



Ministério da Saúde

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva

Coordenação de Pós-graduação

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
Pós-graduação em Oncologia

KARINE DE AGUIAR BRUNO

Composição corporal e toxicidade à quimioterapia de primeira linha com carboplatina e paclitaxel em mulheres com adenocarcinoma de ovário

Orientadora: Prof. Dra. Gabriela Villaça Chaves

RIO DE JANEIRO

2019



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
Coordenação de Pós-graduação

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
Pós-graduação em Oncologia

KARINE DE AGUIAR BRUNO

Composição corporal e toxicidade à quimioterapia de primeira linha com carboplatina e paclitaxel em mulheres com adenocarcinoma de ovário

Dissertação apresentada ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Oncologia.

Orientadora: Prof. Dra. Gabriela Villaça Chaves

RIO DE JANEIRO

2019

**FICHA CATALOGRÁFICA SERÁ ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO INCA
PARA A VERSÃO FINAL DA TESE**

Palavras-chave: 1. Toxicidade à quimioterapia. 2. Câncer de ovário. 3. Miopenia.
4. Mioesteatose. 5. Tomografia computadorizada.



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
Coordenação de Pós-graduação

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
Pós-graduação em Oncologia

KARINE DE AGUIAR BRUNO

Composição corporal e toxicidade à quimioterapia de primeira linha com carboplatina e paclitaxel em mulheres com adenocarcinoma de ovário

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Gabriela Villaça Chaves

Defesa em: 28/03/2019

EXAMINADORES:

Prof. Dra. Andreia Cristina de Melo

Prof. Dra. Lívia Costa de Oliveira

Prof. Dra. Selma Rodrigues de Castilho

Prof. Dr. Luís Felipe Ribeiro Pinto

Prof. Dra. Inês Echenique Mattos

RIO DE JANEIRO

2019

SUMÁRIO

RESUMO	vii
ABSTRACT	viii
LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE TABELAS	x
LISTA DE QUADROS	xi
LISTA DE ABREVIATURAS	xii
INTRODUÇÃO	1
1. REFERENCIAL TEÓRICO	3
1.1 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE OVÁRIO	3
1.1.1 Incidência e mortalidade	3
1.1.2 Fatores de risco e de proteção.....	4
1.2 ASPECTOS CLÍNICO-PATOLÓGICOS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO	6
1.2.1 Tratamento quimioterápico	10
1.2.1.1 Mecanismo de ação e toxicidade à carboplatina e paclitaxel.....	14
1.3 ESTADO NUTRICIONAL E CÂNCER	17
1.3.1 Métodos de avaliação do estado nutricional.....	19
1.3.2 Avaliação da composição corporal	20
1.3.2.1 Sarcopenia, miopenia e mioesteatose.....	21
1.3.2.2 Métodos de determinação da composição corporal	23
1.4 IMPACTO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL NA TOXICIDADE À QUIMIOTERAPIA	26
2. JUSTIFICATIVA	29
3. OBJETIVOS	30
3.1 OBJETIVO GERAL	30
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	30
4. MATERIAIS E MÉTODOS	31
4.1 DESENHO DO ESTUDO E CASUÍSTICA.....	30
4.2 COLETA DE DADOS.....	30
4.2.1 Confirmação diagnóstica e estadiamento tumoral.....	31
4.2.2 Tratamento quimioterápico e toxicidade.....	31
4.2.2.1 Avaliação da toxicidade à quimioterapia e manejo terapêutico	31
4.2.2.2 Coleta de dados farmacológicos e avaliação de interação medicamentosa.....	31
4.2.3 Composição corporal por tomografia computadorizada	37

4.3 ASPECTOS ÉTICOS.....	39
4.4 ARMAZENAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS	39
5. RESULTADOS	41
5.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO NO INÍCIO DO ESTUDO.....	41
5.2 CARACTERÍSTICAS DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO E TOXICIDADE À QUIMIOTERAPIA.....	43
5.3 ASSOCIAÇÃO ENTRE OS PARÂMETROS DE COMPOSIÇÃO CORPORAL E AS CARACTERÍSTICAS DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO E SUAS INTERCORRÊNCIAS.....	46
5.4 ASSOCIAÇÃO ENTRE AS CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS E DE INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA E OS DESFECHOS DE TOXICIDADE.....	50
5.5 FATORES PREDITORES DE TOXICIDADE \geq GRAU 3 E DE MANEJO TERAPÊUTICO POR TOXICIDADE FARMACOLÓGICA	51
6. DISCUSSÃO	55
6.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO	55
6.2 INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS DO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO	56
6.2.1 Variáveis preditoras de toxicidade à quimioterapia.....	61
6.2.1.1 Músculo esquelético e toxicidade à quimioterapia	62
6.2.1.2 Tecido adiposo e toxicidade à quimioterapia	65
6.3 LIMITAÇÕES E PONTOS FORTES DO ESTUDO	69
7. CONCLUSÕES.....	71
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	72
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	73



Ministério da Saúde

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva

Coordenação de Pós-graduação

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

Composição corporal e toxicidade à quimioterapia de primeira linha com carboplatina e paclitaxel em mulheres com adenocarcinoma de ovário

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Karine de Aguiar Bruno

RESUMO

Introdução: A quimioterapia de primeira linha para o tratamento do câncer de ovário provoca diversos efeitos tóxicos, que estão intimamente relacionados com a composição corporal apresentada no início do tratamento. Entretanto, estudos que associem a composição corporal com a toxicidade ao tratamento quimioterápico, considerando especialmente o efeito das interações medicamentosas em pacientes com câncer de ovário, permanecem ausentes na literatura. O objetivo do presente trabalho foi avaliar a associação da composição corporal com a toxicidade à quimioterapia de primeira linha com carboplatina e paclitaxel em mulheres com adenocarcinoma de ovário. **Métodos:** Tratou-se de um estudo de coorte retrospectiva, que incluiu 170 mulheres com adenocarcinoma de ovário, tratadas com carboplatina e paclitaxel entre janeiro de 2008 e dezembro de 2017. O exame de tomografia computadorizada (TC) pré-tratamento foi utilizado para quantificar os tecidos muscular e adiposo. Os parâmetros avaliados por TC foram: miopenia, pelo índice de músculo esquelético (IME) $<38,9 \text{ cm}^2/\text{m}^2$; qualidade muscular, pela média da atenuação muscular (MAM) e pelo índice de músculo esquelético de alta radiodensidade (IMEAR), ambos $<$ percentil 75 ($<p75$); e tecido adiposo, avaliado pelos índices de tecido adiposo subcutâneo (ITASC) e índice de tecido adiposo intramuscular (ITAIM) $<p75$. Os desfechos do estudo foram a toxicidade \geq grau 3 e o manejo terapêutico por toxicidade farmacológica (MTTF), esta última definida como qualquer redução de dose (temporária ou permanente) > 7 dias, suspensão de algum quimioterápico e/ou descontinuação permanente por toxicidade. Modelos de regressão logística múltipla foram construídos, com ajuste para idade > 65 anos, *performance status*, Índice de Comorbidade de Charlson, número de ciclos de quimioterapia realizados, prescrição de anticoagulantes e antieméticos, além da presença de interação medicamentosa moderada/grave, alteração e redução de dose do protocolo no primeiro ciclo. Para todas as análises, adotou-se o nível de significância de 5%. **Resultados:** A média de idade foi de 56,8 anos e 36,5% das mulheres apresentavam miopenia previamente ao tratamento. Mais de 38,0% apresentaram MTTF e 43,5% apresentaram alguma toxicidade \geq grau 3. Não foi observada nenhuma associação entre as intercorrências do tratamento e a presença de miopenia. Cerca de 17,0% e 14,0% das pacientes atrasaram e interromperam o tratamento por toxicidade, respectivamente. As toxicidades mais frequentes foram: náuseas (69,4%), anemia (61,2%), leucopenia (56,5%), neutropenia (50,0%) e astenia (49,4%). Interação moderada/grave ocorreu em 4,1% das pacientes. Quanto aos parâmetros de tecido adiposo, os ITASC e ITAIM, quando $<p75$, foram preditores de toxicidade grau ≥ 3 . O IMEAR foi o único parâmetro muscular preditor independente deste desfecho (OR 2,526; IC 1,083–5,891; $p=0,03$). Entretanto, nenhum parâmetro de composição corporal foi capaz de prever o MTTF. **Conclusão:** O perfil de composição corporal pré-tratamento, incluindo tanto o tecido muscular quanto o adiposo, foi capaz de prever o desfecho de toxicidade \geq grau 3 à quimioterapia em mulheres com câncer de ovário e, portanto, deve ser considerado no tratamento antitumoral destas pacientes.



Ministério da Saúde

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva

Coordenação de Pós-graduação

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

Body composition and toxicity to first-line chemotherapy with carboplatin and paclitaxel in women with ovarian adenocarcinoma.

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Karine de Aguiar Bruno

ABSTRACT

Background: First-line chemotherapy for the treatment of ovarian cancer causes several toxic effects, which are closely related to the body composition presented at the beginning of treatment. However, studies that associate body composition with toxicity to chemotherapy treatment, especially considering the effect of drug interactions in patients with ovarian cancer, remain absent in the literature. The aim of the present study was to evaluate the association of body composition with toxicity to first-line chemotherapy with carboplatin and paclitaxel in women with ovarian adenocarcinoma. **Methods:** This was a retrospective cohort study, which included 170 women with ovarian adenocarcinoma treated with carboplatin and paclitaxel between January 2008 and December 2017. Pretreatment computed tomography (CT) scanning was used to quantify the tissues muscular and adipose. The parameters evaluated by CT were: myopenia, by the skeletal muscle index (SMI) $<38.9 \text{ cm}^2/\text{m}^2$; muscular quality, by mean muscle attenuation (MMA) and skeletal high radiodensity skeletal muscle index (HRSMI), both <75 th percentile ($<p75$); and adipose tissue, assessed by subcutaneous adipose tissue index (SATI) and intramuscular adipose tissue index (IMATI) $<p75$. The study's outcomes were grade ≥ 3 toxicity and pharmacological toxicity therapeutic management (PTTM), defined as any dose reduction (temporary or permanent) > 7 days, suspension of any chemotherapy and/or permanent discontinuation due to toxicity. Multiple logistic regression models were constructed, adjusted for age > 65 years, performance status, Charlson Comorbidity Index, number of cycles of chemotherapy performed, prescription of anticoagulants and antiemetics, besides the presence of moderate / severe drug interaction, alteration and dose reduction of the protocol in the first cycle. For all analyzes, a significance level of 5% was adopted. **Results:** Average age was 56.8 years and 36.5% of the women had myopenia prior to treatment. More than 38.0% had PTTM and 43.5% presented some grade 3 toxicity. No association was observed between the interurrences of the treatment and the presence of myopenia. About 17.0% and 14.0% of patients delayed and discontinued treatment for toxicity, respectively. The most frequent toxicities were nausea (69.4%), anemia (61.2%), leucopenia (56.5%), neutropenia (50.0%) and asthenia (49.4%). Moderate / severe interaction occurred in 4.1% of the patients. As for the parameters of adipose tissue, SATI and IMATI, when $<p75$, were predictors of toxicity grade ≥ 3 . HRSMI $<p75$ was the only muscular parameter predictor independent of this outcome (OR 2,526; CI 1.083-5.891; $p = 0.03$). However, no body composition parameter was able to predict PTTM. **Conclusion:** The pre-treatment body composition profile, including both muscle and adipose tissue, was able to predict the outcome of grade ≥ 3 toxicity to chemotherapy in women with ovarian cancer and, therefore, should be considered in the antitumor treatment of these patients.

LISTA DE FIGURAS

Figura 4.1 – Fluxograma de seleção das pacientes do estudo.....	31
Figura 4.2 – Esquema representativo de índices utilizados para avaliação quantitativa e qualitativa da composição corporal.....	38
Figura 4.3 – Descrição dos parâmetros de composição corporal avaliados por tomografia computadorizada.....	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 5.1 – Características sócio-demográficas e clínico-patológicas de mulheres com adenocarcinoma de ovário antes do tratamento quimioterápico (n=170).....	41
Tabela 5.2 – Parâmetros de composição corporal das mulheres com adenocarcinoma de ovário antes do tratamento quimioterápico (n=170).....	43
Tabela 5.3 – Características relacionadas ao tratamento quimioterápico das mulheres com adenocarcinoma de ovário (n=170).....	44
Tabela 5.4 – Frequência de eventos adversos em mulheres com adenocarcinoma de ovário tratadas com carboplatina e paclitaxel.....	45
Tabela 5.5 – Frequência de dispensação ambulatorial de medicamentos e possíveis interações medicamentosas.....	45
Tabela 5.6 – Associação entre os índices de composição corporal e as características do tratamento quimioterápico realizado pelas pacientes do estudo.....	47
Tabela 5.7 – Associação entre os índices de composição corporal e os eventos adversos apresentados pelas pacientes do estudo ao final da quimioterapia.....	48
Tabela 5.8 – Associação das características clínico-patológicas e medicamentosas com a toxicidade à quimioterapia \geq grau 3 e manejo terapêutico por toxicidade farmacológica.....	50
Tabela 5.9 – Modelos de regressão logística univariada para os desfechos toxicidade \geq grau 3 e manejo terapêutico por toxicidade farmacológica.....	52
Tabela 5.10 – Modelos de regressão logística multivariada para o desfecho toxicidade \geq grau 3.....	53
Tabela 5.11 – Modelos de regressão logística multivariada para o desfecho manejo terapêutico por toxicidade farmacológica.....	54

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.1 – Estadiamento do câncer de ovário.....	9
Quadro 1.2 – Regimes de tratamento quimioterápico para o câncer de ovário segundo o estágio da doença.....	12
Quadro 4.1 – Descrição e fonte das variáveis sócio-demográficas e clínico-patológicas.....	32
Quadro 4.2 – Descrição e fonte das variáveis relacionadas ao tratamento quimioterápico.....	35
Quadro 4.3 – Medicamentos do protocolo de quimioterapia com potencial interação medicamentosa moderada e/ou grave com os medicamentos de suporte dispensados no INCA/II durante o tratamento das pacientes.....	37

LISTA DE ABREVIATURAS

- ASC** – Área de superfície corporal
- ASG-PPP** – Avaliação subjetiva global produzida pelo próprio paciente
- AUC** – *Area Under the Curve*
- BIA** – Bioimpedância elétrica
- BRCA** – *Breast Cancer*
- CA 125** – *Cancer antigen 125*
- CEP/INCA** – Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer
- CID** – Classificação internacional de *doenças*
- cm** – centímetro
- CTCAE** – *Common Terminology Criteria for Adverse Events*
- DEXA** – *Dual-energy X-ray bsorptiometry*
- DM** – *Diabetes mellitus*
- DNA** – *Deoxyribonucleic acid*
- DRD** – Desnutrição relacionada à doença
- ECOG** – *Eastern Cooperative Oncology Group*
- EWGSOP** – *European Working Group on Sarcopenia in Older People*
- FIGO** – *International Federation of Gynecology and Obstetrics*
- GOG** – *Gynecologic Oncology Group*
- HAS** – Hipertensão arterial sistêmica
- HR** – *Harzard Ratio*
- HU** – *Hounsfield Units*
- IARC** – *International Agency for Research on Cancer*
- IBNO** – Inquérito Brasileiro de Nutrição Oncológica
- IC** – Intervalo de confiança
- ICON** – *International Collaborative Ovarian Neoplasm study*
- IDH** – Índice de desenvolvimento humano
- IL** – Interleucina
- IMC** – Índice de massa corporal
- IMEAR** – Índice de músculo esquelético de alta radiodensidade
- INCA** – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
- IP** – Intraperitoneal
- ITAIM** – Índice de tecido adiposo intramuscular
- ITASC** – índice de tecido adiposo subcutâneo

IV – Intravenosa
JGOG – *Japanese Gynecologic Oncology Group*
Kg – Kilograma
KPS – *Karnofsky Performance Status*
LHP – Laudo histopatológico
L3 – Terceira vértebra lombar
m – metro
MAM – Média da atenuação muscular
ME – Músculo esquelético
MG – Massa gorda
mg – miligrama
MLG – Massa livre de gordura
MLH – *MutL homolog*
MM – Massa magra
ME – Músculo esquelético
MSH – *MutS homolog*
MTTF – Manejo terapêutico por toxicidade farmacológica
MuRF-1 - *Finger-contains protein 1*
NCCN – *National Comprehensive Cancer Network*
NIH - *National Institutes of Health*
PACS – *Picture Archiving and Communication System*
PMS – *Postmeiotic segregation increased*
PS – *Performance status*
%PP – Percentual de perda de peso
RM – Ressonância magnética
RNA_m – Ácido ribonucleico mensageiro
SG – Sobrevida global
SLP – Sobrevida livre de progressão
SPSS – *Statistical Package for Social Sciences*
TAIM – Tecido adiposo intramuscular
TASC – Tecido adiposo subcutâneo
TC – Tomografia computadorizada
TDL – Toxicidade dose-limitante
TFG – Taxa de filtração glomerular
TGO – Transaminase glutâmico-oxalacética

TGP – Transaminase glutâmico-pirúvica

TNF- α – *Tumor necrosis fator α*

WHO – *World Health Organization*

INTRODUÇÃO

O câncer de ovário é o oitavo tipo de câncer mais incidente entre as mulheres no Brasil e no mundo (*World Health Organization - WHO, 2018; BRASIL, 2018*). Aproximadamente 25% das pacientes são diagnosticadas com doença em estágio inicial e 75% a 80% das mulheres com doença avançada apresentam recidiva em cinco anos (*SALANI et al., 2011*).

A combinação de carboplatina e paclitaxel administrados a cada 3 semanas é o regime quimioterapêutico padrão para o tratamento do câncer de ovário epitelial (*LEDERMANN; KEMP, 2013*). Entretanto, estes quimioterápicos podem provocar diversos efeitos colaterais, como neurotoxicidade e alterações na medula óssea, resultando na supressão da hematopoiese. As toxicidades hematológicas mais comuns incluem anemia, trombocitopenia e leucopenia (*KATSUMATA et al., 2009; TAKAYA et al., 2018*).

Embora a quimioterapia seja administrada em ciclos periódicos, os eventos adversos provocados pelo tratamento podem levar a modificações no esquema planejado, incluindo atraso, redução da dose ou descontinuação permanente do tratamento (*LIUTKAUSKIENE et al., 2015*). Além dos efeitos diretos provocados pela terapia antineoplásica, a degradação do estado nutricional, associada à quimioterapia, pode agravar a chance de toxicidade e levar à diminuição da resposta e tolerância do tratamento. Similarmente, os eventos adversos provocados podem agravar alterações pré-existentes do estado nutricional (*ARRIETA et al., 2010*).

Dada a forte associação, tanto da redução da quantidade de músculo esquelético (ME), quanto do excesso de massa gorda (MG) com desfechos clínicos desfavoráveis, como o maior risco de toxicidade e pior resposta ao tratamento, a composição corporal tem se mostrado importante ferramenta na avaliação de pacientes oncológicos (*PRADO, 2013a; THIBAUT; GENTON; PICHARD, 2012*). Ademais, sua avaliação minuciosa permite o estabelecimento e a implementação de cuidados de suporte, como intervenções dietéticas e fisioterapêuticas (*YIP et al., 2015*).

A tomografia computadorizada (TC) é considerada um método de referência para avaliação da composição corporal em oncologia por ser um exame comumente realizado para o diagnóstico, tratamento e acompanhamento clínico, além de apresentar boa acurácia em relação ao *dual-energy X-ray absorptiometry* (DEXA) (*MOURTZAKIS et al., 2008; WOJDA et al., 2015*). No entanto, a maioria dos estudos que avaliam a relação entre a composição corporal por TC e a toxicidade à quimioterapia, se restringem apenas ao tecido muscular, sendo escassos aqueles que analisam a interação entre o tecido adiposo na predição deste

desfecho.

Outras divergências metodológicas podem ser identificadas em estudos de composição corporal e toxicidade à quimioterapia no câncer, como a análise concomitante de esquemas quimioterápicos diferentes (SHACHAR *et al.*, 2017) e a inclusão de pacientes com diferentes tipos de câncer, promovendo a heterogeneidade dos resultados (COUSIN *et al.*, 2013).

Além disso, são escassos estudos sobre toxicidade à quimioterapia que avaliem a presença de comorbidades, o uso concomitante de medicamentos de suporte (terapias paliativas, analgésicas e antieméticas que auxiliam no controle dos eventos adversos), ou de uso contínuo (SJØBLOM *et al.*, 2015; SRDIC *et al.*, 2016; YOSHIKAWA *et al.*, 2017), que podem aumentar o número de interações medicamentosas (BERTHOLEE; MARING; VAN KUILENBURG, 2017).

Estudos que associem a composição corporal e efeitos tóxicos da quimioterapia, especialmente em pacientes com câncer de ovário, ainda são exíguos, sendo ausentes aqueles que considerem o protocolo de carboplatina e paclitaxel neste grupo de pacientes. Além do número reduzido, os trabalhos existentes avaliaram pacientes com câncer recidivado e/ou utilizaram o índice de massa corporal (IMC) como parâmetro de análise (GRABOWSKI *et al.*, 2018; PRADO *et al.*, 2014a), o qual não é capaz de avaliar a composição corporal (LAKY *et al.*, 2008).

Neste sentido, o presente estudo foi delineado de modo a minimizar algumas falhas metodológicas supracitadas, comuns em estudos anteriores, visando ao esclarecimento dos parâmetros relacionados à composição corporal que podem predizer o desfecho toxicidade à quimioterapia de primeira linha para as pacientes com câncer de ovário.

1. REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 Epidemiologia do câncer de ovário

1.1.1 Incidência e mortalidade

O câncer de ovário ocupa o oitavo lugar entre os tumores mais incidentes mundialmente em mulheres e representa 3,34% de todos os tumores femininos, considerando os últimos 5 anos. Em 2018, foram identificados 295 mil novos casos no mundo, caracterizando um risco estimado de 7,2/100 mil mulheres. Esta neoplasia apresenta a maior letalidade em comparação aos outros tipos de cânceres ginecológicos, com quase 185 mil óbitos em 2018, representando 4,43% das mortes em mulheres e a sétima causa de morte por câncer nesta população, segundo dados do Globocan/ *International Agency for Research on Cancer* (IARC) (BRAY *et al.*, 2018; WHO, 2018).

