrevida global.

Identificar associação entre características tumorais, do tratamento e do 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:**

Esta versão é a segunda 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: "A fim de ampliar a população do estudo solicitamos a expansão do período de inclusão da população alvo do estudo conforme especificado em projeto.

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: 5.715.109

Projeto (página 16): "A população do estudo serão todos os pacientes adultos diagnosticados com tumores de cabeça e pescoço, atendidos no ambulatório de oncologia do HCUNICAMP entre os anos de janeiro de 2010 a dezembro de 2018." No projeto original o período era até 2017.

Equipe de pesquisa:

• Pesquisadores:

Larissa Ariel Oliveira Santos

Rafaella Caroline de Lellis Moreira

Lívia Dias Guerra Fernanda Silva Santos

Dra . Lígia Traldi Macedo

Marina Nogueira Silveira

Sandra Regina Branbilla

• Orientador:

Prof. Dr. José Barreto Campello Carvalheira

• Coorientador:

Dra. Maria Carolina Santos Mendes

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Foram anexados os seguinte documentos:

1- PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_2028708\_E2.pdf

2- BrochuraProjeto\_E2.pdf

3- Carta\_E2.pdf

**Recomendações:**

Sem.

**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).

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: 5.715.109

- 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.

- 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
----------------	---------	----------	-------	----------

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: 5.715.109

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2028708_E2.pdf	04/10/2022 13:18:15		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	BrochuraProjeto_E2.pdf	04/10/2022 13:16:56	MARIA CAROLINA SANTOS MENDES	Aceito
Outros	Carta_E2.pdf	04/10/2022 13:15:50	MARIA CAROLINA SANTOS MENDES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_V2_E1.pdf	15/10/2021 15:56:01	MARIA CAROLINA SANTOS MENDES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / 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, 21 de Outubro de 2022

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

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