A incidência varia entre as regiões mais desenvolvidas (9,1/100 mil mulheres) e menos desenvolvidas (4,9/100 mil mulheres), ao passo que a mortalidade situa-se entre 5,0/100 mil e 3,1/100 mil mulheres, respectivamente, entre essas regiões. Além disso, em 2012, a maior incidência ocorreu em países com alto índice de desenvolvimento humano (IDH), em torno de 55% dos casos (FERLAY *et al.*, 2015).

Segundo as estimativas do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), o câncer de ovário é considerado o oitavo tipo mais incidente no Brasil, principalmente nas regiões centro-oeste e nordeste, excetuando-se o câncer de pele não melanoma. São esperados 6150 novos casos no país para cada ano do biênio 2018-2019, com um risco estimado de 5,79 casos a cada 100 mil mulheres (BRASIL, 2018). Em 2015, ocorreram 3536 óbitos por câncer de ovário no país (BRASIL, 2017a).

A incidência é maior em mulheres acima de 40 anos (BRASIL, 2018) e, ao diagnóstico, estas apresentam idade mediana de 63 anos. Quando diagnosticada em fase tardia, a sobrevida relativa em 5 anos para a doença é de apenas 29%. Para a minoria dos casos, quando diagnosticados precocemente, a sobrevida em 5 anos pode chegar a 92% (*National Institutes of Health – NIH*, 2018). De maneira geral, a taxa de sobrevida relativa em 5 anos varia mundialmente de 30 a 40%, apresentando aumento modesto desde 1995, entre 2 a 4%. No Brasil, esta taxa foi de 31,8% entre os anos de 2005 e 2009 (ALLEMANI *et al.*, 2015).

1.1.2 Fatores de risco e de proteção

O câncer de ovário é raro em mulheres com idade inferior a 40 anos, havendo maior prevalência de tumores de células germinativas nesta faixa etária. Em mulheres acima de 40 anos, os tumores epiteliais correspondem a mais de 90% dos casos, e o risco de desenvolver a doença aumenta conforme a idade, geralmente até os 70 anos (WEBB; JORDAN, 2016).

Um dos fatores mais preponderantes sobre o risco de desenvolver este tipo de câncer é a história familiar de câncer de ovário ou de mama. O risco é aumentado principalmente para pacientes com dois ou mais parentes de primeiro grau com a doença, incluindo ligação com os genótipos *breast cancer 1 e 2* (BRCA 1 e 2) (LANCASTER *et al.*, 2015), e quando diagnosticadas após os 50 anos (JERVIS *et al.*, 2014).

Mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 são fatores de risco genéticos encontrados em torno de 17% das pacientes (ALSOP *et al.*, 2012). A maioria dos subtipos de câncer de ovário epiteliais é associada a mutações nestes genes, principalmente para o carcinoma seroso de alto grau. Mutações no subtipo mucinoso são raramente descritas (HANLEY *et al.*, 2018).

Estudos têm sugerido que mutações nos genes BRCA1/2 estão associadas com melhor resposta à quimioterapia à base de platina e maior sobrevida livre de progressão (SLP) (BIGLIA *et al.*, 2016; KOTSOPOULOS *et al.*, 2016). Postula-se que a melhora da resposta ao tratamento nestas pacientes esteja relacionada à inibição da via de reparo do *deoxyribonucleic acid* (DNA), sensibilizando as células tumorais ao efeito da quimioterapia (MUGGIA; SAFRA, 2014).

Uma meta-análise recente concluiu que mutações em BRCA1 parecem estar associadas ao aumento da sobrevida global (SG) em pacientes com câncer de ovário, contudo, o efeito sobre a SLP não está bem esclarecido (HUANG, 2018). Outras desordens hereditárias podem aumentar o risco de desenvolvimento da doença, como a síndrome de Lynch, caracterizada pela herança de mutações em genes de reparo do DNA, especialmente o *MutL homologs 1* (MLH 1), *Postmeiotic Segregation Increased 2* (PMS 2), *MutS Homolog 2* (MSH 2) ou MSH 6 (HELDER-WOOLDERINK *et al.*, 2016) sendo mais frequente em pacientes com carcinoma endometrióide (RYAN *et al.*, 2017).

A terapia de reposição hormonal em mulheres pós-menopáusicas também está associada ao desenvolvimento do câncer de ovário do subtipo seroso; o uso de estrogênio aumenta o risco em 37% e, quando associado à progesterona, o risco diminui para 27%. Entretanto, quando utilizado estrogênio isolado, seguido do uso da terapia combinada, o risco pode chegar a 55% (SHI; WU; LI, 2015).

Dentre os fatores protetores, tem sido apontado que o uso prolongado (≥ 10 anos) de

contraceptivos orais reduz o risco de câncer de ovário, tanto em indivíduos com mutação em BRCA1/2 (CIBULA *et al.*, 2011), quanto naqueles sem predisposição genética (MICHELS *et al.*, 2018). Em análise de um consórcio de coorte de 21 estudos abrangendo 5584 mulheres com câncer de ovário, o uso de contraceptivos orais se associou com a redução de risco de carcinoma seroso, endometrióide e de células claras, mas não de carcinoma mucinoso (WENTZENSEN *et al.*, 2016).

Outra meta-análise não mostrou evidências suficientes para recomendar ou contraindicar o uso dos contraceptivos orais para prevenir o câncer de ovário, haja vista o seu efeito potencial de eventos vasculares adversos e risco para o desenvolvimento de outros tipos de tumores, como o de mama (HAVRILESKY *et al.*, 2013).

Fatores reprodutivos são potenciais interventores no risco de desenvolvimento da doença, tais como paridade e gravidez a termo, ambas com redução de risco em 50%, e ligação tubária, com redução de 30%. A lactação confere efeito protetor, reduzindo o risco em até 70% e o grau do efeito aumenta conforme a duração da amamentação (MOORMAN *et al.*, 2016; SUNG *et al.*, 2016).

Por outro lado, a nuliparidade confere aumento do risco (TROISI *et al.*, 2018). Gestações incompletas (abortos espontâneos, gravidez ectópica) não estão associadas com redução do risco (AUSTRALIAN CANCER STUDY GROUP OVARIAN CANCER *et al.*, 2009), podendo até conferir aumento do risco de câncer de ovário (BRAEM *et al.*, 2012).

A relação entre a idade da menarca e o risco de desenvolver a doença permanece incerta. Embora uma meta-análise tenha reportado redução significativa do risco em mulheres com menarca em idade tardia (GONG *et al.*, 2013), estudo de coorte reportou este efeito apenas para tumores de células claras. Para a idade da menopausa, as evidências são mais consistentes, apontando aumento de risco em 6% a cada aumento de 5 anos na idade da menopausa. Entretanto os resultados também variam conforme o subtipo histológico (WENTZENSEN *et al.*, 2016).

O mecanismo para o desencadeamento do câncer de ovário ainda não foi totalmente esclarecido. Dentre as hipóteses existentes, a mais aceita é a da ovulação incessante, na qual o trauma, seguido do processo de reparação sucessivo causado pela ovulação, aumentaria o risco de mutações. Portanto, quanto maior o número de ovulações durante a vida, maior o risco. Outra explicação seria o aumento do estímulo pelas gonadotrofinas hipofisárias levando à transformação maligna do epitélio ovariano (FATHALLA, 1971).

Outros fatores, como a estatura, têm sido associados com câncer de ovário, mostrando aumento de 8% no risco de desenvolvimento da doença a cada aumento de 5 cm na estatura (AUNE *et al.*, 2015). A obesidade, processo inflamatório que se associa à elevação dos níveis

de estrogênos livres, aumenta o risco para diversos tipos de câncer, como mama e endométrio (DOBBINS; DECORBY; CHOI, 2013). Em relação ao câncer de ovário, o peso corporal normal, sem excesso de gordura corporal, está relacionado à redução de risco de desenvolver a doença (LAUBY-SECRETAN *et al.*, 2016).

Em indivíduos com sobrepeso ou obesos, o risco de câncer de ovário pode variar de 7 a 28% na fase pós-menopáusia, respectivamente (LIU *et al.*, 2015). Apesar do papel da obesidade permanecer incerto, mecanismos que contribuem para o aumento do risco têm sido propostos. A adiponectina, que está reduzida em mulheres com câncer, possui efeito sobre a ativação de vias de sinalização que suprimem a célula neoplásica (NAGARAJU *et al.*, 2016).

O tabagismo promove aumento do risco em 68% (KO *et al.*, 2018), que é influenciado pela duração e carga tabágica, implicando no aumento do risco, ou redução deste após a cessação. Outro estudo indica efeitos diferentes entre subtipos específicos, como os tumores mucinosos invasivos, com risco de 31% para fumantes atuais (THE AUSTRALIAN CANCER STUDY OVARIAN CANCER *et al.*, 2013).

Finalmente, segundo a IARC, há evidências suficientes que comprovam a exposição ocupacional ao asbestos como fator de risco para o desenvolvimento do câncer de ovário. Estudo de meta-análise ratificou o exposto, apontando taxa padronizada de mortalidade de 77% nesta população (CAMARGO *et al.*, 2011).

1.2 Aspectos clínico-patológicos, diagnóstico e tratamento

O câncer de ovário é bastante heterogêneo, podendo ser dividido em tumores epiteliais e não epiteliais. Considerando o modelo dualista, os epiteliais podem, ainda, ser classificados em dois grupos histológicos: tipo I ou tipo II. O primeiro é clinicamente indolente, de baixo estadiamento e inclui os tumores seroso e endometriode de baixo grau de diferenciação celular, carcinoma de células claras, mucinoso e transicionais. Os tumores do segundo grupo incluem os carcinomas endometriode e seroso de alto grau, carcinomas indiferenciados e tumores mesodérmicos malignos (SHIH; KURMAN, 2004).

Os tumores do tipo II são altamente agressivos e quase sempre são diagnosticados em estágio avançado. Correspondem a, aproximadamente, 75% de todos os carcinomas epiteliais de ovário e possuem rotas moleculares distintas dos tumores tipo I, apresentando maior instabilidade genética (KURMAN; SHIH, 2010). Estas diferenças entre as características de cada grupo histológico influenciam na quimiossensibilidade, no padrão de metástase e na sobrevida das pacientes (KURMAN; SHIH, 2011).

A literatura indica que as origens dos histótipos de carcinoma ovariano podem não ser

o ovário. A maioria dos carcinomas serosos esporádicos de alto grau possui origem nas trompas de Falópio. Cânceres de células claras e endometrioides parecem surgir do processo de endometriose, e a origem dos carcinomas mucinosos permanece incerta, mas sugere-se sua relação com a junção tubária peritoneal (CHAN *et al.*, 2012).

O câncer de ovário, em sua maioria, é encontrado nas superfícies peritoneais, resultado do derramamento de células tumorais ovarianas na cavidade peritoneal que circulam pelo abdome e pelve e se implantam eventualmente em superfícies peritoneais. Entretanto, também podem alcançar as vias hematológica e linfática (JELOVAC; ARMSTRONG, 2011).

Embora o rastreamento para o câncer de ovário não seja atualmente recomendado na população em geral (SMITH *et al.*, 2015), o conhecimento dos sintomas pode auxiliar na identificação de pacientes em estágios iniciais. Sintomas persistentes como os apresentados por pacientes com massa anexial devem aumentar a suspeita de malignidade (GOFF *et al.*, 2007).

Em contrapartida, para pacientes de alto risco (com síndrome do câncer de ovário familiar, síndrome do câncer de mama e ovário e a síndrome do câncer de ovário-endométrio-colorretal) a triagem é recomendada. Esta deve consistir em pelo menos um exame físico anual e um exame bimanual retovaginal, além da determinação do *cancer antigen 125* (CA 125) e ultrassom transvaginal até a gravidez completa ou aos 35 anos, quando a ooforectomia bilateral profilática é recomendada (RUNOWICZ, 1999).

Este câncer raramente é diagnosticado em estágios iniciais, visto que os sintomas são bastante inespecíficos e podem ser mascarados ou atribuídos a outras doenças (DOUBENI, 2016). Ele se manifesta clinicamente pela presença de ascite e disfunção gastrointestinal, como constipação, diarreia, náuseas, vômitos e refluxo gastrointestinal. Outros sintomas característicos incluem inchaço, dor pélvica e abdominal, dificuldade para se alimentar, fadiga e dispneia (EBELL; CULP; RADKE, 2016).

Evidências sugerem que o rastreamento baseado apenas em sintomas não possui sensibilidade e especificidade adequadas, especialmente em pacientes com doença em estágio inicial (LIM *et al.*, 2012; ROSSING *et al.*, 2010). A avaliação deve considerar, além do perfil de sintomas apresentados, a história familiar e pessoal de cânceres ginecológicos (DALY *et al.*, 2010).

O fator prognóstico mais importante em pacientes com carcinoma de ovário é o estágio. Mulheres com estadiamento tumoral inicial (I ou II) possuem melhor prognóstico, quando comparadas àquelas com estadiamento avançado (III ou IV). Portanto, a detecção precoce é fundamental para o sucesso do tratamento (CHAN *et al.*, 2012). Estima-se que 18% das pacientes possuam doença localizada ao diagnóstico, 15% regional e 67% doença à

distância com invasão de tecidos pélvicos e abdominais (THOMSON *et al.*, 2014).

A avaliação para diagnóstico em pacientes sintomáticas se inicia pelo exame físico completo, realizando-se o exame retovaginal para identificar possíveis massas pélvicas ou abdominais. Este inclui também sinais de disfunção endócrina, síndromes paraneoplásicas e doença metastática, incluindo linfadenopatia inguinal ou supraclavicular esquerda, derrame pleural e massa umbilical. Todavia, apresenta precisão limitada, especialmente em pacientes obesas, quando a massa pélvica pode facilmente passar despercebida ou, se detectada, pode ser causada por outras condições não oncológicas (DOUBENI, 2016).

Em casos de suspeita de câncer de ovário a partir da observação da massa pélvica, o exame de ultrassonografia pode prover informações sobre a arquitetura e vascularização ovariana, localização, diferenciação cística de massas sólidas e presença de ascite (SOKALSKA *et al.*, 2009), podendo apresentar baixo desempenho na detecção da doença em mulheres com risco médio ou alto (FISHMAN *et al.*, 2005).

A quantificação do CA 125 pode auxiliar no diagnóstico diferencial, mas também deve ser usada com cautela. Este marcador está aumentado em apenas metade dos cânceres ovarianos precoces. Além disso, doenças ginecológicas não neoplásicas, gravidez e outros tipos de cânceres também podem elevar os níveis sanguíneos de CA 125, limitando sua especificidade (DUFFY *et al.*, 2005).

O estadiamento do câncer de ovário é feito cirurgicamente, e, quando planeja-se um procedimento de estadiamento, citorredução primária, cirurgia de intervalo (*debulking*) ou citorredução secundária, a laparotomia exploratória aberta com incisão abdominal na linha vertical média deve ser realizada em pacientes com suspeita de câncer de ovário, tuba uterina ou peritônio (*National Comprehensive Cancer Network - NCCN*, 2018).

No diagnóstico inicial, a avaliação patológica e o estadiamento tumoral são baseados na avaliação cirúrgica do câncer, incluindo a remoção de linfonodos, biópsia tecidual e de fluido abdominal (MATULONIS *et al.*, 2016). O estadiamento é feito segundo o sistema da *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO), que varia de I a IV, conforme apresentado no quadro a seguir (PRAT, 2014).

Quadro 1.1 – Estadiamento do câncer de ovário.

Estadiamento	Definição
<i>Estágio I</i>	Tumor confinado aos ovários ou trompas de Falópio.
<i>Estágio II</i>	O tumor envolve um ou ambos os ovários com extensão pélvica ou câncer peritoneal primário.
<i>Estágio III</i>	O tumor envolve um ou ambos os ovários ou trompas de falópio, ou câncer peritoneal primário, com confirmação citológica ou histológica de invasão peritoneal além da pelve e/ou metástase para os gânglios linfáticos retroperitoneais.
<i>Estágio IV</i>	Metástase à distância, excluindo a peritoneal.

FONTE: PRAT; Figo Committee on Gynecologic Oncology (2014).

A citorredução seguida da quimioterapia adjuvante é o tratamento primário para a maioria das pacientes com câncer de ovário epitelial avançado, com objetivo de ressecção macroscópica completa. A extensão da cirurgia pode ser determinada pelo estágio da doença e fatores relacionados ao paciente (*performance status* (PS), preservação da fertilidade, entre outros) (MATULONIS *et al.*, 2016).

O resultado da citorredução é frequentemente referido como sub-ótimo, ou seja, qualquer foco com tamanho ≥ 1 cm (ressecção R2); ótima, com doença residual < 1 cm (ressecção R1); ou sem evidência de doença residual macroscópica (ressecção R0) (HERMANEK; WITTEKIND, 1994; MATULONIS *et al.*, 2016). Pacientes com ressecção macroscópica completa possuem maior SG e SLP, quando comparadas às pacientes com doença residual (HOROWITZ *et al.*, 2015).

Para a maioria das mulheres, a cirurgia inclui a histerectomia abdominal total, salpingo-ouforectomia bilateral, omentectomia e linfadenectomia de linfonodos suspeitos ou aumentados (NCCN, 2018). Os objetivos iniciais da cirurgia são, portanto, diagnosticar, estadiar a doença e fornecer benefício terapêutico pela citorredução. O diagnóstico e estadiamento precisos são necessários previamente à instituição do tratamento sistêmico, pois determinam o tratamento subsequente e o prognóstico das pacientes (JELOVAC; ARMSTRONG, 2011).

O procedimento de citorredução secundária pode ser considerado em pacientes com câncer de ovário recorrente, que se repete 6 a 12 meses após o término da quimioterapia, naquelas com doença com focos limitados, com doença passível de ressecção completa e sem presença de ascite (NCCN, 2018).

Definir a melhor abordagem e determinar a adequação do momento da quimioterapia

em relação à cirurgia é crucial. Nem todas as pacientes são candidatas à citorredução cirúrgica como tratamento primário, implicando em alternativas para alcançar o *status* cirúrgico ideal, como a administração de quimioterapia neoadjuvante. Neste caso, a biópsia é necessária para a confirmação patológica consistente com câncer primário de ovário, tubário ou peritoneal, antes que esta seja iniciada (JELOVAC; ARMSTRONG, 2011; MATULONIS *et al.*, 2016).

1.2.1 Tratamento quimioterápico

A quimioterapia neoadjuvante, administrada antes da cirurgia, surgiu como alternativa à citorredução primária para câncer de ovário na década de 1990 (SCHWARTZ; CHAMBERS; MAKUCH, 1994). Ela atenua os desafios associados à cirurgia primária, como a incapacidade de citorredução completa, especialmente em pacientes com doença em estágio IV. Além disso, muitas mulheres não são candidatas à cirurgia devido à idade, PS ou presença de outras comorbidades (KEHOE *et al.*, 2015).

Portanto, o objetivo desta modalidade de tratamento é reduzir a carga tumoral previamente à cirurgia *debulking*, para aumentar a probabilidade de ressecção completa do tumor (YANG *et al.*, 2017). Evidência recente sugere que o uso de quimioterapia neoadjuvante tem aumentado ao longo dos anos, especialmente em pacientes com câncer de ovário em estágio IV e em pacientes que apresentam comorbidades associadas (LEISEROWITZ *et al.*, 2017).

Dois estudos apoiam o uso selecionado da quimioterapia neoadjuvante como alternativa à citorredução primária, apontando menor doença residual em pacientes submetidas à cirurgia *debulking* (80,6% vs 41,6% e 73% vs 41%, respectivamente), sem comprometimento da SG (VERGOTE *et al.*, 2010; KEHOE *et al.*, 2015).

No entanto, o tratamento inicial ainda é discutido entre os especialistas, que apoiam o argumento de que a quimioterapia neoadjuvante compromete a sobrevida de pacientes com câncer de ovário avançado, devendo ser destinada exclusivamente àquelas em estágio avançado, não candidatas à cirurgia primária (BRISTOW *et al.*, 2007; QIN *et al.*, 2018; ŠKOF *et al.*, 2016).

Melhores desfechos têm sido observados em pacientes com ressecção completa de toda a doença visível (isto é, R0) que subsequente recebem terapia intravenosa (IV) ou intraperitoneal (LANDRUM *et al.*, 2013). Estudo com mais de 14000 pacientes corrobora estes achados, apontando melhora da sobrevida mediana em quase 2 anos em pacientes que realizaram cirurgia citoredutora inicial, comparados aos que receberam quimioterapia neoadjuvante (69 vs 45 meses) (CHIVA *et al.*, 2016).

Menor efeito tóxico da carboplatina isolada em comparação com o regime combinado de ciclofosfamida, doxorrubicina e cisplatina foi confirmado pelo estudo *International Collaborative Ovarian Neoplasm study (ICON2)*, sendo recomendada como tratamento inicial padrão do câncer de ovário epitelial em estágio avançado (ICON2, 1998). Além disso, o *Gynecologic Oncology Group 111 (GOG111)*, realizado em 1996, demonstrou que, ao adotar o paclitaxel à quimioterapia baseada em platina, a SG e SLP foram maiores. Assim, a quimioterapia de primeira linha recomendada para o câncer epitelial avançado de ovário é um agente de platina combinado com um taxano (LAWRIE *et al.*, 2015; MCGUIRE; PARTRIDGE; DAVIDSON, 1996).

A superioridade desse regime sobre o esquema mais antigo de ciclofosfamida e cisplatina foi confirmada pela *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (PICCART, 2000)*. A terapia sistêmica primária para o câncer de ovário epitelial está descrita no Quadro 1.2, segundo o estágio da doença, conforme recomendações do NCCN (2018).

A histologia do tumor e a resposta potencial à quimioterapia primária devem ser consideradas previamente à quimioterapia neoadjuvante. Os regimes IV descritos para a doença em estágio II-IV podem ser usados como terapia neoadjuvante, antes da cirurgia citorrredutora. Após ambos os tratamentos, qualquer um dos regimes acima, IV ou intraperitoneal (IP), pode ser considerado como opção de terapia adjuvante (NCCN, 2018). O grau de diferenciação histopatológica do tumor também é considerado de relevância prognóstica, pois tumores de baixo grau parecem menos responsivos à quimioterapia do que os tumores de alto grau (GERSHENSON *et al.*, 2009).

Com base na avaliação clínica e na tolerância esperada aos esquemas quimioterápicos, pacientes idosas com câncer de ovário epitelial nos diferentes estágios podem ser beneficiadas pelo uso de carboplatina com *area under the curve 5 (AUC 5) IV*, por 18 semanas, a cada 3 semanas, paclitaxel (135 mg/m²) + carboplatina (AUC 5) a cada 3 semanas, ou paclitaxel (60 mg/m²) IV durante 1 hora, seguido por carboplatina (AUC 2) IV por 30 minutos (NCCN, 2018).

Pacientes com câncer de ovário epitelial invasivo que respondem ou apresentam doença estável após a quimioterapia neoadjuvante devem ser avaliadas quanto à possibilidade de cirurgia *debulking* antes do quarto ciclo. Recomenda-se um mínimo de 6 ciclos de tratamento, incluindo pelo menos 3 ciclos de terapia adjuvante após a cirurgia (NCCN, 2018). A maioria das pacientes com câncer de ovário epitelial recebe quimioterapia adjuvante, exceto aquelas com carcinoma endometriode ou seroso, em estágio I e de baixo grau, visto que a sobrevida é maior para este grupo com tratamento cirúrgico apenas (LAWRIE *et al.*, 2015).

Quadro 1.2 – Regimes de tratamento quimioterápico para o câncer de ovário segundo o estágio da doença.

<p>Estágio I</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel (175 mg/m²) IV por 3 horas, seguido de carboplatina (AUC 5-6) IV por 1 hora. Repetir a cada 3 semanas, por 3 a 6 ciclos. • Carboplatina (AUC 5) + doxorubicina lipossomal 30 mg/m² a cada 4 semanas por 3 a 6 ciclos. • Docetaxel (60-75 mg/m²) IV durante 1 hora, seguido por carboplatina (AUC 5-6) IV durante 1 hora. Repetir a cada 3 semanas, por 6 ciclos.
<p>Estágio II a IV</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Regime IV ou IP (cirurgia ótima de doença em estágio II-III): <ul style="list-style-type: none"> - Dia 1: Paclitaxel (135 mg/m²) IV ao longo de 3 ou 24 horas. - Dia 2: Cisplatina (75-100 mg/m²) IP após paclitaxel IV. - Dia 8: Paclitaxel (60 mg/m²) IP. Deve ser repetido a cada 3 semanas, por 6 ciclos. <p>Regime IV</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel 175 (mg/m²) durante 3 horas, seguido de carboplatina (AUC 5-6) durante 1 hora. Repetir a cada 3 semanas, por 6 ciclos. • Paclitaxel dose-densa (80 mg/m²) durante 1 hora nos dias 1, 8 e 15, seguido por carboplatina (AUC 5-6) durante 1 hora no dia 1. Repetir a cada 3 semanas, por 6 ciclos. • Paclitaxel (60 mg/m²) durante 1 hora, seguido por carboplatina (AUC 2) durante 30 minutos. Repetir semanalmente, por 18 semanas. • Docetaxel (60-75 mg/m²) durante 1 hora, seguido por carboplatina (AUC 5-6) durante 1 hora. Repetir a cada 3 semanas, por 6 ciclos. • Carboplatina (AUC 5) + doxorubicina lipossomal (30 mg/m²) a cada 4 semanas por 6 ciclos. • Paclitaxel (175 mg/m²) durante 3 horas, seguido por carboplatina (AUC 5-6) durante 1 hora, e bevacizumabe (7,5 mg/kg) de 30-90 minutos. Repetir a cada 3 semanas, por 5 a 6 ciclos. Bevacizumabe deve ser continuado por 12 ciclos adicionais. • Paclitaxel (175 mg/m²) durante 3 horas, seguido por carboplatina (AUC 6) durante 1 hora. Repetir a cada 3 semanas, por 6 ciclos. Bevacizumabe deve ser administrado no dia 1 do ciclo 2 (15 mg/kg) por 30 a 90 minutos, a cada 3 semanas por até 22 ciclos.

FONTE: NCCN (2018). AUC – Area Under the Curve; IP – Intraperitoneal; IV – intravenoso; mg – miligrama; m – metro.

Recomendações sobre o número de ciclos variam com o estágio da doença: são recomendados 6 ciclos de quimioterapia IV em estágios avançados (II-IV) e, nos estágios iniciais, de 3 a 6 ciclos (DA COSTA MIRANDA *et al.*, 2014; PRENDERGAST *et al.*, 2017). Adicionalmente, dados sugerem um benefício potencial na sobrevida de pacientes com citologia serosa submetidas a 6 ciclos de quimioterapia (CHAN *et al.*, 2010).

O estudo *Japanese Gynecologic Oncology Group 3016* (JGOG 3016) apontou que a terapia em mulheres com câncer de ovário epitelial com paclitaxel e carboplatina dose-densa semanais, aumentou tanto a SLP por mais de 10 meses de diferença, quanto a SG por mais de 3 anos, quando comparada à terapia padrão administrada a cada 3 semanas. Entretanto, o regime dose-densa é mais tóxico e, portanto, dispõe de maior risco de descontinuidade do que a terapia padrão (KATSUMATA *et al.*, 2009, 2013).

Tendo em vista o risco de toxicidade que os esquemas terapêuticos apresentam, pacientes submetidas ao esquema de platina e paclitaxel IP ou IV devem possuir função renal normal antes do início do tratamento, bom PS e nenhuma evidência prévia de problemas de saúde que possam ser agravados significativamente durante a quimioterapia (por exemplo, neuropatia preexistente). Após a conclusão de cada ciclo, as pacientes precisam ser monitoradas cuidadosamente quanto à mielossupressão, desidratação, perda de eletrólitos, toxicidade dos órgãos-alvo (como danos renais e hepáticos), dentre outras toxicidades (NCCN, 2018).

Quase todas as drogas possuem o potencial de causar reações adversas (reações infusionais ou alergias) durante ou após a infusão. Aquelas que mais comumente causam reações adversas no tratamento oncoginecológico, incluem: carboplatina, cisplatina, docetaxel, doxorubicina lipossomal, oxaliplatina e paclitaxel (DIZON *et al.*, 2002). A maioria dessas reações medicamentosas é leve à infusão (de pele, cardiovasculares e respiratórias), mas podem ocorrer processos alérgicos mais graves, como anafilaxia com risco de vida (SAMPSON *et al.*, 2006).

Reações adversas associadas a fármacos taxanos (docetaxel, paclitaxel) estão relacionadas à infusão, e tendem a ocorrer durante os primeiros ciclos de tratamento, embora possam ser observados durante qualquer infusão, independentemente de quantos ciclos anteriores foram administrados. Já as reações associadas a drogas à base de platina (carboplatina, cisplatina), como alergia, tendem a ocorrer após a reexposição ao medicamento desencadeante ou menos comumente no último ciclo (BANERJI *et al.*, 2014).

Embora a quimioterapia seja administrada em ciclos periódicos, as pacientes podem experimentar eventos adversos que provocam modificações no esquema terapêutico, incluindo atraso, redução da dose ou interrupção do tratamento (LIUTKAUSKIENE *et al.*,

2015). Estudos relataram que a interrupção da quimioterapia ou um percentual de dose relativa inadequado reduzem as taxas de SG em pacientes com tumores sólidos metastáticos (HAVRILESKY *et al.*, 2015).

1.2.1.1 Mecanismo de ação e toxicidade à carboplatina e paclitaxel

Muitos agentes utilizados como primeira linha de tratamento para o câncer de ovário podem gerar eventos adversos irreversíveis e alterar os perfis de tolerância a futuras intervenções quimioterápicas (DUNTON, 2002). Dentre os efeitos colaterais, náuseas, vômitos, diarreia, anorexia, alterações no peso corporal e anemia são os mais relevantes (DANTZER; MEAGHER; CLEELAND, 2012). Um dos agentes antineoplásicos mais eficazes são os compostos de platina que, embora compartilhem uma estrutura química similar, desencadeiam toxicidades diferentes (NASHWAN; YASSIN; NAIR, 2015).

A carboplatina, droga alternativa à cisplatina, é amplamente utilizada no tratamento do câncer de ovário (AKIN; WADDELL; SOLIMANDO, 2014). Ela liga-se eficientemente ao DNA e inibe sua replicação e transcrição, induzindo à morte celular (BRABEC; KASPARKOVA, 2005). A droga foi introduzida no final da década de 80, ganhando popularidade no tratamento clínico devido a seus efeitos colaterais reduzidos em comparação à cisplatina, como, por exemplo, a nefrotoxicidade (OZOLS *et al.*, 2003).

A droga apresenta baixa ligação à proteína e sua depuração é predominantemente renal, sendo filtrada e eliminada pelo glomérulo renal. Sua depuração se correlaciona fortemente com as taxas de filtração glomerular (TFG) individuais dos pacientes (EKHART *et al.*, 2009). Portanto, diferente da maioria dos medicamentos antineoplásicos para os quais a dosagem é determinada com base na área de superfície corporal (ASC) ou peso corporal, a dosagem de carboplatina é calculada utilizando a TFG individual para atingir a AUC alvo, a partir de fórmulas específicas, como a de Calvert (CALVERT *et al.*, 1989; PUISSET; SCHMITT; CHATELUT, 2014).

Dentre as toxicidades induzidas pela carboplatina, destaca-se a hematológica, caracterizada principalmente pela presença de mielossupressão cumulativa e limitante de dose, e conseqüente supressão da hematopoiese, que pode afetar todas as linhas celulares envolvidas neste processo. A forma mais característica de toxicidade induzida por esta droga é a trombocitopenia (ANDO *et al.*, 2014; KATSUMATA *et al.*, 2009).

Outras sequelas clinicamente significativas, como neurotoxicidade e ototoxicidade também são comumente causadas pela quimioterapia baseada em platina. A neurotoxicidade também possui um efeito limitante de dose para todos os compostos de platina, com alta

probabilidade de persistência, incluindo neuropatia residual em aproximadamente 20% das pacientes com câncer de ovário, em associação com o paclitaxel (WINDEBANK; GRISOLD, 2008).

O paclitaxel é aprovado para o tratamento de primeira linha contra o câncer de ovário avançado e exibe alta atividade antitumoral quando associado à carboplatina (ICON; AGO COLLABORATORS, 2003). Seu metabolismo ocorre predominantemente no fígado, com excreção principalmente pela via biliar, sendo excretados pela via renal apenas 5 a 10% (BAKER *et al.*, 2002). Trata-se de um agente estabilizador de microtúbulos (SCHIFF; HORWITZ, 1980), com efeitos dependentes da concentração plasmática (WEAVER, 2014).

Quando em baixas concentrações (inferior à concentração nanomolar), o paclitaxel inibe a despolimerização de microtúbulos, induzindo parada mitótica e apoptose em células proliferativas através da estabilização do fuso mitótico (SCHIFF; HORWITZ, 1980). A célula resultante torna-se incapaz de desconstruir o fuso mitótico durante a mitose, levando à cessação do ciclo celular com estagnação na fase G2/M (BHALLA, 2003; MANFREDI; PARNES; HORWITZ, 1982).

No entanto, em doses elevadas, aumenta o número e a massa de microtúbulos, garantindo maior estabilidade e também os tornando não funcionais, pelo bloqueio do descolamento dos microtúbulos de extremidades negativas dos centrosomas ao invés de alterar a dinâmica dos microtúbulos na extremidade positiva (GANGULY; YANG; CABRAL, 2010).

O uso do paclitaxel está relacionado com a indução de diversos eventos adversos, como reações de hipersensibilidade, mielossupressão, bradicardia, hipotensão, neuropatia periférica, mialgias, artralgias, náuseas, diarreia e mucosite. Entretanto, a apresentação e a ocorrência destes eventos variam segundo o esquema quimioterápico (CHARLES *et al.*, 2016; EISENHAUER *et al.*, 1994).

De modo geral, a supressão da medula óssea é o principal evento adverso limitante de dose causado pela droga. A principal toxicidade hematológica associada é a neutropenia, que é dose dependente e resulta em comprometimento do sistema imune, aumentando o risco de complicações infecciosas (EISENHAUER *et al.*, 1994; ROWINSKY; DONEHOWER, 1995). Cabe ressaltar, ainda, que pacientes que recebem carboplatina em associação com qualquer outro medicamento quimioterápico apresentam sensibilidade neutropênica 76% maior do que quando tratados com monoterapia (PUISSET; SCHMITT; CHATELUT, 2014).

O NCCN recomenda o uso de fatores de crescimento em casos de regimes antineoplásicos com incidência de neutropenia febril maior que 20%. Para esquemas com

incidência entre 10 a 20%, como nos protocolos que abrangem a carboplatina e o docetaxel para o tratamento do câncer de ovário, o uso deve ser considerado com base nos fatores de risco apresentados pelas pacientes, como idade superior a 65 anos, disfunção renal ou hepática, dentre outras (CRAWFORD *et al.*, 2017).

Desta forma, a leucopenia e a neutropenia podem ser controladas pelo uso de fatores de crescimento, como o fator estimulador de granulócitos, tornando a neurotoxicidade o principal efeito adverso limitante de dose (ROWINSKY, 1993). Por não atravessar a barreira hematoencefálica, o paclitaxel atinge o sistema periférico e leva à neuropatia axonal predominantemente sensorial (PARK *et al.*, 2011), com efeito dose dependente (LIPTON *et al.*, 1989). A manifestação inicial ocorre pela sensação de queimação ou formigamento nas mãos e pés, e pode progredir para fraqueza motora com a administração continuada da droga (PAZDUR *et al.*, 1993).

Todos os esquemas terapêuticos desencadeiam algum perfil de toxicidade. O regime IV de paclitaxel e carboplatina está associado à neuropatia periférica sensitiva. Entretanto, não existem agentes para prevenir este evento induzido por quimioterapia (HERSHMAN *et al.*, 2014; PIGNATA *et al.*, 2011). Diferentemente, o esquema de paclitaxel dose-densa se associa ao aumento da anemia e à diminuição da qualidade de vida (HARANO *et al.*, 2014).

Reduções de dose adequadas e modificações do esquema de quimioterapia são indicadas, dependendo das toxicidades experimentadas e dos objetivos da terapia (NCCN, 2018). Geralmente não são feitos ajustes de dose ou alteração no protocolo para eventos adversos grau 1 ou 2, sendo consideradas, pelos oncologistas, reduções de dose ou mudanças de terapia para os casos de toxicidade grau 3 ou 4 (AKIN; WADDELL; SOLIMANDO, 2014).

Pacientes com enzimas hepáticas elevadas ou bilirrubina total elevada têm maior probabilidade de desenvolver mielossupressão com o tratamento com paclitaxel, comparados aos pacientes que não apresentam estas anormalidades. Portanto, é prudente que a redução de dose seja considerada para os indivíduos com hiperbilirrubinemia e/ou aumento das transaminases hepáticas (MICHAUD; VALERO; HORTOBAGYI, 2000; SPRATLIN; SAWYER, 2007).

Redução de dose ou suspensão de paclitaxel também podem ser requeridos em casos de mielossupressão, especialmente por alterações de neutrófilos e plaquetas, em casos de artralgia ou mialgia e mucosite a partir de grau 2. Similarmente, a carboplatina também pode sofrer alterações da curva AUC mediante à mielossupressão e presença de mucosite (AKIN; WADDELL; SOLIMANDO, 2014).

As toxicidades graves provocadas pela quimioterapia são tradicionalmente avaliadas

durante o primeiro ciclo e definidas como toxicidade dose-limitante (TLD) em estudos de fase 1. A avaliação é feita de acordo com a classificação do *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) e geralmente abrange toxicidades igual ou superior ao grau 3 (POSTEL-VINAY; ROUSSY, 2015).

Entretanto, há evidências crescentes de toxicidade tardia além do primeiro ciclo para alguns agentes moleculares (POSTEL-VINAY *et al.*, 2011, 2014). Neste contexto, o grupo DLT-TARGETT recomenda que sejam consideradas todas as informações relacionadas à toxicidade observadas além do primeiro ciclo ou qualquer outra toxicidade relacionada com o fármaco, que conduza à interrupção do tratamento ou à redução da dose (POSTEL-VINAY; ROUSSY, 2015).

Estudos que avaliam a composição corporal em pacientes oncológicos têm utilizado o termo TDL com o intuito de compreender a relação entre os tecidos corporais muscular e adiposo e a toxicidade à quimioterapia, sem o objetivo de determinação de dose. Para tanto, definem a TDL como a presença de eventos adversos graves que levam à redução de dose de quimioterapia temporária ou definitiva, descontinuação permanente, atraso do tratamento, hospitalização relacionada ao tratamento ou morte (ANANDAVADIVELAN *et al.*, 2016; HUILLARD *et al.*, 2013; KAZEMI-BAJESTANI; MAZURAK; BARACOS, 2016; TAN *et al.*, 2015).

Além dos fatores de risco já comumente associados à toxicidade à quimioterapia, como idade e área de superfície corporal, o estado nutricional também tem se demonstrado fator preditor deste desfecho em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, renal, ovário, dentre outros (HUILLARD *et al.*, 2013; TAN *et al.*, 2015; WENDRICH *et al.*, 2017).

O tratamento do câncer envolve, além de agentes quimioterápicos, a exposição a outros medicamentos adjuvantes ou de suporte, como terapias paliativas, analgésicas e antieméticas para auxiliar no controle dos eventos adversos provocados pelos medicamentos. Tais combinações podem aumentar o número de interações entre drogas ou entre drogas e outros produtos, incluindo os naturais, reduzindo os benefícios da terapia (BERTHOLEE; MARING; VAN KUILENBURG, 2017).

1.3 Estado nutricional e câncer

Pacientes com câncer exibem um risco elevado de desnutrição, tanto devido a fatores relacionados à doença, quanto ao tratamento (WIE *et al.*, 2010). O balanço energético negativo deriva da redução na ingestão de alimentos e desequilíbrios metabólicos devido à presença do tumor. Dentre estes, destacam-se a taxa metabólica de repouso elevada,

resistência à insulina, lipólise e proteólise, que são provocadas por inflamação sistêmica e fatores catabólicos, agravando a perda de peso (ARENDS *et al.*, 2017). Estima-se que a causa da morte possa ser atribuída à desnutrição em até 20% dos pacientes com câncer (OTTERY, 1994).

A presença da inflamação é um importante discriminador da etiologia da desnutrição (WHITE *et al.*, 2012). Um dos tipos de desnutrição relacionada à doença (DRD) é desencadeado por uma resposta inflamatória específica da doença, enquanto o outro está ligado principalmente a mecanismos etiológicos não inflamatórios. A resposta inflamatória provoca anorexia e lesão tecidual que, por sua vez, pode resultar em perda significativa de peso corporal, alterações na composição corporal, e declínio da função física (CEDERHOLM *et al.*, 2017).

A caquexia, uma forma específica de DRD associada à inflamação crônica, é descrita como uma síndrome metabólica complexa associada à doença subjacente, a qual é caracterizada pela perda de ME com ou sem perda de MG (EVANS *et al.*, 2008; MUSCARITOLI *et al.*, 2010). O fenótipo da caquexia é caracterizado pela perda de peso, redução do IMC, da massa e função muscular, associada à uma doença subjacente que exibe atividade inflamatória elevada e contínua. Como descrita no câncer, ela pode se desenvolver progressivamente em vários estágios: pré-caquexia; caquexia; e caquexia refratária (FEARON *et al.*, 2011; MUSCARITOLI *et al.*, 2010).

Na pré-caquexia, os sinais clínicos e metabólicos (anorexia e intolerância à glicose) podem preceder a perda de peso involuntária. Pacientes com mais de 5% de perda de peso corporal nos últimos 6 meses, IMC menor que 20 kg/m² e perda de peso contínua superior a 2%, ou sarcopenia e perda de peso contínua superior a 2% são classificados como caquéticos (FEARON *et al.*, 2011).

Diferentemente destas duas situações, quando o câncer avançado ou rapidamente progressivo não responde à terapia antineoplásica, o paciente normalmente encontra-se no estágio de caquexia refratária, que está relacionada ao catabolismo ativo, ou a presença de fatores que impedem o ganho de peso. Ela se caracteriza por um PS ruim (3 ou 4) e uma expectativa de vida inferior a 3 meses (FEARON *et al.*, 2011).

Considerando os prejuízos no estado nutricional provocados pela doença e pelo tratamento, a avaliação nutricional sistemática é recomendada para todos os pacientes oncológicos, antes e durante o tratamento. O objetivo principal é a identificação precoce dos distúrbios nutricionais, planejamento de ações direcionadas e intervenção precoce, permitindo, desta forma, a recuperação e/ou manutenção do estado de saúde dos indivíduos (ARENDS *et al.*, 2017; BOZZETTI *et al.*, 2009).

1.3.1 Métodos de avaliação do estado nutricional

O método ideal de avaliação nutricional deve considerar as necessidades fisiológicas do paciente, ingestão alimentar, estado funcional e composição corporal (DAVIES, 2005). Um marcador nutricional ideal deve ser sensível o suficiente para identificar alterações em um estágio inicial, deve ser específico o suficiente para se modificar apenas a partir de desequilíbrios nutricionais, sua alteração deve ser corrigida pela intervenção nutricional e a correção de seus níveis idealmente deve refletir na melhora da qualidade de vida, funcionalidade e desfechos associados (BARBOSA-SILVA, 2008).

O estado nutricional dos pacientes com câncer pode ser avaliado por métodos objetivos, como parâmetros antropométricos e bioquímicos, índices nutricionais e medidas de composição corporal, ferramentas de triagem nutricional, e métodos subjetivos, que podem ser usados isoladamente ou em combinação. Algumas das ferramentas usadas em pacientes com câncer são as medidas antropométricas, como dobra cutânea tricipital e circunferência do braço, o percentual de perda de peso (%PP), IMC, dados bioquímicos e a avaliação subjetiva global produzida pelo próprio paciente (ASG-PPP) (FUCHS-TARLOVSKY *et al.*, 2013; LAKY *et al.*, 2008).

Dentre os indicadores bioquímicos, aqueles mais comumente usados na avaliação do estado nutricional são proteínas séricas totais, transferrina, albumina e pré-albumina. O tumor desencadeia alterações metabólicas importantes, estimulando a liberação de citocinas pró-inflamatórias, que levam à maior produção e supressão de proteínas de fase aguda positivas (fibrinogênio) e negativas (albumina e pré-albumina), respectivamente (ARGILÉS *et al.*, 2014).

A pré-albumina apresenta menor meia vida (2 a 3 dias) quando comparada às demais, sendo capaz de refletir mudanças mais recentes no padrão alimentar (BHARADWAJ *et al.*, 2016). Já a albumina é considerada um bom indicador prognóstico, mas não deve ser utilizada como indicador de desnutrição, visto que reflete mais a gravidade da doença do que o estado nutricional de pacientes com câncer (GUPTA; LIS, 2010; KATHIRESAN *et al.*, 2011; SERES, 2005).

Medidas antropométricas, como peso e IMC, são frequentemente utilizados, em parte devido à sua simplicidade e baixo custo, bem como à forte correlação que compartilha com a MG (GALLAGHER *et al.*, 1996). No entanto, estudos sugerem que alterações neste parâmetro não são capazes de detectar mudanças na composição corporal, que podem ocorrer como resultado da progressão da doença ou regime de tratamento oncológico adotado, além de mascararem o peso corporal real em pacientes com câncer de ovário, haja vista a presença

de massa pélvica volumosa e ascite (LAKY *et al.*, 2007, 2008).

O elevado %PP apresentado por pacientes com câncer ginecológico ocorre tanto ao diagnóstico quanto durante o tratamento, com prevalências que variam de 26% a 40% (DAS *et al.*, 2014; LAKY *et al.*, 2007). Quando comparado ao IMC, este parâmetro mostra-se mais apropriado na avaliação de pacientes tratadas com quimioterapia (SÁNCHEZ-LARA *et al.*, 2013), bem como de pacientes com massas pélvicas, nas quais o volume tumoral superestima o peso corporal (LAKY *et al.*, 2007).

A desnutrição e a perda de peso estão bem documentadas em pacientes com câncer de ovário e demandam abordagem clínica imediata, visto que prejudicam a eficácia do tratamento e, conseqüentemente, o prognóstico (BALOGUN *et al.*, 2012; HESS *et al.*, 2007). Na literatura, a prevalência de desnutrição em pacientes com câncer pode variar de 20 a 80% (MAASBERG *et al.*, 2017; SILVA *et al.*, 2015; DAS *et al.*, 2014), dependendo, em grande parte, do método de avaliação e rastreamento nutricionais, do cenário clínico, localização e características da doença (DU *et al.*, 2017).

O Inquérito Brasileiro de Nutrição Oncológica (IBNO), realizado com pacientes internados com diagnóstico de câncer em diferentes instituições no Brasil, indicou desnutrição moderada ou grave em cerca de 45% dos pacientes avaliados, segundo a ASG-PPP. Especificamente sobre o câncer ginecológico, 63% das mulheres apresentavam risco nutricional ou algum grau de desnutrição (BRASIL, 2013).

Em estudo realizado por Gupta e Lis (2010), de 132 pacientes com câncer de ovário, 17% e 23% apresentaram-se moderadamente e gravemente desnutridas, respectivamente (GUPTA; LIS, 2010). Resultados mais expressivos foram encontrados por Laky *et al.* (2007) em avaliação do estado nutricional de 145 pacientes com câncer ginecológico pela ASG-PPP, sendo identificadas 67% das pacientes com câncer de ovário como moderadamente desnutridas (LAKY *et al.*, 2007).

1.3.2 Avaliação da composição corporal

A determinação da composição corporal tem se mostrado importante ferramenta para a avaliação de pacientes oncológicos, dada a forte associação, especialmente da MG e massa livre de gordura (MLG), com desfechos clínicos de interesse (PRADO, 2013a; THIBAUT; GENTON; PICHARD, 2012), tornando-o um indicador fidedigno para determinação de risco nutricional (KAZEMI-BAJESTANI; MAZURAK; BARACOS, 2016; TSAI, 2012).

Considerando o modelo de dois compartimentos, o corpo humano se divide basicamente em: MG e MLG. Esta última é formada pelo ME, músculo não-esquelético,

órgãos, tecido conectivo e conjuntivo, água corporal total (incluindo a intra e extracelular) e ossos. Outra definição comumente utilizada é a magra (MM), que engloba todos os componentes da MLG, excetuando-se o tecido ósseo (PRADO; HEYMSFIELD, 2014).

1.3.2.1 Sarcopenia, miopenia e mioesteatose

O tecido muscular é responsável por 60% das reservas de proteína do corpo e a diminuição do ME compromete a funcionalidade, associada à perda de força, aumento da probabilidade de quedas e perda de autonomia (JANSSEN; HEYMSFIELD; ROSS, 2002; MUSCARITOLI *et al.*, 2010).

Neste contexto, a sarcopenia tem sido descrita como uma síndrome presente em pacientes com câncer, incluindo o de ovário (KUMAR *et al.*, 2016; RUTTEN *et al.*, 2017), caracterizada pela perda progressiva e generalizada de ME (componente constituinte da MM), força e desempenho. Portanto, está relacionada ao risco de desfechos clínicos negativos, como déficit funcional, má qualidade de vida e óbito (DALAL *et al.*, 2012; DELMONICO *et al.*, 2007; GO *et al.*, 2016).

A principal característica que diferencia a sarcopenia das outras condições relacionadas ao estado nutricional é o fato de que a perda muscular pode ocorrer ou não associada à perda de tecido adiposo (FEARON *et al.*, 2011). Normalmente, ocorre em conjunto com a caquexia em pacientes com câncer (EVANS, 2010). No entanto, alterações na massa muscular e no desempenho físico podem ocorrer antes da caquexia clinicamente evidente nestes pacientes (COLLINS *et al.*, 2015).

O *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP) sugere um estadiamento conceitual de "pré-sarcopenia", "sarcopenia" e "sarcopenia grave". O primeiro estágio é caracterizado pela perda do ME sem impacto na força muscular ou no desempenho físico. O estágio de sarcopenia é definido por baixo ME e baixa força muscular ou baixo desempenho físico. E, por fim, a sarcopenia grave associa os três critérios: baixa quantidade de ME, redução da força muscular e do desempenho físico (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010).

Diversos pontos de corte têm sido propostos para a classificação da sarcopenia, entretanto os valores definidos por Mourtzakis *et al.* (2008) têm sido os mais aceitos. O estudo gerou equações de regressão e propõe, com base na associação entre medidas de DEXA e TC, um ponto de corte de IME de 55,4 cm²/m² para homens e 38,9 cm²/m² para mulheres (MOURTZAKIS *et al.*, 2008). Já a redução da força muscular, medida pela força de preensão manual, pode ser definida por pontos de corte sugeridos de <20 kg para mulheres e <30 kg para homens (CEDERHOLM *et al.*, 2017; CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010).

Estudos em oncologia têm denominado a perda isolada de ME como sarcopenia. O termo foi definido com o seu próprio código da Classificação Internacional de Doenças - 10 (CID-10) para incluir tanto a diminuição do ME como o desempenho. Portanto, a miopenia pode ser um termo mais apropriado para substituir a sarcopenia, por focar unicamente na perda muscular (ANKER *et al.*, 2014; FEARON; EVANS; ANKER, 2011; WILLIAMS *et al.*, 2017).

Enquanto a miopenia descreve especificamente a depleção muscular, que está associada à capacidade funcional prejudicada e risco aumentado de morbimortalidade (FEARON; EVANS; ANKER, 2011), o aumento da infiltração por gordura inter e intramuscular é descrito como mioesteatose (MILJKOVIC; ZMUDA, 2010; WILLIAMS *et al.*, 2017), que está relacionada ao declínio funcional muscular, obesidade e resistência à insulina (MALIETZIS *et al.*, 2016).

A mioesteatose tem sido referida na literatura por uma variedade de nomes e definições, como gordura intermuscular, gordura intramuscular e tecido muscular de baixa densidade (ADDISON *et al.*, 2014). O ME apresenta dois depósitos de gordura: o armazenamento visível de lipídios nos adipócitos localizados nos miócitos e fibras musculares (gordura intramuscular ou intramiocelular), e a gordura visível dentro da fáscia que circunda o ME (gordura intermuscular) (MILJKOVIC; ZMUDA, 2010).

Os mecanismos pelos quais a adiposidade corporal total pode levar a um aumento do tecido adiposo infiltrando os músculos ainda não são compreendidos (CORCORAN; LAMON-FAVA; FIELDING, 2007). Peptídeos derivados do adipócito têm sido recentemente propostos para explicar a ligação entre o aumento da adiposidade, a resistência à insulina e o tecido adiposo intramuscular (TAIM) (HEILBRONN; SMITH; RAVUSSIN, 2004).

Foi observada forte associação entre a leptina sérica e o TAIM, onde a resistência à leptina pode levar à menor oxidação de ácidos graxos no músculo, à deposição de gordura ectópica e à resistência à insulina (UNGER, 2005). Outro mecanismo proposto para as alterações no ME envolve a possível ativação, proliferação e diferenciação de células-tronco quiescentes precursoras do ME (células satélites) em adipócitos, em resposta a estímulos que ocorrem com o envelhecimento (SINANAN; BUXTON; LEWIS, 2006).

Tanto a miopenia quanto a mioesteatose podem ocorrer antes do diagnóstico de câncer e do tratamento adotado, sugerindo que o momento do início da perda muscular e a etiologia exata em oncologia não são totalmente conhecidos (MALIETZIS *et al.*, 2016). Já tem sido mostrado que, em pacientes com câncer de ovário, a infiltração de gordura muscular está associada ao pior estado inflamatório e nutricional, refletido por níveis reduzidos de proteína e albumina, além de pior SG e desfecho cirúrgico desfavorável (AUST *et al.*, 2015).

O aumento progressivo no número de gotículas lipídicas intramiocelulares está relacionada com a presença do câncer e aumenta com a perda de peso. O provável mecanismo para o aumento da deposição de lipídios dentro do ME de pacientes com câncer decorre de um desequilíbrio entre o suprimento e a utilização de ácidos graxos (STEPHENS *et al.*, 2011).

A lipólise aumentada nestes pacientes, associada à disfunção mitocondrial e à capacidade de oxidação de ácidos graxos mitocondriais prejudicada, pode contribuir para o acúmulo de lipídios (FREDRIKSSON *et al.*, 2008; STEPHENS *et al.*, 2011). Dentro do ME, acredita-se que as gotículas lipídicas intramiocelulares atuem como reservas de combustível para a oxidação da gordura mitocondrial (SCHRAUWEN-HINDERLING *et al.*, 2006).

A presença de mioesteatose promove alterações na orientação das fibras musculares, prejudicando a função muscular e a mobilidade (YOSHIDA *et al.*, 2012). O armazenamento excessivo de gordura nos depósitos de gordura subcutânea, pela elevada disponibilidade lipídica, também foi identificado como uma causa potencial do aumento da mioesteatose. Este acúmulo atua como um "sumidouro" metabólico, que pode acomodar o excesso de lipídios e, assim, impedir o fluxo de lipídios para órgãos vitais (TCHKONIA *et al.*, 2010).

Sugere-se, também, que o excesso de disponibilidade lipídica pode reduzir a capacidade mitocondrial do músculo esquelético, que direciona os ácidos graxos para o armazenamento em oposição à oxidação (MATHIEU; LEMIEUX; DESPRÉS, 2010; RODEN, 2005). Outras experiências sugerem que a infiltração de macrófagos inibe a diferenciação de adipócitos, levando à hipertrofia, secreção alterada de citocinas, e aumento do acúmulo de gordura no músculo (HEGARTY *et al.*, 2002).

1.3.2.2 Métodos de determinação da composição corporal

Um método amplamente utilizado para determinação da composição corporal, por ser considerado não invasivo e de baixo custo é a bioimpedância elétrica (BIA), que se baseia na capacidade dos tecidos em conduzir energia elétrica e estima a resistência dos diferentes tecidos corporais à passagem da corrente de baixa amplitude. Portanto, é capaz de estimar a MG e MLG. É de fácil utilização, reprodutível e apropriada para pacientes ambulatoriais e acamados (BARBOSA-SILVA; BARROS, 2005; CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010).

Entretanto, os resultados obtidos pela BIA podem ser influenciados por diferentes fatores, como a temperatura ambiental, o modelo da equação de predição utilizada e, principalmente, por fatores relacionados ao indivíduo, como o grau de adiposidade e o estado de hidratação (EARTHMAN, 2015), comumente alterados em pacientes oncológicos (OTTERY, 1994).

Três principais técnicas de imagem têm sido utilizadas para estimar a massa muscular: TC, ressonância magnética (RM) e DEXA. São capazes de diferenciar o tecido adiposo de outros tecidos moles do corpo, tornando-se métodos indicados para estimar a quantidade de ME no âmbito da pesquisa clínica (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010). Entretanto o DEXA não fornece informações sobre a qualidade muscular e a RM é um método de alto custo, com acesso limitado e requer profissionais treinados (ERLANDSON *et al.*, 2016).

O DEXA é considerado método de referência para avaliação da composição corporal (THIBAUT; GENTON; PICHARD, 2012), para distinção de tecido adiposo, mineral ósseo e muscular. Contudo, o equipamento não é portátil e possui custo elevado, não sendo aplicável na prática clínica e em estudos epidemiológicos de larga escala (CHIEN; HUANG; WU, 2008).

Em pacientes com câncer, a análise da TC com imagens de corte transversal no nível da 3ª vértebra lombar (L3) vem ganhando destaque, pois foi capaz de prever a gordura corporal total, MLG e ME, mostrando forte correlação ($r=0,88$; $r=0,94$; $r=0,89$, $p<0,001$, respectivamente), quando comparada ao DEXA. A TC fornece detalhes sobre músculos específicos, tecidos adiposos e órgãos, não fornecidos por DEXA ou BIA (MOURTZAKIS *et al.*, 2008), sendo, portanto, considerada método de referência para a quantificação do ME (WOJDA *et al.*, 2015).

A técnica apresenta grande significado prático devido ao seu uso rotineiro no diagnóstico, estadiamento e acompanhamento do paciente com câncer. Além disso, permite a quantificação precisa da composição corporal total com base nas suas características anatômicas e diferenças nas densidades teciduais (MOURTZAKIS *et al.*, 2008; NÍ BHUACHALLA *et al.*, 2018).

Cada imagem é composta por unidades volumétricas chamadas *voxels*, que estão associadas a “*Hounsfield Units*” (HUs). As HUs refletem a atenuação que o tecido exerce no feixe de raios X durante a varredura e geralmente reflete a densidade daquele tecido em particular. Cada *voxel* é logaritmicamente atribuído a uma única HU. Para criar as imagens bidimensionais visualizadas, as HUs de cada *voxel* são usadas para produzir *pixels*, que são unidades quadradas com dimensões e cores pré-especificadas com base em suas HUs associadas. As HUs permitem a diferenciação do tecido, com base na atenuação do tecido e a área associada a cada pixel permite o cálculo da área da seção transversal (TEIGEN *et al.*, 2017).

Apesar de vários locais anatômicos diferentes terem sido usados na avaliação da composição corporal, os pesquisadores apontam que a região da L3 reflete a distribuição tecidual de todo o corpo, tornando-se o local mais frequentemente preconizado nos estudos

(AKAHORI *et al.*, 2015; PENG *et al.*, 2011; VELD *et al.*, 2016). Os tecidos são delimitados com o auxílio de programas específicos capazes de demarcar tais compartimentos (TSAI, 2012). As medições, realizadas usando a área transversal do tecido (cm²), incluem medidas do tecido adiposo visceral, tecido adiposo subcutâneo (TASC), área total do músculo psoas e ME (MALIETZIS *et al.*, 2015).

Valores de referência descritos por Mitsiopoulos *et al.* (1998) têm sido utilizados para identificação e quantificação do ME e do tecido adiposo, a saber: músculo esquelético total: -29 a 150 HU; TASC e TAIM: -190 a -30 HU; e tecido adiposo visceral: -50 to -150 HU (MITSIOPOULOS *et al.*, 1998).

Já no que diz respeito à avaliação da mioesteatose, a biópsia do tecido muscular é o método padrão ouro. Entretanto, a TC é considerada método confiável para avaliar os depósitos de gordura do ME, permitindo a avaliação da qualidade do ME por uma medida radiológica da densidade muscular (AUBREY *et al.*, 2014; MILJKOVIC; ZMUDA, 2010). Como a radiodensidade muscular é inversamente proporcional à quantidade de lipídios contidos nos depósitos extracelular e intracelular, a baixa radiodensidade reflete indiretamente a infiltração muscular de gordura, que pode ser estimada pela atenuação das unidades HU do ME na TC (GOODPASTER *et al.*, 2000).

Até o momento, não há consenso na literatura sobre o melhor ponto de corte para a avaliação da mioesteatose. No entanto, o intervalo de -29 a +29 HU é sugerido para identificação do ME com baixa radiodensidade muscular (AUBREY *et al.*, 2014). Alterações na qualidade do ME foram descritas em pacientes com câncer, porém os estudos utilizam comparações de média de radiodensidade muscular para a avaliação da mioesteatose, em detrimento da determinação da área de ME de baixa ou alta radiodensidade (ANTOUN *et al.*, 2013; KAZEMI-BAJESTANI; MAZURAK; BARACOS, 2016; RUTTEN *et al.*, 2016).

Recentemente, De Paula *et al.* (2017) propuseram nova metodologia para caracterização da qualidade muscular por TC em estudo retrospectivo com 250 mulheres com câncer de ovário e endométrio, calculando-se a área de ME com pouca ou muita infiltração de gordura, em substituição à média de radiodensidade muscular. A qualidade do ME foi classificada em duas formas: a área do ME na faixa de -29 a +29 HU foi denominada índice de músculo esquelético de baixa radiodensidade (IMEBR, cm²/m²) e a área na faixa +30 a +150 HU, denominada índice de músculo esquelético de alta radiodensidade (IMEAR, cm²/m²), representando a área do músculo com baixa e alta atenuação, respectivamente (DE PAULA *et al.*, 2017).

Os estudos desenvolvidos até o momento pelo nosso grupo de pesquisa mostraram que indivíduos com maior proporção de IMEAR apresentam melhores desfechos, mesmo na

presença de miopenia, indicando potencial preditor superior à quantidade total de ME (DE PAULA *et al.*, 2017; DE PAULA; RODRIGUES; CHAVES, 2018). A referida metodologia ainda não foi avaliada como fator preditor do desfecho toxicidade à quimioterapia.

1.4 Impacto da composição corporal na toxicidade à quimioterapia

Diferenças interpessoais na expressão de proteínas alvo, metabolismo e excreção de drogas são oriundas de fatores ambientais, fisiológicos e genéticos e podem influenciar na ocorrência de toxicidade à quimioterapia. A composição corporal também contribui para esta variação interpessoal de toxicidade, especificamente as quantidades de ME e tecido adiposo. Estes compartimentos estão relacionados às propriedades farmacocinéticas de um fármaco, pois aquelas que são hidrofílicas ou lipofílicas, se distribuem no tecido muscular ou adiposo, respectivamente (PRADO *et al.*, 2007).

Achados sugerem que o ME desempenha um papel crucial na resposta à quimioterapia e na prevenção de suas toxicidades associadas, bem como na sobrevida dos pacientes com câncer, devendo ser considerada na avaliação nutricional (PIN; COUCH; BONETTO, 2018). O objetivo principal do cálculo de dose dos quimioterápicos é encontrar um equilíbrio entre a eficácia ótima e a toxicidade baixa ou tolerável (PURCELL *et al.*, 2016).

Apesar das evidências crescentes de que a MLG afeta a tolerância à quimioterapia, as doses dos medicamentos antineoplásicos ainda são atualmente determinadas pela ASC, que não leva em consideração o ME do indivíduo (MORGAN; BRAY, 1994; SAWYER; RATAIN, 2001). Ademais, o ajuste da dose de quimioterapia pela ASC pode não reduzir a toxicidade (MILLER, 2002; MORGAN; BRAY, 1994) e não promover as mesmas concentrações da droga no plasma em pacientes eutróficos e obesos (BARPE; ROSA; FROEHLICH, 2010).

Estudo realizado com 2115 pacientes com tumores sólidos do trato respiratório e gastrointestinal apontou que as variações individuais da MLG poderiam mudar em até três vezes o volume de distribuição do medicamento quimioterápico por unidade de área corporal (PRADO *et al.*, 2008). Além disso, baixa albumina sérica tem sido associada ao aumento na toxicidade da quimioterapia, pois altera o perfil de distribuição dos medicamentos antineoplásicos (FREYER; TEW; MOORE, 2013).

Hipotetiza-se que, em pacientes com obesidade sarcopênica, a ASC elevada conduza a uma dose absoluta mais alta de quimioterapia, que pode ser distribuída, metabolizada e depurada por uma MLG muito reduzida, resultando em maior incidência de toxicidade (PRADO *et al.*, 2008). Neste contexto, pacientes com baixa MLG podem, portanto, receber

doses excessivas de quimioterapia, levando ao aumento da toxicidade, haja vista que a maioria dos quimioterápicos são distribuídos principalmente no compartimento muscular esquelético (BARRET *et al.*, 2014; PRADO *et al.*, 2008).

O uso potencial da composição corporal para individualizar o tratamento quimioterápico é particularmente importante para pacientes com câncer ginecológico, uma vez que as mulheres apresentam menor quantidade de MLG em relação ao tamanho corporal, quando comparada aos homens (PURCELL *et al.*, 2016).

Estudos em pacientes com hepatocarcinoma, câncer renal, de mama e cólon têm demonstrado que a miopenia está relacionada à maior incidência de toxicidade à quimioterapia, podendo atingir 50% da população, com conseqüente redução de dose, atraso ou interrupção do tratamento (ANTOUN *et al.*, 2010; MIR *et al.*, 2012; PRADO *et al.*, 2007, 2009). Diversos estudos envolvendo pacientes com diferentes tipos de câncer também mostraram que a baixa muscularidade, avaliada pelo IME, resultou em maior toxicidade à quimioterapia (KAZEMI-BAJESTANI; MAZURAK; BARACOS, 2016) e interrupção do tratamento em pacientes com câncer de colo uterino (AREDES; GARCEZ; CHAVES, 2018).

Jung *et al.* (2015) avaliaram 229 indivíduos com câncer de colón e estadiamento avançado, em quimioterapia adjuvante (oxaliplatina, 5-fluorouracil e leucovorin), e verificaram uma associação significativa entre a diminuição do ME com o aumento do risco de TDL e mortalidade nessa população. A quantidade de dose recebida do quimioterápico não diferiu entre os pacientes com ou sem diminuição de ME, o que pode explicar a variabilidade na composição corporal entre os pacientes e o risco de toxicidade (JUNG *et al.*, 2015).

Mormente, não somente a quantidade, mas a qualidade do tecido muscular, representada pela sua radiodensidade, foi recentemente associada com a frequência de hospitalizações por intercorrência do tratamento quimioterápico e sugere-se estar associada a outros desfechos relacionados ao tratamento, como toxicidade \geq grau 3, atraso e interrupção permanente (SHACHAR *et al.*, 2017).

Estudos que associem a composição corporal com os efeitos tóxicos da quimioterapia em pacientes com câncer de ovário são escassos na literatura. Além do número reduzido, os autores que estudaram esta população, avaliaram pacientes com câncer recidivado e utilizaram o IMC como parâmetro de análise. Foi observado que o menor IMC está associado à toxicidade à quimioterapia, interrupção precoce do tratamento e toxicidade não-hematológica em pacientes tratadas com diferentes protocolos (GRABOWSKI *et al.*, 2018).

Consoante ao estudo anterior, em pesquisa realizada também com pacientes com câncer de ovário recidivado tratados com doxorubicina lipossomal peguilada e trabectedina, a toxicidade foi mais prevalente em pacientes com sobrepeso e obesidade (IMC \geq 25 kg/m²) e

menor MG (PRADO *et al.*, 2014a). Não somente o tecido muscular, mas também o tecido adiposo tem sido considerado fator prognóstico de toxicidade em pacientes com câncer, tornando a composição corporal superior a outras medidas, como o peso corporal, na predição de dose de quimioterapia (PRADO *et al.*, 2008, 2009).

O excesso de gordura corporal tem sido associado à maior toxicidade à quimioterapia (PALMELA *et al.*, 2017). Nos pacientes obesos, devido à maior quantidade deste tecido, os fármacos lipofílicos podem apresentar maior volume de distribuição, acumulando-se e, conseqüentemente, promovendo maior risco de eventos adversos (HOROWITZ; WRIGHT, 2015; PRADO, 2013a).

O limite de tolerância e a sobredosagem dos protocolos de quimioterapia representam um desafio importante na população oncológica. Desde que a TC começou a ser empregada para determinação da composição corporal, diversos estudos se destinaram a avaliar o impacto da mesma na tolerância ao tratamento quimioterápico (GÉRARD *et al.*, 2016).

Entretanto, divergências metodológicas podem ser identificadas nos estudos com pacientes com câncer. Dentre elas, destaca-se a análise concomitante de diversos esquemas quimioterápicos que, embora possuam um mecanismo de ação similar, têm diferentes farmacocinéticas e perfis de toxicidade (SHACHAR *et al.*, 2017). Adicionalmente à variabilidade de protocolos quimioterápicos, a inclusão de pacientes com diferentes tipos de câncer prejudica a homogeneidade dos resultados (COUSIN *et al.*, 2013).

Outros fatores incluem a ausência de ajustes para as concentrações séricas de albumina, a presença de comorbidades e idade avançada, além do uso de medicamentos de suporte ou de uso contínuo, haja vista que esses fatores podem contribuir para o aumento ou redução da incidência de toxicidade (SJØBLOM *et al.*, 2015; SRDIC *et al.*, 2016; YOSHIKAWA *et al.*, 2017).

O efeito tóxico da terapia tem sido avaliado pela maioria dos estudos como TDL, a qual possui definições diferenciadas. A maioria dos autores inclui 2 ou 3 critérios como variáveis que compõem a TDL: redução de dose, atraso e descontinuação do tratamento (ANTOUN *et al.*, 2010; HUILLARD *et al.*, 2013; MASSICOTTE *et al.*, 2013; MIR *et al.*, 2012; TAN *et al.*, 2015; WENDRICH *et al.*, 2017). Outros estudos englobam, ainda, a presença de toxicidade severa (grau 3 ou 4) e hospitalização como critérios de definição (CUSHEN *et al.*, 2017; SHACHAR *et al.*, 2017).

Por fim, na literatura, ainda são escassos os estudos que avaliem a associação entre o PS pré-tratamento e a toxicidade à quimioterapia em pacientes com câncer e aqueles que avaliem possíveis reduções de dose ou monoterapia devido a comorbidades associadas ou PS reduzido, no início do tratamento (PRADO *et al.*, 2009; SJØBLOM *et al.*, 2015).

2. JUSTIFICATIVA

Alterações no estado nutricional são comuns em pacientes com câncer de ovário, sobretudo naquelas com estadiamento avançado da doença, ocasionando consequências adversas, como maior toxicidade ao tratamento quimioterápico ou mesmo a sua suspensão. Além disso, o próprio tratamento pode agravar alterações pré-existentes do estado nutricional. Portanto, o conhecimento destas alterações pode propiciar a adequação da intervenção nutricional necessária e, consequentemente, minimizar os efeitos negativos da terapia antineoplásica instituída.

Até o momento, são exíguos os estudos que avaliam a relação entre a miopenia e os efeitos tóxicos da quimioterapia com carboplatina e paclitaxel em pacientes com câncer de ovário, e não existem estudos, neste mesmo contexto, que considerem outros parâmetros de composição corporal nesta população, como o tecido adiposo e a qualidade do tecido muscular. Dentre os estudos que avaliam a relação entre a composição corporal e a toxicidade à quimioterapia, a grande maioria se atem ao tecido muscular, sendo escassos aqueles que analisam a interação entre o tecido adiposo na predição deste desfecho.

Adicionalmente, nenhum estudo realizou ajuste estatístico para a presença de interação medicamentosa moderada ou grave ou uso de medicamentos de suporte por mulheres com câncer de ovário submetidas ao tratamento quimioterápico. O presente trabalho pretende contribuir para a geração de informações científicas para a população com câncer de ovário atendida em uma unidade de referência no tratamento de câncer no Brasil, contemplando aspectos ainda não considerados em estudos anteriores.

E, além disto, permitirá subsidiar cientificamente o melhor manejo do tratamento quimioterápico das mulheres com câncer de ovário, visando à atenuação dos desfechos relacionados à terapia.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a associação entre os parâmetros de composição corporal e a toxicidade à quimioterapia com carboplatina e paclitaxel em mulheres com adenocarcinoma de ovário.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever os parâmetros de composição corporal (muscular e adiposo) pré-quimioterapia;
- Descrever a incidência dos desfechos: toxicidade \geq grau 3 e manejo terapêutico por toxicidade farmacológica;
- Associar os parâmetros de composição corporal com os desfechos relacionados à quimioterapia (toxicidade \geq grau 3 e manejo terapêutico por toxicidade farmacológica);
- Associar as interações medicamentosas e as características clínico-patológicas com os desfechos toxicidade \geq grau 3 e manejo terapêutico por toxicidade farmacológica;
- Determinar quais parâmetros de composição corporal são preditores de toxicidade \geq grau 3 e manejo terapêutico por toxicidade farmacológica.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo e casuística

Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva, para o qual foram elegíveis todas as mulheres com diagnóstico de câncer de ovário epitelial do tipo adenocarcinoma, entre 01 de janeiro de 2008 e 31 de dezembro de 2017, no Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). As pacientes deveriam possuir, ainda, confirmação diagnóstica por laudo histopatológico (LHP), um exame de TC de 45 dias antes a 15 dias após o primeiro ciclo de quimioterapia e terem sido tratadas, como primeira linha de tratamento, com o protocolo de quimioterapia institucional padrão para adenocarcinoma de ovário, com carboplatina e paclitaxel, entre 01 de janeiro de 2008 e 31 de dezembro de 2017.

Foram excluídas as mulheres com diagnóstico de tumor sincrônico, as que receberam o tratamento em outra instituição, e aquelas com imagens de TC de baixa qualidade. O fluxograma de seleção das pacientes para o estudo está descrito na Figura 4.1.

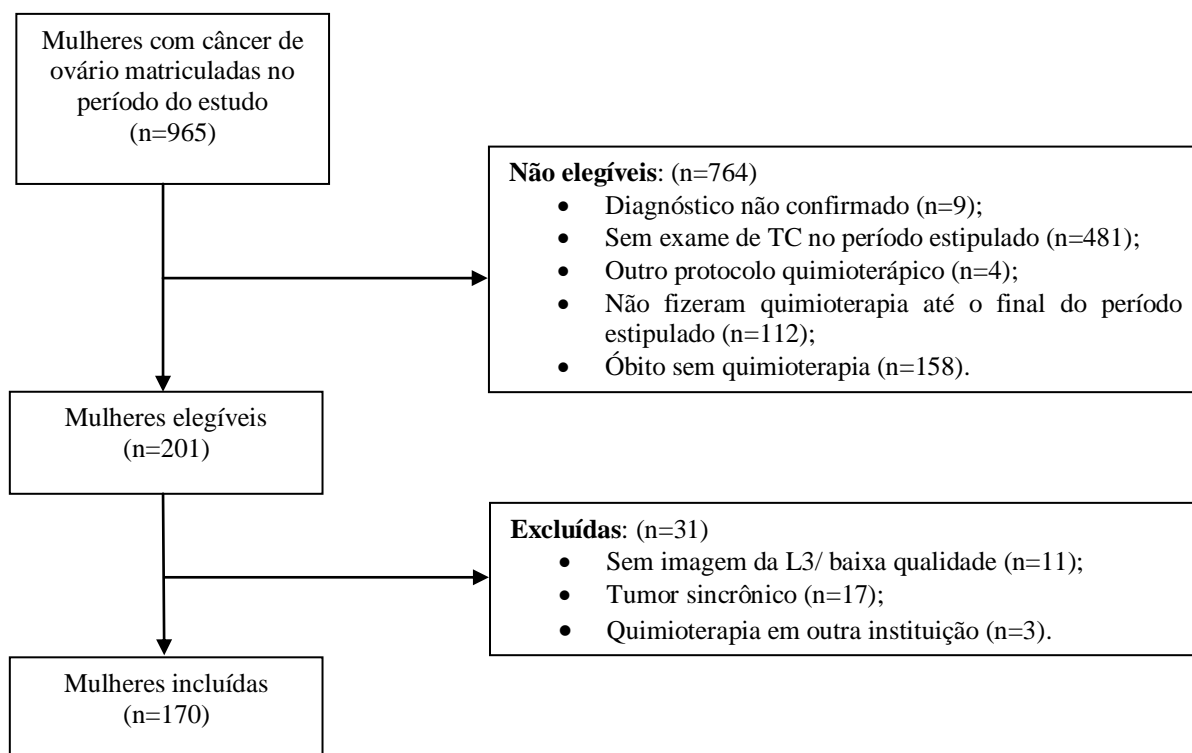


Figura 4.1 - Fluxograma de seleção das pacientes do estudo.

L3 – terceira vértebra lombar; TC – tomografia computadorizada.

4.2 Coleta de dados

4.2.1 Confirmação diagnóstica, dados sócio-demográficos e clínico-patológicos

A confirmação diagnóstica de adenocarcinoma de ovário foi extraída do sistema eletrônico da Instituição e se deu através de LHP após procedimento cirúrgico, citologia oncológica do líquido ascítico ou lavado peritoneal. O estadiamento foi realizado com base nos critérios da FIGO para cânceres ginecológicos, segundo a versão vigente (BENEDET *et al.*, 2000; PRAT, 2014; HEINTZ *et al.*, 2006).

Foram coletados dados sócio-demográficos (idade, estado civil, grupo étnico, nível educacional e ocupação), dados clínico-patológicos (subtipo histológico, estadiamento tumoral, grau de diferenciação tumoral, grupos histológicos tipo I ou II), presença de comorbidades, que foram classificadas segundo o índice de comorbidade de Charlson, (CHARLSON *et al.*, 1987) e o *performance status (PS)*, avaliado segundo o *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)* (OKEN *et al.*, 1982). O grau de diferenciação tumoral e o subtipo histológico foram utilizados para a classificação em câncer de ovário tipo I ou tipo II, segundo os critérios definidos por Shih e Kurman (2004) (Quadro 4.1).

Quadro 4.1 – Descrição e fonte das variáveis sócio-demográficas e clínico-patológicas. *(continua)*

Variáveis	Descrição	Fonte
<i>Dados sócio-demográficos</i>		
Idade	Idade apresentada no dia da realização do primeiro ciclo de quimioterapia.	Relato profissional em prontuário físico
Estado civil	Solteira, casada, divorciada ou viúva. Mulheres em união consensual foram consideradas casadas.	
Grupo étnico	Branca, parda ou negra.	
Nível educacional	Analfabeta, ensino fundamental, ensino médio, ensino superior: completos ou incompletos.	
Ocupação	Do lar (mulheres desempregadas, sem remuneração, dedicadas exclusivamente aos cuidados do lar), em atividade (mulheres que mantiveram suas atividades e o vínculo empregatício, remuneradas), aposentada (afastamento remunerado), desempregada (sem remuneração).	
<i>Performance status</i>	PS 0: completamente ativa, capaz de realizar todas as suas atividades sem restrição; PS 1: restrição a atividades físicas rigorosas, é capaz de trabalhos leves e de natureza sedentária; PS 2: capaz de realizar todos os auto-cuidados, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho; em pé aproximadamente 50% das horas em que o paciente está	Relato profissional em prontuário físico

(conclusão)

Variáveis	Descrição	Fonte
	acordada; PS 3: capaz de realizar somente auto-cuidados limitados, confinada ao leito ou cadeira mais de 50% das horas em que está acordada; PS 4: completamente incapaz de realizar auto-cuidados básico, totalmente confinada ao leito ou à cadeira.	
Comorbidades	Referidas pelas pacientes em anamnese realizada por profissional médico e classificadas segundo o ICC: 1 ponto – infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, doença vascular periférica, demência, doença cerebrovascular, doença pulmonar crônica, doença do tecido conjuntivo, úlcera, doença crônica do fígado e diabetes; 2 pontos – hemiplegia, doença renal severa ou moderada, diabetes com complicação, qualquer tumor, leucemia, linfoma; 3 pontos – doença hepática severa ou moderada; 6 pontos – tumor maligno metastático, SIDA.	Relato profissional em prontuário físico
<i>Dados clínico-patológicos</i>		
Subtipo histológico	Seroso, endometriode, mucinoso, células claras ou misto. Pelo LHP após procedimento cirúrgico, citologia oncótica do líquido ascítico ou lavado peritoneal.	Sistema eletrônico
Estadiamento tumoral	Estágio I, II III, ou IV.	Relato profissional em prontuário físico
Grau de diferenciação tumoral	Grau I, II ou III. Pelo LHP após procedimento cirúrgico, citologia oncótica do líquido ascítico ou lavado peritoneal.	Sistema eletrônico
Grupo histológico	Definidos segundo o estadiamento tumoral e o grau de diferenciação tumoral. Tipo I: endometriode de baixo grau (grau 1 e 2), seroso de baixo grau (grau 1), carcinoma de células claras e mucinoso); Tipo II: seroso de alto grau (grau 2 ou 3), endometriode de alto grau (grau 3), e tumores indiferenciados.	Classificado pela pesquisadora

ICC – índice de comorbidade de Charlson; LHP – laudo histopatológico; SIDA – síndrome da imunodeficiência adquirida.

4.2.2 Tratamento quimioterápico e toxicidade

Dados sobre o tratamento quimioterápico relatado pelo oncologista foram extraídos do prontuário físico, como data da primeira e da última quimioterapia, número de ciclos realizados na primeira linha, curva AUC e dose de paclitaxel. O esquema padrão adotado pelo Serviço de Oncologia Clínica do INCA para o câncer de ovário se baseia na infusão IV no

primeiro dia (D1) dos medicamentos pré-quimioterapia (dexametasona: 20mg; ondansetrona: 8mg; difenidramina: 50mg; e ranitidina: 50mg) e infusão IV de carboplatina, curva AUC 4 a 6, e paclitaxel a 175 mg/m² também no D1, repetidamente a cada 21 dias, por 6 ciclos (BRASIL, 2011). Variações do número de ciclos, intervalo de administração, curva AUC e dose de paclitaxel ocorreram em decorrência da necessidade de ajuste à condição clínica das pacientes.

4.2.2.1 Avaliação da toxicidade à quimioterapia e manejo terapêutico

Dados sobre toxicidade à quimioterapia foram registrados a partir do primeiro ciclo e após a realização de cada ciclo, até 15 dias após o último ciclo. Foram coletadas variáveis, como: atraso do tratamento, redução de dose (temporária ou permanente), suspensão de algum dos quimioterápicos administrados e/ou descontinuação permanente devido à toxicidade. E, considerando a divergência de terminologia estabelecida na literatura, os efeitos provocados pela toxicidade à quimioterapia que levaram a algum destes desfechos mencionados, foram denominados manejo terapêutico por toxicidade farmacológica (MTTF), para fins deste estudo (Quadro 4.2).

Os eventos adversos registrados em prontuário físico, foram: hipoacusia, náuseas, vômitos, parestesia, fadiga, astenia, artralgia/mialgia, constipação, diarreia, mucosite, disgeusia, hiporexia, e xerostomia. Os exames laboratoriais foram coletados em prontuário eletrônico, considerando o período de 15 dias antes ao primeiro ciclo a 15 dias após o último ciclo, para a avaliação das seguintes toxicidades: hematológica (hemoglobina, leucócitos, plaquetas e neutrófilos), hepática e renal. Foi avaliado, também, se as pacientes apresentaram toxicidade \geq grau 2 ou \geq grau 3 para todos os eventos adversos coletados (Quadro 4.2).

A avaliação da toxicidade ao tratamento quimioterápico pelos oncologistas foi realizada de acordo com os Critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos (*Common Toxicity Criteria for adverse events* – CTCAE/NCI), segundo a versão vigente no respectivo ano do tratamento (NIH, 2006 2009, 2017).

As toxicidades hematológicas, hepática e renal foram classificadas segundo a versão 5.0, mais atualizada (NIH, 2017). Neste material, os eventos adversos são classificados de maneira crescente, de acordo com a gravidade, variando de grau 0 (ausência do sintoma) a 5 (em casos de óbito), dependendo do evento adverso.

Foram registradas, ainda, informações para fins de ajuste estatístico, como: monoterapia e redução de dose no primeiro ciclo.

Quadro 4.2 – Descrição e fonte das variáveis relacionadas ao tratamento quimioterápico. (continua)

Variáveis	Descrição	Fonte
<i>Dados do tratamento quimioterápico</i>		
Data da primeira quimioterapia	Data de realização do primeiro ciclo de quimioterapia com carboplatina a paclitaxel.	Relato em prontuário físico
Data da última quimioterapia	Data de realização do último ciclo de quimioterapia com carboplatina a paclitaxel.	
Número de ciclos	Quantidade de ciclos realizados na primeira linha de tratamento com carboplatina a paclitaxel.	
Curva AUC de carboplatina	Curva AUC de carboplatina prescrita em cada ciclo de quimioterapia.	
Dose de paclitaxel	Quantidade, em mg/kg, de paclitaxel administrado em cada ciclo de quimioterapia.	
<i>Dados sobre a toxicidade à quimioterapia</i>		
Atraso do tratamento	Adiamento de pelo menos 7 dias, associado ao relato médico em prontuário com o motivo do atraso (toxicidade).	Relato do oncologista em prontuário físico
Redução de dose	Administração temporária ou permanente de uma dose menor de carboplatina do que a curva AUC alvo no início do tratamento ou redução de 20% de paclitaxel em relação à dose inicial.	
Descontinuação do tratamento	Interrupção permanente do tratamento com carboplatina e paclitaxel devido à toxicidade.	
Monoterapia	Suspensão de algum dos quimioterápicos administrados devido à toxicidade.	
Manejo terapêutico por toxicidade farmacológica	Ocorrência de atraso do tratamento, redução de dose, monoterapia e/ou descontinuação permanente devido à toxicidade.	Classificação pela pesquisadora, mediante relatos do oncologista em prontuário físico.
Toxicidade \geq grau 3	Pelo menos um dos seguintes eventos adversos com toxicidade \geq grau 3: hipoacusia, náuseas, vômitos, parestesia, fadiga, astenia, artralgia/mialgia, constipação, diarreia, mucosite, disgeusia, hiporexia, xerostomia, anemia (hemoglobina), leucopenia (leucócitos), neutropenia (neutrófilos), trombocitopenia (plaquetas), toxicidade renal (creatinina) e toxicidade hepática (TGO, TGP, bilirrubinas totais e fosfatase alcalina).	Relato de toxicidade por profissional médico, enfermeiro ou nutricionista em prontuário físico; toxicidades hematológicas, hepática e renal no sistema eletrônico.

(conclusão)

Variáveis	Descrição	Fonte
<i>Ajuste estatístico</i>		
Monoterapia C1	Se as pacientes iniciaram o tratamento com suspensão de algum dos quimioterápicos do protocolo, no primeiro ciclo.	Relato do oncologista em prontuário físico.
Redução de dose C1	Se as pacientes iniciaram o tratamento com dose reduzida de algum dos quimioterápicos do protocolo, no primeiro ciclo.	

AUC –Area under the curve; C1 – Primeiro ciclo de quimioterapia; kg – kilograma; mg – miligrama; TGO – Transaminase glutâmico-oxalacética; TGP – Transaminase glutâmico-pirúvica.

4.2.2.2 Coleta de dados farmacológicos e avaliação de interação medicamentosa

Os dados farmacoterapêuticos foram coletados utilizando-se o sistema eletrônico da Instituição (INTRANET e ABSOLUT[®]), sendo considerado o nome dos medicamentos utilizados durante o tratamento de quimioterapia e uso de medicamentos que interagem farmacologicamente com o protocolo de carboplatina e paclitaxel.

A busca inicial se deu pelo acesso à primeira receita médica anterior ao primeiro ciclo, estendendo-se até a receita anterior ao último ciclo de carbotaxol. Cada receita possuía um número de identificação único. Em seguida, analisando cada número de receita pelo sistema ABSOLUT[®], pôde-se obter os nomes dos medicamentos de uso contínuo e de uso emergencial que foram dispensados pela farmácia ambulatorial do hospital durante o tratamento quimioterápico.

Por fim, para identificar se algum medicamento utilizado apresentava interação com o protocolo estudado, foi utilizada a base de dados Micromedex[®]. Foram coletados todos os medicamentos que apresentassem interação moderada e/ou grave com os quimioterápicos carboplatina e paclitaxel e os demais medicamentos do protocolo (ondansetrona, dexametasona, difenidramina e ranitidina).

As interações deveriam apresentar, comprovadamente, documentação classificada como “excelente”, ou seja, estudos controlados que estabeleceram de modo claro a existência da interação, ou “boa”, cuja documentação sugere com veemência a existência da interação, mas faltam estudos controlados realizados de modo adequado. Documentações com nível de evidência “razoável” ou “desconhecido” não foram consideradas.

Na análise foram considerados apenas os medicamentos que eram padronizados na Instituição e que foram efetivamente dispensados (Quadro 4.1). Pacientes que receberam pelo menos um medicamento potencialmente interativo foram consideradas como expostas à interação medicamentosa.

Quadro 4.3 – Medicamentos do protocolo de quimioterapia com potencial interação medicamentosa moderada e/ou grave com os medicamentos de suporte dispensados no INCA/II durante o tratamento das pacientes.

Medicamentos	Interação moderada	Interação grave
Carboplatina	-	Varfarina Fenitoína
Paclitaxel	Fenitoína	-
Dexametasona	Fenitoína, ácido acetilsalicílico, corticosteroides (hidrocortisona e prednisona) e varfarina	-
Ondansetrona	-	-
Ranitidina	Varfarina	-
Difenidramina	-	-

FONTE: Sistema eletrônico Intranet e Absolut[®]/INCA (2017); Base de dados Micromedex[®] (2017).

4.2.3 Composição corporal por tomografia computadorizada

Para avaliação da composição corporal, foram utilizadas as imagens de TC disponíveis no *Picture Archiving and Communication System* (PACS) do INCA. Para cada paciente, foi selecionada uma imagem na altura da L3. A duração média desde o dia em que as imagens de TC foram obtidas foi de 22,6 ($\pm 14,24$) dias até o dia da quimioterapia primária e 10,24 ($\pm 5,74$) dias após a quimioterapia.

As imagens selecionadas foram analisadas com o auxílio do *software* SliceOmatic versão 5.0 (Tomovision, Canada), que permite a demarcação específica dos tecidos, expressa em HU. Todas as imagens foram avaliadas por um mesmo observador treinado e conferidas por um segundo observador, ambos sem conhecimento sobre as informações das pacientes avaliadas.

Para identificação e quantificação do ME e do tecido adiposo, foram utilizados os valores de referência descritos na literatura por Mitsiopoulos *et al.* (1998):

Músculo esquelético: -29 a 150 HU

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

Considerou-se, para cômputo do músculo esquelético total, a região do músculo psoas, para-espinais, quadrado lombar, abdominal transverso, oblíquo interno e externo e o reto abdominal. As áreas transversais foram calculadas automaticamente pela soma dos pixels dos tecidos, multiplicando o resultado pela área de superfície tecidual.

A área do corte transversal representativa do ME (-29 a 150 HU), após normalização pelo quadrado da estatura, foi denominada índice de músculo esquelético (IME, cm^2/m^2) e

utilizada para classificação da miopenia a partir do ponto de corte estabelecido para mulheres: $IME \leq 38,9 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (MOURTZAKIS *et al.*, 2008) (Figura 4.2).

A qualidade do ME foi determinada utilizando o método proposto por De Paula *et al.* (2017). Este método divide a faixa de radiodensidade total do músculo esquelético em duas sub-faixas: a área do músculo esquelético na faixa de -29 a +29 HU foi denominada IMEBR (cm^2/m^2), representando a área com elevada infiltração de gordura no tecido muscular – mioesteatose; e a área na faixa de +30 a +150 HU foi denominada IMEAR (cm^2/m^2), representando a área do corte transversal sem infiltração de gordura (Figura 4.2 e 4.3). No presente trabalho, foram consideradas nas análises apenas a sub-faixa que caracteriza o ME de alta radiodensidade, o IMEAR.

Ainda para a avaliação da qualidade do ME, a atenuação muscular foi obtida pelo programa de análise da TC, a partir da média dos *pixels* referente ao ME total na faixa compreendida entre -29 a 150 HU, assumindo que uma média da atenuação muscular (MAM) baixa e alta representam o ME com alta e baixa concentração de gordura, respectivamente.

Visando à avaliação do compartimento adiposo, a área do corte transversal representativa deste tecido (-190 a -30 HU), após normalização pelo quadrado da estatura, originou o índice de tecido adiposo subcutâneo (ITASC, cm^2/m^2) e o índice de tecido adiposo intramuscular (ITAIM, cm^2/m^2) (Figura 4.2).

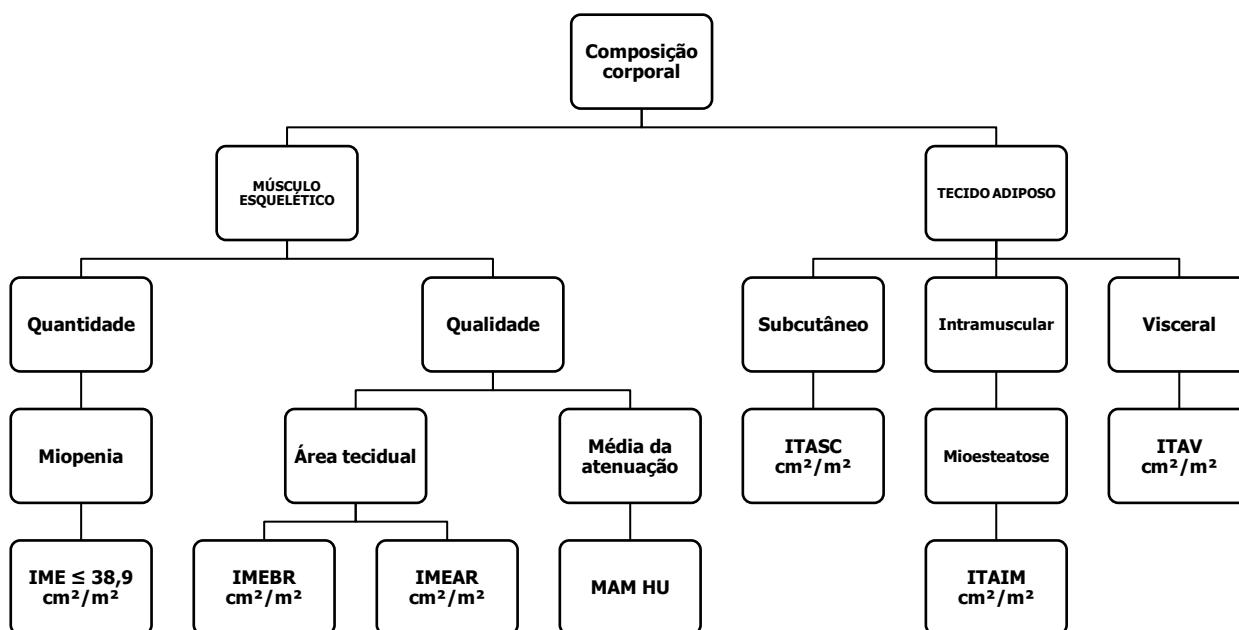


Figura 4.2 – Esquema representativo de índices utilizados para avaliação quantitativa e qualitativa da composição corporal.

IME – índice de músculo esquelético; IMEBR – índice de músculo esquelético de baixa radiodensidade; IMEAR – índice de músculo esquelético de alta radiodensidade; ITAIM – índice de tecido adiposo intramuscular; ITASC – índice de tecido adiposo subcutâneo; ITAV – índice de tecido adiposo visceral; MAM – média da atenuação muscular.

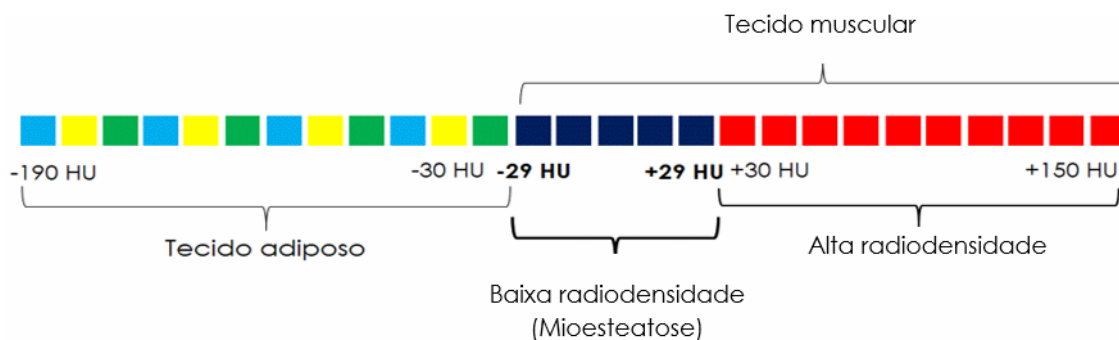


Figura 4.3 – Descrição dos parâmetros de composição corporal avaliados por tomografia computadorizada.

FONTE: De Paula *et al.* (2017)

Dada a falta de ponto de corte estabelecido na literatura para as demais variáveis de análise da composição corporal (MAM, IMEAR, ITASC e ITAIM), os dados foram apresentados de acordo com sua distribuição percentilar, tendo sido o ponto de corte utilizado para comparação entre grupos o percentil 75.

4.3 Aspectos éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (CEP/INCA) sob o número 466.070/2013.

4.4 Armazenamento e análise dos dados

Os dados coletados foram tabulados e analisados no programa estatístico *Statistical Package for Social Sciences*, versão 22.0, SPSS (Chicago-EUA).

A aderência à curva normal foi testada visando à avaliação da simetria da curva de distribuição das variáveis. Identificou-se distribuição normal, através do teste de Kolmogorov-Smirnov, para todas as variáveis numéricas do estudo, exceto para a gordura intramuscular.

Foram calculadas as medidas de tendência central e de dispersão para as variáveis contínuas e proporções para as variáveis categóricas. As associações entre as variáveis categóricas foram analisadas pelo teste qui-quadrado (χ^2) ou pelo teste exato de Fisher.

Análises de regressão logística múltipla foram realizadas para identificar possíveis fatores que contribuem para os desfechos avaliados (toxicidade \geq grau 3 e MTTF), os quais foram utilizados como variável dependente nos modelos. As variáveis clínicas que compuseram a análise multivariada foram selecionadas de acordo com sua significância da

análise univariada, quando $p < 0,20$, e segundo sua relevância clínica.

As variáveis independentes incluídas nos modelos finais, para o desfecho toxicidade \geq grau 3, foram: idade ≥ 65 anos (*vs* < 65 anos), $PS \geq 2$ (*vs* $PS < 2$), ICC ≥ 3 pontos (*vs* ICC < 3 pontos), número de ciclos de quimioterapia realizados (variável contínua), redução de dose no primeiro ciclo (*vs* não), monoterapia no primeiro ciclo (*vs* não), interação medicamentosa moderada/grave (*vs* não), prescrição de antieméticos (*vs* não), IME $< 38,9$ (cm^2/m^2) (*vs* $\geq 38,9$ (cm^2/m^2)), IMEAR $< p75$ (*vs* IMEAR $\geq p75$), MAM $< p75$ (*vs* MAM $\geq p75$), ITASC $< p75$ (*vs* ITASC $\geq p75$) e ITAIM $< p75$ (*vs* ITAIM $\geq p75$).

Para o desfecho MTTF, as variáveis independentes, foram: Idade ≥ 65 anos (*vs* < 65 anos), $PS \geq 2$ (*vs* $PS < 2$), ICC ≥ 3 pontos (*vs* ICC < 3 pontos), redução de dose no primeiro ciclo (*vs* não), monoterapia no primeiro ciclo (*vs* não), interação medicamentosa moderada/grave (*vs* não), prescrição de anticoagulantes (*vs* não), IME $< 38,9$ (cm^2/m^2) (*vs* $\geq 38,9$ (cm^2/m^2)), IMEAR $< p75$ (*vs* IMEAR $\geq p75$), MAM $< p75$ (*vs* MAM $\geq p75$), ITASC $< p75$ (*vs* ITASC $\geq p75$) e ITAIM $< p75$ (*vs* ITAIM $\geq p75$).

Os resultados das análises univariada e multivariada estão apresentados como *Odds ratio* (OR), intervalo de confiança (IC) de 95% e p -valor. Para todas as análises, adotou-se o nível de significância de 5%.

5. RESULTADOS

5.1 Características da população no início do estudo

O estudo incluiu 170 mulheres com adenocarcinoma de ovário, em sua maioria adulta (72,9%), com média de idade de 56,8 ($\pm 12,1$) anos. A maior parcela das pacientes era casada, branca e com baixo nível de escolaridade. Apenas 29,5% encontravam-se em atividade no início do tratamento, sendo, a maioria, classificada como “do lar” (54,2%).

Em relação aos dados clínico-patológicos, cerca de 89% das mulheres apresentavam doença avançada (estágio III-IV) antes do início tratamento quimioterápico. O subtipo histológico mais frequente foi o seroso, do tipo II, com grau III de diferenciação tumoral em 80% dos casos. Pouco mais de um terço das mulheres apresentavam $PS \geq 2$ e mais da metade das pacientes apresentava pelo menos 3 pontos, segundo o ICC. As características sócio-demográficas e clínico-patológicas estão descritas na Tabela 5.1. No que concerne aos parâmetros de avaliação da composição corporal, mais de um terço das mulheres apresentou miopenia (36,5%), avaliada pelo IME (Tabela 5.2).

Tabela 5.1 – Características sócio-demográficas e clínico-patológicas de mulheres com adenocarcinoma de ovário antes do tratamento quimioterápico (n=170). (continua)

Variáveis	n (%)
Características sócio-demográficas	
Idade (anos)	
< 65	124 (72,9)
≥ 65	46 (27,1)
Estado civil	
Solteira	46 (27,1)
Casada	72 (42,4)
Viúva	35 (20,6)
Divorciada	17 (10,0)
Grupo étnico	
Branca	98 (57,6)
Parda	54 (31,8)
Negra	18 (10,6)
Ocupação (n=166)	
Do lar	90 (54,2)
Em atividade	49 (29,5)
Aposentada	23 (13,9)
Desempregada	4 (2,4)
Nível educacional	
Analfabeta	5 (2,9)
Ensino fundamental	106 (62,4)
Ensino médio	49 (28,8)
Ensino superior	10 (5,9)

Variáveis	n (%)
<i>(conclusão)</i>	
Características clínico-patológicas	
Subtipo histológico (n=132)	
Seroso	101 (76,5)
Endometrióide	12 (9,1)
Mucinoso	8 (6,1)
Células claras	5 (3,8)
Misto	6 (4,5)
Tipo I ou II^a (n=109)	
Tipo I	19 (17,4)
Tipo II	90 (82,6)
Grau de diferenciação tumoral (n=115)	
Grau I	10 (8,7)
Grau II	13 (11,3)
Grau III	92 (80,0)
Estadiamento tumoral (n=152)	
Estágio I	7 (4,6)
Estágio II	10 (6,6)
Estágio III	72 (47,4)
Estágio IV	63 (41,4)
PS (n=168)^b	
0	41 (24,4)
1	69 (41,1)
2	39 (23,2)
3	19 (11,3)
ICC (somatório)^c	
2	84 (49,4)
3	64 (37,6)
4	18 (10,6)
5	2 (1,2)
7	1 (0,6)
9	1 (0,6)

ICC – Índice de comorbidade de Charlson; PS – *Performance status*. a – Câncer de ovário tipo I: endometrióide de baixo grau (grau 1 e 2), seroso de baixo grau (grau 1), carcinoma de células claras e mucinoso; tipo II: seroso de alto grau (grau 2 ou 3), endometrióide de alto grau (grau 3), e tumores indiferenciados; b – PS 0: completamente ativa, capaz de realizar todas as suas atividades sem restrição; PS 1: restrição a atividades físicas rigorosas, é capaz de trabalhos leves e de natureza sedentária; PS 2: capaz de realizar todos os auto-cuidados, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho; em pé aproximadamente 50% das horas em que o paciente está acordada; PS 3: capaz de realizar somente auto-cuidados limitados, confinada ao leito ou cadeira mais de 50% das horas em que está acordada; c – Pontuação equivalente às comorbidades apresentadas. 1: artrite reumatóide, asma, bronquite, diabetes *mellitus*, hepatite, hidronefrose, hipertensão arterial sistêmica, insuficiência pulmonar; trombose venosa profunda; 2: insuficiência renal, qualquer tumor; 6: síndrome da imunodeficiência humana adquirida.

Tabela 5.2 – Parâmetros de composição corporal das mulheres com adenocarcinoma de ovário antes do tratamento quimioterápico (n=170).

Variáveis	Resultados
IME (cm²/m²)^a	
< 38,9	62 (36,5)
≥ 38,9	108 (63,5)
IMEAR (cm²/m²)	
Percentil 25	17,9100
Percentil 50	21,7400
Percentil 75	27,4175
MAM (HU)	
Percentil 25	24,7698
Percentil 50	30,3990
Percentil 75	35,0105
ITAIM (cm²/m²)	
Percentil 25	2,5425
Percentil 50	4,1050
Percentil 75	6,9125
ITASC (cm²/m²)	
Percentil 25	39,9225
Percentil 50	61,9450
Percentil 75	91,5250

HU – Hounsfield unit; IME – Índice de músculo esquelético; IMEAR – Índice de músculo esquelético de alta radiodensidade; ITAIM – Índice de tecido adiposo intramuscular; ITASC – Índice de tecido adiposo subcutâneo; MAM – Média da atenuação muscular. a – resultados expressos em n (%).

5.2 Características do tratamento oncológico e toxicidade à quimioterapia

Conforme aponta a Tabela 5.3, aproximadamente três quartos (74,7%) das mulheres realizaram pelo menos 6 ciclos de quimioterapia. Quase 20% das pacientes já iniciaram o tratamento quimioterápico com ajuste de dose e suspensão de algum dos quimioterápicos, enquanto que, durante o tratamento, 14% das mulheres experimentaram redução de dose, principalmente da curva AUC da carboplatina.

O tratamento foi atrasado e interrompido permanentemente por toxicidade em 17% e 14% das pacientes, respectivamente. Aproximadamente 4% das mulheres tiveram seu protocolo alterado com suspensão de um dos quimioterápicos, por toxicidade. Considerando estes aspectos, mais de 38% das mulheres apresentaram MTTF. Ainda como consequência à quimioterapia, mais de 40% da população apresentou alguma toxicidade ≥ grau 3 (Tabela 5.3).

Tabela 5.3 – Características relacionadas ao tratamento quimioterápico das mulheres com adenocarcinoma de ovário (n=170).

Variáveis	n (%)
<i>Características do tratamento</i>	
Número de ciclos	
< 6	43 (25,3)
≥ 6	127 (74,7)
Redução de dose – C1^a	31 (18,2)
Monoterapia – C1^b	31 (18,2)
<i>Intercorrências relacionadas ao tratamento</i>	
Redução de dose^c	24 (14,1)
Redução de carboplatina ^d	19 (11,2)
Redução de paclitaxel ^e	6 (3,5)
Atraso no tratamento^f	28 (16,5)
Monoterapia^g	6 (3,5)
Descontinuação do tratamento^h	24 (14,1)
Grau de toxicidade	
≥ grau 2	139 (81,8)
≥ grau 3	74 (43,5)
MTTFⁱ	65 (38,2)

C1 – Ciclo 1; MTTF: Manejo terapêutico por toxicidade farmacológica.

a – Pacientes que iniciaram o primeiro ciclo com redução de dose de carboplatina e/ou paclitaxel; b – Pacientes que iniciaram o primeiro ciclo com apenas um dos quimioterápicos; c – Redução temporária ou permanente de carboplatina ou paclitaxel; d – Administração de uma dose menor de carboplatina do que a curva AUC alvo no início do tratamento; e – Redução de 20% de paclitaxel em relação à dose inicial; f – Atraso no tratamento com adiamento de pelo menos 7 dias, associado ao relato médico em prontuário com o motivo do atraso (toxicidade); g – Suspensão de algum dos quimioterápicos administrados; h – Descontinuação permanente devido à toxicidade; i – Definida como qualquer toxicidade que resultou no atraso no tratamento, redução de dose, suspensão de algum dos quimioterápicos administrados e/ou descontinuação permanente devido à toxicidade.

Dentre todos os tipos de toxicidades, os eventos adversos relacionados à quimioterapia com maior incidência na população do estudo (n=167), foram: náuseas (69,4%), anemia (61,2%), leucopenia (56,5%), neutropenia (50,0%) e astenia (49,4%). Os eventos adversos menos frequentes foram xerostomia (0,6%), hipoacusia (1,2%), toxicidade renal (2,9%), disgeusia (6,5%) e hiporexia (9,4%). Para eventos com grau de toxicidade ≥ 2 e 3, a neutropenia apresentou maior incidência, seguido por anemia. Para ambos os graus de toxicidade, não houve relatos de xerostomia ou hipoacusia (Tabela 5.4).

No que diz respeito aos medicamentos, antieméticos e corticoides foram dispensados para mais de 90% das pacientes do estudo. Considerando os medicamentos com possíveis interações de acordo com a literatura científica, 4,1% e 2,4% apresentaram possível interação moderada e grave, respectivamente (Tabela 5.5).

Tabela 5.4 – Frequência de eventos adversos em mulheres com adenocarcinoma de ovário tratadas com carboplatina e paclitaxel.

Variáveis	Resultados n (%)		
	Sim (n=167)	≥ grau 2 (n=148)	≥ grau 3 (n=74)
Eventos adversos^a			
Toxicidade gastrointestinal			
Náuseas	118 (69,4)	40 (33,9)	4 (3,4)
Constipação	70 (41,2)	20 (28,6)	2 (2,9)
Vômitos	67 (39,4)	20 (29,9)	4 (6,0)
Diarreia	44 (25,9)	13 (29,5)	4 (9,1)
Mucosite	44 (25,9)	4 (9,1)	1 (2,3)
Hiporexia	16 (9,4)	2 (12,5)	0 (0,0)
Disgeusia	11 (6,5)	3 (27,3)	0 (0,0)
Xerostomia	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Toxicidade neurológica			
Parestesia	67 (39,4)	14 (20,9)	3 (4,5)
Toxicidade hematológica			
Anemia	104 (61,2)	83 (59,7)	21 (15,1)
Leucopenia	96 (56,5)	50 (51,5)	15 (15,5)
Neutropenia	85 (50,0)	76 (89,4)	48 (56,5)
Trombocitopenia	50 (29,4)	11 (22)	3 (6,0)
Toxicidade hepática	53 (31,2)	13 (15,3)	5 (5,9)
Toxicidade renal	5 (2,9)	1 (11,1)	0 (0,0)
Outras toxicidades			
Astenia	84 (49,4)	24 (28,6)	5 (6,0)
Artralgia/mialgia	56 (32,9)	19 (33,9)	1 (1,8)
Fadiga	41 (24,1)	5 (12,2)	2 (4,9)
Hipoacusia	2 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Número de eventos^b			
1 a 5	66 (39,5)	-	-
6 a 10	89 (53,3)	-	-
> 10	12 (7,2)	-	-

a – Eventos adversos classificados segundo os Critérios Comuns de Toxicidade (CTCAE/NCI); b – Diversidade de eventos apresentados durante todo o período de quimioterapia.

Tabela 5.5 – Frequência de dispensação ambulatorial de medicamentos e possíveis interações medicamentosas.

Variáveis	Resultados n (%)
Grupos de medicamentos dispensados	
Antieméticos	167 (98,2)
Corticoides	158 (92,9)
Laxativos	92 (54,1)
Anticoagulantes	39 (22,9)
Antifúngico (nistatina)	38 (22,4)
Constipantes	36 (21,2)
Anti-hipertensivos	33 (19,4)
Antianêmico (sulfato ferroso)	9 (5,3)
Interação medicamentosa^a	
Moderada	7 (4,1)
Grave	4 (2,4)
Moderada/grave	7 (4,1)

a – Interações medicamentosas segundo a base de dados Micromedex®.

5.3 Associação entre os parâmetros de composição corporal e as características do tratamento oncológico e suas intercorrências

Pacientes que conseguiram completar os 6 ciclos de quimioterapia estavam acima do p75 do ITAIM, ou seja, possuíam maior quantidade de gordura intramuscular ($p=0,01$; Tabela 5.6). Os parâmetros de composição corporal como variáveis de exposição para os desfechos relacionados ao manejo terapêutico não se associaram à redução geral de dose, atraso e descontinuação do tratamento. Uma redução específica de carboplatina em pacientes com IMEAR abaixo do p75 foi observada, enquanto que mulheres acima deste percentil não sofreram redução deste quimioterápico, em sua maioria (98%) ($p=0,05$; Tabela 5.6).

A maioria das pacientes que utilizaram monoterapia durante a quimioterapia possuía, significativamente, MAM abaixo do p75, o que caracteriza a presença de ME de mais baixa radiodensidade ($p=0,01$; Tabela 5.6). Quanto à toxicidade igual ou superior ao grau 3, pacientes que desenvolveram este desfecho encontravam-se majoritariamente abaixo do p75 do ITASC e ITAIM ($p=0,00$; Tabela 5.6). Não foi observada nenhuma associação entre as variáveis do tratamento quimioterápico e suas intercorrências nas pacientes com e sem miopenia.

A alta radiodensidade do músculo esquelético, avaliada pelo IMEAR, foi o único parâmetro de composição corporal que apresentou alguma associação com o MTTF, que foi mais incidente em mulheres com IMEAR abaixo do p75, enquanto que 76% daquelas com maior quantidade de músculo esquelético de alta radiodensidade não apresentaram este desfecho ($p=0,03$; Tabela 5.6).

A Tabela 5.7 descreve a associação entre os índices de composição corporal e os eventos adversos de grau ≥ 3 provocados pela quimioterapia. O único parâmetro de avaliação do compartimento muscular que se associou à ocorrência de eventos adversos foi o IMEAR ($p=0,03$; Tabela 5.7), indicando que, das mulheres que apresentaram anemia com grau < 3 , 97% possuíam maior quantidade de IMEAR ($\geq p75$).

Em relação ao compartimento adiposo, o evento adverso que se associou aos dois índices de avaliação de reserva de gordura foi a neutropenia. Pacientes que apresentaram neutropenia \geq grau 3, encontravam-se, em sua maioria (mais de 60%) abaixo do p75 para ambos os índices, ITASC ($p=0,02$) e ITAIM ($p=0,00$; Tabela 5.7). Toxicidades gastrointestinais, neurológica, hepática, entre outras e o número de eventos não se associaram a nenhum dos parâmetros de avaliação da composição corporal.

Tabela 5.6 – Associação entre os índices de composição corporal e as características do tratamento quimioterápico realizado pelas pacientes do estudo.

Variáveis	Miopenia (IME) ^a			MAM ^a			IMEAR ^a			ITASC ^a			ITAIM ^a		
	Sim (n=62)	Não (n=108)	<i>p</i> *	< p75 (n=128)	≥ p75 (n=42)	<i>p</i> *	< p75 (n=128)	≥ p75 (n=42)	<i>p</i> *	< p75 (n=128)	≥ p75 (n=42)	<i>p</i> *	< p75 (n=128)	≥ p75 (n=42)	<i>p</i> *
Características do tratamento															
Número de ciclos															
< 6	18 (29,0)	25 (23,1)	0,46	31 (24,2)	12 (28,6)	0,68	34 (26,6)	9 (21,4)	0,55	34 (26,6)	9 (21,4)	0,55	39 (30,5)	4 (9,5)	0,01
≥ 6	44 (71,0)	83 (76,9)		97 (75,8)	30 (71,4)		94 (73,4)	33 (78,6)		94 (73,4)	33 (78,6)		89 (69,5)	38 (90,5)	
Intercorrências do tratamento															
Redução de dose^b															
Não	53 (85,5)	93 (86,1)	1,00	106 (82,8)	40 (95,2)	0,07	106 (82,8)	40 (95,2)	0,07	110 (85,9)	36 (85,7)	1,00	111 (86,7)	35 (83,3)	0,61
Sim	9 (14,5)	15 (13,9)		22 (17,2)	2 (4,8)		22 (17,2)	2 (4,8)		18 (14,1)	6 (14,3)		17 (13,3)	7 (16,7)	
Redução de carboplatina^c															
Não	56 (90,3)	95 (88,0)	0,80	111 (86,7)	40 (95,2)	0,16	110 (85,9)	41 (97,6)	0,05	113 (88,3)	38 (90,5)	1,00	114 (89,1)	37 (88,1)	1,00
Sim	6 (9,7)	13 (12,0)		17 (13,3)	2 (4,8)		18 (14,1)	1 (2,4)		15 (11,7)	4 (9,5)		14 (10,9)	5 (11,9)	
Redução de paclitaxel^d															
Não	58 (93,5)	106 (98,1)	0,19	122 (95,3)	42 (100,0)	0,34	123 (96,1)	41 (97,6)	1,00	124 (96,9)	40 (95,2)	0,64	125 (97,7)	39 (92,9)	0,16
Sim	4 (6,5)	2 (1,9)		6 (4,7)	0 (0,0)		5 (3,9)	1 (2,4)		4 (3,1)	2 (4,8)		3 (2,3)	3 (7,1)	
Atraso no tratamento^e															
Não	54 (87,1)	88 (81,5)	0,40	105 (82,0)	37 (88,1)	0,47	106 (82,8)	36 (85,7)	0,81	103 (80,5)	39 (92,9)	0,09	105 (82,0)	37 (88,1)	0,47
Sim	8 (12,9)	20 (18,5)		23 (18,0)	5 (11,9)		22 (17,2)	6 (14,3)		25 (19,5)	3 (7,1)		23 (18,0)	5 (11,9)	
Monoterapia^f															
Não	58 (93,6)	106 (98,1)	0,19	99 (77,2)	40 (95,2)	0,01	123 (96,1)	41 (97,6)	1,00	123 (96,1)	41 (97,6)	1,00	123 (96,1)	41 (97,6)	1,00
Sim	4 (6,5)	2 (1,9)		29 (22,7)	2 (4,8)		5 (3,9)	1 (2,4)		5 (3,9)	1 (2,4)		5 (3,9)	1 (2,4)	
Descontinuação^g															
Não	50 (90,6)	96 (88,9)	0,17	110 (85,9)	36 (85,7)	1,00	106 (82,8)	40 (95,2)	0,07	109 (85,2)	37 (88,1)	0,80	106 (82,8)	40 (95,2)	0,07
Sim	12 (19,4)	12 (11,1)		18 (14,1)	6 (14,3)		22 (17,2)	2 (4,8)		19 (14,8)	5 (11,9)		22 (17,2)	2 (4,8)	
Toxicidade ≥ grau 3															
Não	29 (46,8)	67 (62,0)	0,056	26 (61,9)	70 (54,7)	0,475	29 (69,0)	67 (52,3)	0,073	33 (78,6)	63 (49,2)	<0,01	33 (78,6)	63 (49,2)	<0,01
Sim	33 (53,2)	41 (38,0)		16 (38,1)	58 (45,3)		13 (31,0)	61 (47,7)		9 (21,4)	65 (50,8)		9 (21,4)	65 (50,8)	
MTTF^h															
Não	36 (58,1)	69 (63,9)	0,51	74 (57,8)	31 (73,8)	0,07	73 (57,0)	32 (76,2)	0,03	76 (59,4)	29 (69,0)	0,28	75 (58,6)	30 (71,4)	0,15
Sim	26 (41,9)	39 (36,1)		54 (42,2)	11 (26,2)		55 (43,0)	10 (23,8)		52 (40,6)	13 (31,0)		53 (41,4)	12 (28,6)	

IME – índice de músculo esquelético; IMEAR – índice de músculo esquelético de alta radiodensidade; ITAIM – índice de tecido adiposo intramuscular; ITASC – índice de tecido adiposo subcutâneo; MAM – média da atenuação muscular; MTTF – manejo terapêutico por toxicidade farmacológica. a – Miopenia: IME < 38,9 cm²/m²; IMEAR, MAM, ITASC e ITAIM dicotomizados no p75, sendo: IMEAR – 27,4175 cm²/m²; MAM: 35,0105 cm²/m²; ITASC: 91,5250 cm²/m²; e ITAIM: 6,9125 cm²/m²; b – Redução temporária ou permanente de carboplatina ou paclitaxel; c – Administração de dose menor de carboplatina do que a curva AUC alvo no início do tratamento; d – Redução de 20% de paclitaxel em relação à dose inicial; e – Atraso no tratamento com adiamento de pelo menos 7 dias, associado ao relato médico com o motivo do atraso (toxicidade); f – Suspensão de algum dos quimioterápicos; g – Descontinuação permanente devido à toxicidade; h – Toxicidade farmacológica: definida como qualquer toxicidade que resultou no atraso no tratamento, redução de dose, suspensão de algum dos quimioterápicos administrados e/ou descontinuação permanente devido à toxicidade.

* Teste Qui-quadrado ou Exato de Fisher.

Tabela 5.7 – Associação entre os índices de composição corporal e os eventos adversos apresentados pelas pacientes do estudo ao final da quimioterapia. (continua)

Evento adverso ^a	Miopenia (IME) ^b			MAM ^b		IMEAR ^b			ITASC ^b			ITAIM ^b			
	Sim	Não	<i>p</i> *	< p75	≥ p75	<i>p</i> *	< p75	≥ p75	<i>p</i> *	< p75	≥ p75	<i>p</i> *	< p75	≥ p75	<i>p</i> *
Gastrointestinal															
Náuseas															
< 3	40 (95,2)	74 (97,4)	0,61	83 (95,4)	31 (100,0)	0,57	84 (95,5)	30 (100,0)	0,57	85 (95,5)	29 (100,0)	0,57	84 (95,5)	30 (100,0)	0,57
≥ 3	2 (4,8)	2 (2,6)		4 (4,6)	0 (0,0)		4 (4,5)	0 (0,0)		4 (4,5)	0 (0,0)		4 (4,5)	0 (0,0)	
Vômitos															
< 3	19 (86,4)	44 (97,8)	0,10	45 (91,8)	18 (100,0)	0,57	46 (92,0)	17 (100,0)	0,56	46 (92,0)	17 (100,0)	0,56	47 (92,2)	16 (100,0)	0,56
≥ 3	3 (13,6)	1 (2,2)		4 (8,2)	0 (0,0)		4 (8,0)	0 (0,0)		4 (8,0)	0 (0,0)		4 (7,8)	0 (0,0)	
Constipação															
< 3	24 (96,0)	44 (97,8)	1,00	49 (98,0)	19 (95,0)	0,49	48 (98,0)	20 (95,2)	0,51	52 (96,3)	16 (100,0)	1,00	53 (96,4)	15 (100,0)	1,00
≥ 3	1 (4,0)	1 (2,2)		1 (2,0)	1 (5,0)		1 (2,0)	1 (4,8)		2 (3,7)	0 (0,0)		2 (3,6)	0 (0,0)	
Diarreia															
< 3	13 (86,7)	27 (93,1)	0,60	28 (90,3)	12 (92,3)	1,00	26 (89,7)	14 (93,3)	1,00	28 (90,3)	12 (92,3)	1,00	29 (87,9)	11 (100,0)	0,56
≥ 3	2 (13,3)	2 (6,9)		3 (9,7)	1 (7,7)		3 (10,3)	1 (6,7)		3 (9,7)	1 (7,7)		4 (12,1)	0 (0,0)	
Mucosite															
< 3	16 (94,1)	27 (100,0)	0,39	33 (97,1)	10 (100,0)	1,00	33 (97,1)	10 (100,0)	1,00	31 (96,9)	12 (100,0)	1,00	31 (96,9)	12 (100,0)	1,00
≥ 3	1 (5,9)	0 (0,0)		1 (2,9)	0 (0,0)		1 (2,9)	0 (0,0)		1 (3,1)	0 (0,0)		1 (3,1)	0 (0,0)	
Neurológico															
Parestesia															
< 3	20 (95,2)	44 (95,7)	1,00	48 (94,1)	16 (100,0)	1,00	47 (94,0)	17 (100,0)	0,56	46 (93,9)	18 (100,0)	0,56	44 (95,7)	20 (95,2)	1,00
≥ 3	1 (4,8)	2 (4,3)		3 (5,9)	0 (0,0)		3 (6,0)	0 (0,0)		3 (6,1)	0 (0,0)		2 (4,3)	1 (4,8)	
Hematológico															
Anemia															
< 3	41 (80,4)	77 (87,5)	0,33	83 (81,4)	35 (94,6)	0,06	84 (80,8)	34 (97,1)	0,03	90 (83,3)	28 (90,3)	0,41	89 (84,8)	29 (85,3)	1,00
≥ 3	10 (19,6)	11 (12,5)		19 (18,6)	2 (5,4)		20 (19,2)	1 (2,9)		18 (16,7)	3 (9,7)		16 (15,2)	5 (14,7)	
Leucopenia															
< 3	33 (86,8)	49 (83,1)	0,78	62 (84,9)	20 (83,3)	1,00	62 (83,8)	20 (87,0)	1,00	69 (84,1)	13 (86,7)	1,00	66 (84,6)	16 (84,2)	1,00
≥ 3	5 (13,2)	10 (16,9)		11 (15,1)	4 (16,7)		12 (16,2)	3 (13,0)		13 (15,9)	2 (13,3)		12 (15,4)	3 (15,8)	
Trombocitopenia															
< 3	18 (100,0)	29 (90,6)	0,54	36 (92,3)	11 (100,0)	1,00	36 (97,3)	11 (84,6)	0,16	38 (95,0)	9 (90,0)	0,50	38 (95,1)	8 (88,9)	0,46
≥ 3	0 (0,0)	3 (9,4)		3 (7,7)	0 (0,0)		1 (2,7)	2 (15,4)		2 (5,0)	1 (10,0)		2 (4,9)	1 (11,1)	
Neutropenia															
< 3	12 (37,5)	25 (47,2)	0,50	27 (42,2)	10 (47,6)	0,80	29 (43,9)	8 (42,1)	1,00	24 (36,4)	13 (68,4)	0,02	23 (34,8)	14 (73,7)	<0,01
≥ 3	20 (62,5)	28 (52,8)		37 (57,8)	11 (52,4)		37 (56,1)	11 (57,9)		42 (63,6)	6 (31,6)		43 (65,2)	5 (26,3)	
Hepático															
< 3	28 (93,3)	52 (94,5)	1,00	58 (93,5)	22 (95,7)	1,00	59 (92,2)	21 (100,0)	0,33	64 (97,0)	16 (84,2)	0,07	66 (94,3)	14 (93,3)	1,00
≥ 3	2 (6,7)	3 (5,5)		4 (6,5)	1 (4,3)		5 (7,8)	0 (0,0)		2 (3,0)	3 (15,8)		4 (5,7)	1 (6,7)	

Evento adverso ^a	(conclusão)														
	Miopenia (IME) ^b			MAM ^b			IMEAR ^b			ITASC ^b			ITAIM ^b		
	Sim	Não	<i>p</i> *	< p75	≥ p75	<i>p</i> *	< p75	≥ p75	<i>p</i> *	< p75	≥ p75	<i>p</i> *	< p75	≥ p75	<i>p</i> *
Outros															
Fadiga															
< 3	12 (85,7)	27 (100,0)	0,11	33 (94,3)	6 (100,0)	1,00	31 (93,9)	8 (100,0)	1,00	26 (92,9)	13 (100,0)	1,00	27 (93,1)	12 (100,0)	1,00
≥ 3	2 (14,3)	0 (0,0)		2 (5,7)	0 (0,0)		2 (6,1)	0 (0,0)		2 (7,1)	0 (0,0)		2 (6,9)	0 (0,0)	
Astenia															
< 3	28 (100,0)	51 (91,1)	0,16	58 (93,5)	21 (95,5)	1,00	58 (93,5)	21 (95,5)	1,00	58 (92,1)	21 (100,0)	0,32	58 (93,5)	21 (95,5)	1,00
≥ 3	0 (0,0)	5 (8,9)		4 (6,5)	1 (4,5)		4 (6,5)	1 (4,5)		5 (7,9)	0 (0,0)		4 (6,5)	1 (4,5)	
Artralgia/mialgia															
< 3	18 (100,0)	37 (97,4)	1,00	42 (100,0)	13 (92,9)	0,25	43 (97,7)	12 (100,0)	1,00	31 (96,9)	24 (100,0)	1,00	36 (97,3)	19 (100,0)	1,00
≥ 3	0 (0,0)	1 (2,6)		0 (0,0)	1 (7,1)		1 (2,3)	0 (0,0)		1 (6,1)	0 (0,0)		1 (2,7)	0 (0,0)	
Nº de eventos															
1 a 5	14 (22,6)	28 (25,9)	0,40	51 (36,6)	15 (40,5)	0,73	48 (38,4)	18 (42,9)	0,63	48 (38,4)	18 (42,9)	0,87	46 (36,8)	20 (47,6)	0,29
6 a 10	43 (69,4)	65 (60,2)		67 (53,7)	22 (53,2)		69 (55,2)	20 (47,6)		68 (54,4)	21 (50,0)		71 (56,8)	18 (42,9)	
> 10	5 (8,1)	15 (13,9)		8 (9,8)	4 (6,3)		8 (6,4)	4 (9,5)		9 (7,2)	3 (7,1)		8 (6,4)	4 (9,5)	

IME – índice de músculo esquelético; IMEAR – índice de músculo esquelético de alta radiodensidade; ITAIM – índice de tecido adiposo intramuscular; ITASC – índice de tecido adiposo subcutâneo; MAM – média da atenuação muscular. a – eventos adversos classificados segundo os Critérios Comuns de Toxicidade versão 4.0 e subdivididos em dois grupos: menor que grau 3 e maior ou igual a grau 3; b – Miopenia definida como IME < 38,9 cm²/m²; IMEAR, MAM, ITASC e ITAIM dicotomizados no p75, sendo: IMEAR – 27,4175 cm²/m²; MAM: 35,0105 cm²/m²; ITASC: 91,5250 cm²/m²; e ITAIM: 6,9125 cm²/m²; * Teste Qui-quadrado ou Exato de Fisher.

5.4 Associação entre as características clínico-patológicas e de interação medicamentosa e os desfechos de toxicidade

A maioria das mulheres com $PS \geq 2$ também foram submetidas ao MTTF. Uma associação positiva entre a prescrição de anticoagulantes e o MTTF também foi encontrada, enquanto que a possível ocorrência de interação moderada ou grave não se associou a nenhum dos desfechos de toxicidade avaliados (Tabela 5.8).

Tabela 5.8 – Associação das características clínico-patológicas e medicamentosas com a toxicidade à quimioterapia \geq grau 3 e manejo terapêutico por toxicidade farmacológica. (continua)

Variáveis	Toxicidade \geq grau 3			MTTF ^a		
	Não	Sim	<i>p</i> *	Não	Sim	<i>p</i> *
Idade (anos)						
< 65	65 (67,7)	59 (79,7)	0,08	23 (21,9)	23 (35,4)	0,07
\geq 65	31 (32,3)	15 (20,3)		82 (78,1)	42 (64,6)	
ICC (pontos)^b						
2	43 (44,8)	41 (55,4)	0,37	57 (54,3)	27 (41,5)	0,18
3	40 (41,7)	24 (32,4)		34 (32,4)	30 (46,2)	
\geq 4	13 (13,5)	9 (12,2)		14 (13,3)	8 (12,3)	
PS^c						
< 2	62 (66,0)	48 (64,9)	1,00	79 (76,0)	31 (48,4)	< 0,01
\geq 2	32 (34,0)	26 (35,1)		25 (24,0)	33 (51,6)	
Número de ciclos						
< 6	28 (29,2)	15 (20,3)	0,21	14 (13,3)	29 (44,6)	<0,01
\geq 6	68 (70,8)	59 (79,7)		91 (86,7)	36 (55,4)	
Redução de dose C1						
Não	81 (84,4)	58 (78,4)	0,32	90 (85,7)	49 (75,4)	0,10
Sim	15 (15,6)	16 (21,6)		15 (14,3)	16 (24,6)	
Monoterapia C1						
Não	78 (81,2)	61 (82,4)	1,00	97 (92,4)	42 (64,6)	<0,01
Sim	18 (18,8)	13 (17,6)		8 (7,6)	23 (35,4)	
Prescrição de sulfato ferroso						
Não	91 (94,8)	70 (94,6)	1,00	99 (94,3)	62 (95,4)	1,00
Sim	5 (5,2)	4 (5,4)		6 (5,7)	3 (4,6)	
Prescrição de anticoagulantes						
Não	74 (77,1)	57 (77,0)	1,00	87 (82,9)	44 (67,7)	0,03
Sim	22 (22,9)	17 (23,0)		18 (17,1)	21 (32,3)	
Prescrição de antieméticos						
Não	1 (1,0)	2 (2,7)	0,58	1 (1,0)	2 (3,1)	0,56
Sim	95 (99,0)	72 (97,3)		104 (99,0)	63 (96,9)	
Prescrição de nistatina						
Não	75 (78,1)	57 (77,0)	1,00	81 (77,1)	51 (78,5)	1,00
Sim	21 (21,9)	17 (23,0)		24 (22,9)	14 (21,5)	
Prescrição de anti-hipertensivos						
Não	75 (78,1)	62 (83,8)	0,43	87 (82,9)	50 (76,9)	0,42
Sim	21 (21,9)	12 (16,2)		18 (17,1)	15 (23,1)	
Prescrição de constipantes						
Não	77 (80,2)	57 (77,0)	0,71	83 (79,0)	51 (78,5)	1,00
Sim	19 (19,8)	17 (23,0)		22 (21,0)	14 (21,5)	
Prescrição de corticoides						
Não	8 (8,3)	4 (5,4)	0,55	7 (6,7)	5 (7,7)	0,77
Sim	88 (91,7)	70 (94,6)		98 (93,3)	60 (92,3)	
Prescrição de laxativos						
Não	44 (45,8)	34 (45,9)	1,00	47 (44,8)	31 (47,7)	0,75
Sim	52 (54,2)	40 (54,1)		58 (55,2)	34 (52,3)	

(conclusão)

Variáveis	Toxicidade \geq grau 3			MTTF ^a		
	Não	Sim	<i>p</i> *	Não	Sim	<i>p</i> *
Interação moderada/ grave^d						
Não	92 (95,8)	71 (95,9)	1,00	81 (96,2)	51 (95,4)	1,00
Sim	4 (4,2)	3 (4,1)		4 (3,8)	3 (4,6)	
IME						
<38,9 (cm ² /m ²)	29 (30,2)	33 (44,6)	0,06	36 (34,3)	26 (40,0)	0,51
\geq 38,9 (cm ² /m ²)	67 (69,8)	41 (55,4)		69 (65,7)	39 (60,0)	
IMEAR						
< <i>p</i> 75 (cm ² /m ²)	67 (69,8)	61 (82,4)	0,07	73 (69,5)	55 (84,6)	0,03
\geq <i>p</i> 75 (cm ² /m ²)	29 (30,2)	13 (17,6)		32 (30,5)	10 (15,4)	
MAM						
< <i>p</i> 75 (HU)	70 (72,9)	58 (78,4)	0,47	74 (70,5)	54 (83,1)	0,07
\geq <i>p</i> 75 (HU)	26 (27,1)	16 (21,6)		31 (29,5)	11 (16,9)	
ITASC						
< <i>p</i> 75 (cm ² /m ²)	63 (65,6)	65 (87,8)	<0,01	76 (72,4)	52 (80,0)	0,30
\geq <i>p</i> 75 (cm ² /m ²)	33 (34,4)	9 (12,2)		29 (27,6)	13 (20,0)	
ITAIM						
< <i>p</i> 75 (cm ² /m ²)	63 (65,6)	65 (87,8)	<0,01	75 (71,4)	53 (81,5)	0,15
\geq <i>p</i> 75 (cm ² /m ²)	33 (34,4)	9 (12,2)		30 (28,6)	12 (18,5)	

C1 – Ciclo 1; HU – Hounsfield unit; ICC – Índice de comorbidade de Charlson; IME – Índice de músculo esquelético; IMEAR – Índice de músculo esquelético de alta radiodensidade; ITAIM – Índice de tecido adiposo intramuscular; ITASC – Índice de tecido adiposo subcutâneo; MAM – Média da atenuação muscular; MTTF – Manejo terapêutico por toxicidade farmacológica; PS – Performance status. a – Definida como qualquer toxicidade que resultou no atraso no tratamento, redução de dose (temporária ou permanente), suspensão de algum dos quimioterápicos administrados e/ou descontinuação permanente devido à toxicidade; quimioterápicos; b – Pontuação equivalente às comorbidades apresentadas. 1: artrite reumatoide, asma, bronquite, diabetes mellitus, hepatite, hidronefrose, hipertensão arterial sistêmica, insuficiência pulmonar; trombose venosa profunda; 2: insuficiência renal, qualquer tumor; 6: síndrome da imunodeficiência humana adquirida; c – PS 0: completamente ativa, capaz de realizar todas as suas atividades sem restrição; PS 1: restrição a atividades físicas rigorosas, é capaz de trabalhos leves e de natureza sedentária; PS 2: capaz de realizar todos os auto-cuidados, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho; em pé aproximadamente 50% das horas em que o paciente está acordada; PS 3: capaz de realizar somente auto-cuidados limitados, confinada ao leito ou cadeira mais de 50% das horas em que está acordada; d – Interação moderada e interação grave segundo a base de dados Micromedex®.

* Teste Exato de Fisher.

5.5 Fatores preditores de toxicidade \geq grau 3 e de manejo terapêutico por toxicidade farmacológica

Avaliando os fatores preditores de toxicidade \geq grau 3 (Tabela 5.9), o ITASC e o ITAIM foram os únicos parâmetros de composição corporal preditores deste desfecho na análise univariada, apontando risco quase 3 vezes superior para as mulheres com índices abaixo do *p*75.

Paralelamente, o IMEAR foi o único índice de avaliação da composição corporal capaz de prever o MTTF na análise univariada, com risco de 1,4 vezes maior em relação às pacientes acima do *p*75. O PS \geq 2, a monoterapia no primeiro ciclo e a prescrição de anticoagulantes foram considerados fatores de risco deste desfecho, enquanto que o número de ciclos foi considerado fator protetor.

Tabela 5.9 – Modelos de regressão logística univariada para os desfechos toxicidade \geq grau 3 e manejo terapêutico por toxicidade farmacológica.

Variáveis	Análise Univariada (n=170)					
	Toxicidade \geq grau 3			MTTF		
	OR	IC (95%)	<i>p</i> *	OR	IC (95%)	<i>p</i> *
Idade \geq 65 anos	0,533	0,262 – 1,084	0,082	1,952	0,982 – 3,882	0,056
ICC						
2 pontos	1,000	–	0,377	1,000	–	0,188
3 pontos	0,629	0,324 – 1,221	0,171	1,863	0,952 – 3,645	0,069
\geq 4 pontos ICC	0,726	0,280 – 1,880	0,510	1,206	0,452 – 3,221	0,708
<i>PS</i> \geq 2	1,049	0,553 – 1,991	0,882	3,364	1,729 – 6,543	<0,001
Número de ciclos	1,102	0,908 – 1,339	0,325	0,606	0,481 – 0,763	<0,001
Redução de dose C1	1,490	0,682 – 3,253	0,317	1,959	0,893 – 4,298	0,093
Monoterapia C1	0,923	0,420 – 2,031	0,843	6,640	2,748 – 16,043	<0,001
Prescrição de sulfato ferroso	1,040	0,269 – 4,017	0,955	0,798	0,193 – 3,309	0,756
Prescrição de anticoagulantes	1,003	0,488 – 2,063	0,993	2,307	1,116 – 4,770	0,024
Prescrição de antieméticos	0,379	0,034 – 4,261	0,432	0,303	0,027 – 3,409	0,334
Prescrição de nistatina	1,065	0,515 – 2,202	0,865	0,926	0,439 – 1,954	0,841
Prescrição de anti-hipertensivos	0,691	0,315 – 1,515	0,357	1,450	0,672 – 3,127	0,343
Prescrição de constipantes	1,209	0,578 – 2,530	0,615	1,036	0,487 – 2,204	0,928
Prescrição de corticoides	1,591	0,460 – 5,501	0,463	0,857	0,260 – 2,822	0,800
Prescrição de laxativos	0,995	0,542 – 1,829	0,988	0,889	0,478 – 1,653	0,709
Interação moderada/grave	0,972	0,211 – 4,482	0,971	1,222	0,265 – 5,642	0,797
IME $<$ p 75 (cm ² /m ²)	1,860	0,988 – 3,500	0,055	1,278	0,674 – 2,421	0,452
IMEAR $<$ p 75 (cm ² /m ²)	2,031	0,969 – 4,259	0,061	2,411	1,092 – 5,321	0,029
MAM $<$ p 75 (HU)	1,346	0,660 – 2,748	0,414	2,057	0,950 – 4,451	0,067
ITASC $<$ p 75 (cm ² /m ²)	3,783	1,675 – 8,542	0,001	1,526	0,726 – 3,209	0,265
ITAIM $<$ p 75 (cm ² /m ²)	3,783	1,675 – 8,542	0,001	1,767	0,829 – 3,763	0,140

C1 – Ciclo 1; HU – Hounsfield Unit; IC – Intervalo de confiança; IME – Índice de músculo esquelético; IMEAR – Índice de músculo esquelético de alta radiodensidade; ITAIM – Índice de tecido adiposo intramuscular; ITASC – Índice de tecido adiposo subcutâneo; MAM – Média da atenuação muscular; MTTF – Manejo terapêutico por toxicidade farmacológica; OR – Odds ratio; PS – Performance status.

Nos modelos de regressão logística ajustados (Tabela 5.10), o IME e a MAM não foram capazes de prever o risco de toxicidade \geq grau 3 durante a quimioterapia (modelos 1 e 2). Diferentemente, o IMEAR abaixo do p75 determinou risco de 3,11 vezes para este desfecho (IC: 1,325–7,319; *p*=0,009). Em todos os modelos, os tecidos adiposos subcutâneo e intramuscular, avaliados pelo ITASC e ITAIM, respectivamente, quando abaixo do p75, foram fatores preditores independentes de toxicidade \geq grau 3.

Tabela 5.10 – Modelos de regressão logística multivariada para o desfecho toxicidade \geq grau 3.

Modelos ^a	Multivariada (n=170)		
	OR	IC (95%)	p*
Modelo 1 – IME			
Idade \geq 65 anos	0,416	0,174 – 0,993	0,048
IME $<$ p 38,9 (cm ² /m ²)	1,576	0,748 – 3,321	0,232
ITASC $<$ p 75 (cm ² /m ²)	3,242	1,237 – 8,497	0,017
ITAIM $<$ p 75 (cm ² /m ²)	3,051	1,197 – 7,775	0,019
Modelo 2 – MAM			
Idade \geq 65 anos	0,374	0,155 – 0,906	0,029
MAM $<$ p 75 (HU)	2,329	0,997 – 5,440	0,051
ITASC $<$ p 75 (cm ² /m ²)	3,669	1,416 – 9,667	0,008
ITAIM $<$ p 75 (cm ² /m ²)	4,068	1,535 – 10,779	0,005
Modelo 3 – IMEAR			
Idade \geq 65 anos	0,360	0,147 – 0,879	0,025
IMEAR $<$ p 75 (cm ² /m ²)	3,114	1,325 – 7,319	0,009
ITASC $<$ p 75 (cm ² /m ²)	3,506	1,324 – 9,286	0,012
ITAIM $<$ p 75 (cm ² /m ²)	4,042	1,536 – 10,635	0,005

*HU – Hounsfield Unit; IC – intervalo de confiança; IME – índice de músculo esquelético; IMEAR – índice de músculo esquelético de alta radiodensidade; ITAIM – índice de tecido adiposo intramuscular; ITASC – índice de tecido adiposo subcutâneo; MAM – média da atenuação muscular. IMEAR, MAM, ITASC e ITAIM dicotomizados no p75, sendo: IMEAR – 27,4175 cm²/m²; MAM: 35,0105 cm²/m²; ITASC: 91,5250 cm²/m²; e ITAIM: 6,9125 cm²/m²; OR – odds ratio. a – Todos os modelos das análises multivariadas foram ajustados por: idade \geq 65 anos, *Performance status* \geq 2, Índice de Comorbidade de Charlson \geq 3 pontos), número de ciclos de quimioterapia realizados, redução de dose no primeiro ciclo, monoterapia no primeiro ciclo, interação medicamentosa moderada/grave com o protocolo de quimioterapia e provável uso de antieméticos.*

No que concerne ao MTTF, nenhum dos parâmetros de composição corporal foi capaz de prever o risco deste desfecho. Enquanto a monoterapia no primeiro ciclo conferiu efeito protetor, superiormente apresentado pelo modelo 1 (HR: 0,190; IC: 0,065 – 0,554; $p = 0,002$), o $PS \geq 2$ aumentou 2,5 vezes o risco deste desfecho (Tabela 5.11).

Tabela 5.11 – Modelos de regressão logística multivariada para o desfecho manejo terapêutico por toxicidade farmacológica.

Modelos ^a	Multivariada (n=170)		
	OR	IC (95%)	p*
Modelo 1 - IME			
IME <38,9 (cm ² /m ²)	0,844	0,374 – 1,904	0,682
ITASC <p 75 (cm ² /m ²)	1,128	0,426 – 2,986	0,809
ITAIM <p 75 (cm ² /m ²)	1,558	0,604 – 4,023	0,359
PS ≥ 2	2,559	1,112 – 5,890	0,027
Monoterapia C1	0,200	0,075 – 0,536	0,001
Modelo 2 - MAM			
MAM <p 75 (HU)	2,082	0,810 – 5,356	0,128
ITASC <p 75 (cm ² /m ²)	1,077	0,406 – 2,853	0,882
ITAIM <p 75 (cm ² /m ²)	1,910	0,714 – 5,113	0,197
PS ≥ 2	2,518	1,099 – 5,770	0,029
Monoterapia C1	0,226	0,083 – 0,614	0,004
Modelo 3 - IMEAR			
IMEAR <p 75 (cm ² /m ²)	2,365	0,928 – 6,025	0,071
ITASC <p 75 (cm ² /m ²)	1,027	0,386 – 2,729	0,958
ITAIM <p 75 (cm ² /m ²)	1,837	0,691 – 4,880	0,223
PS ≥ 2	2,302	1,002 – 5,286	0,049
Monoterapia C1	0,208	0,077 – 0,564	0,002

C1 – Ciclo 1; HU – Hounsfield Unit; IC – Intervalo de confiança; IME – Índice de músculo esquelético; IMEAR – Índice de músculo esquelético de alta radiodensidade; ITAIM – Índice de tecido adiposo intramuscular; ITASC – Índice de tecido adiposo subcutâneo; MAM – Média da atenuação muscular; OR – odds ratio; PS – Performances status. IMEAR, MAM, ITASC e ITAIM dicotomizados no p75, sendo: IMEAR – 27,4175 cm²/m²; MAM: 35,0105 cm²/m²; ITASC: 91,5250 cm²/m²; e ITAIM: 6,9125 cm²/m²; a – Todos os modelos das análises multivariadas foram ajustados por: idade ≥ 65 anos, PS ≥ 2, Índice de Comorbidade de Charlson ≥ 3 pontos), redução de dose no C1, monoterapia no C1, interação medicamentosa moderada/grave com o protocolo de quimioterapia e provável uso de anticoagulantes.

6. DISCUSSÃO

6.1 Características da população do estudo

A população do estudo foi composta por 170 mulheres diagnosticadas com câncer de ovário, em sua maioria na idade adulta. A faixa de idade entre 50 e 60 anos é reportada para pacientes com câncer de ovário em pré-tratamento quimioterápico (DESSAI *et al.*, 2016; DU BOIS, 2003), ratificando a evidência de que a maior incidência ocorre em mulheres acima dos 40 anos (INCA, 2018).

O subtipo histológico seroso é o mais frequentemente encontrado entre as mulheres com câncer de ovário. Assim como no estudo de Da Costa Miranda *et al.* (2013), cujo subtipo histológico seroso ocorreu em 90,2% dos casos, no presente estudo, este subtipo também foi o mais frequente, observado em 76,5% das mulheres. O estadiamento avançado (III-IV) foi observado na maioria das pacientes (88,8%), com valor superior ao relatado por Villella *et al.* (2002) e Pignata *et al.* (2011), que descreveram prevalências de 72% e 81,3%, respectivamente.

Em relação à composição corporal, cerca de 37% das mulheres apresentavam miopenia antes de iniciar o tratamento, corroborando os achados da literatura atual, que varia de 11% a 44,6% em pacientes com câncer de ovário (BRONGER *et al.*, 2017; KUMAR *et al.*, 2016; RUTTEN *et al.*, 2017a; DE PAULA *et al.*, 2017). Prevalência superior (50,4%) foi encontrada por Rutten *et al.* (2016), entretanto os autores utilizaram um ponto de corte superior ao do nosso estudo para classificar a miopenia, $<41,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$.

A divergência dos valores de referência para miopenia dificulta a comparação dos resultados obtidos em estudos com pacientes com câncer. Parece não existir uma definição clara de um ponto de corte para o IME que seja válido para todos os pacientes oncológicos, em virtude dos diferentes tipos de tumor e etnias existentes (WENDRICH *et al.*, 2017). A prevalência de miopenia pode chegar a quase 70%, a depender do tipo de câncer, como ocorre no câncer de bexiga (PSUTKA *et al.*, 2014).

Apesar da necessidade de maior consenso quanto ao ponto de corte a ser utilizado, a miopenia tem sido associada a diversos desfechos desfavoráveis, como menor sobrevida (SHACHAR *et al.*, 2016) e maior toxicidade à quimioterapia em pacientes com diferentes tipos de tumores sólidos (BOZZETTI, 2017).

A depleção muscular é multifatorial e seus mecanismos precisam ser melhor esclarecidos. Entretanto, condições inflamatórias, inatividade física, fatores nutricionais e envelhecimento têm sido postulados como causas potenciais (BIOLO; CEDERHOLM;

MUSCARITOLI, 2014). O tumor produz citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral α (*tumor necrosis factor*, TNF- α) e interleucina-1 (IL-1), liberando diversas proteínas miofibrilares relacionadas à miopenia. Por exemplo, a ativina A leva à inibição da sinalização de AKT/mTOR, promovendo atrofia muscular. Ao mesmo tempo, a ativação da *muscle ring finger-containing protein 1* (MuRF-1) e da proteína atrogina potencializam a perda de ME (FEARON; GLASS; GUTTRIDGE, 2012; GLASS, 2010; MENDES *et al.*, 2015; MOLFINO *et al.*, 2015).

Além disso, o tumor produz moléculas inflamatórias que reduzem o apetite, e mediadores lipolíticos que induzem à lipólise por meio da ativação de vias adrenérgicas, como a estimulação da proteína quinase A, lipase hormônio-sensível e lipase de triglicerídeos de tecido adiposo, liberando ácidos graxos livres (FEARON; GLASS; GUTTRIDGE, 2012; MENDES *et al.*, 2015; MOLFINO *et al.*, 2015).

A combinação destes fatores, associados aos eventos adversos provocados pelo tratamento quimioterápico, como náuseas, vômito, hiporexia, fadiga e dor, provocam efeitos deletérios sobre a composição corporal, pelas alterações provocadas nos tecidos adiposo, muscular e hipotálamo, potencializando a miopenia e a desnutrição em pacientes oncológicos (VEGA *et al.*, 2016).

A quantificação dos compartimentos adiposos, tais como TASC, TAIM e tecido adiposo visceral, permitem, quando somados, estimar o tecido adiposo total na área avaliada (RIER *et al.*, 2018), o qual é utilizado para a determinação da MG corporal total (MITSIOPOULOS *et al.*, 1998). Tendo em vista a dificuldade de avaliação do tecido adiposo visceral utilizando o exame de TC em pacientes com grandes massas pélvicas, o presente estudo considerou apenas dois componentes do compartimento do tecido adiposo, não sendo possível a classificação das pacientes quanto à MG.

6.2 Intercorrências clínicas do tratamento quimioterápico

Ainda que 43,5% das mulheres tenham apresentado toxicidade \geq grau 3, 75% conseguiram completar a quimioterapia, realizando pelo menos 6 ciclos. Resultado similar foi encontrado no estudo realizado por Yoshikawa *et al.* (2017), no qual 71% das pacientes com câncer de ovário realizaram 6 ciclos ou mais de carboplatina e paclitaxel. No presente estudo, o número de ciclos se associou apenas ao ITAIM, onde as pacientes que conseguiram completar pelo menos 6 ciclos de quimioterapia foram aquelas com valores acima do p75 deste índice, em sua maioria.

As diretrizes atuais para o tratamento do câncer não recomendam a modificação da dose de quimioterapia no primeiro ciclo baseada na idade. Oncologistas, no entanto, podem avaliar clinicamente a necessidade de reduzir a dose de quimioterapia preventivamente, visando à redução de toxicidade. Os fatores que podem afetar tal decisão não estão bem estabelecidos, mas sugere-se que fatores demográficos, aspectos relacionados à doença, o regime de quimioterapia, bem como o *PS* e a presença de comorbidades estejam associados à redução inicial de dose (GAJRA *et al.*, 2015).

No presente estudo, cerca de 18% das mulheres já iniciaram a quimioterapia com redução de dose e suspensão de algum quimioterápico. Estudo desenvolvido por Gajra *et al.* (2015) avaliou a redução de dose inicial em pacientes com tumores sólidos, incluindo ginecológicos, tratados com quimioterapia, e identificou que 15% de 179 pacientes com intenção curativa tiveram redução de dose inicial, similar ao apresentado no presente estudo.

Neste mesmo estudo, a média de idade, o IMC, o tipo de câncer (mama e ginecológico) e a presença de osteoporose se associaram a este desfecho. Outras comorbidades e a escala de *Karnofsky Performance Status* (KPS) não mostraram relação com a redução de dose inicial (GAJRA *et al.*, 2015).

Tradicionalmente, o ajuste de dose durante o tratamento é feito mediante ao maior risco de toxicidade, por exemplo, na presença de disfunção hepática, renal, entre outras, embora existam poucas diretrizes consistentes para esta prática. Diretrizes para ajuste de dose devido à caquexia, obesidade, hipoalbuminemia, *PS* reduzido, dentre outras alterações da composição corporal são exíguas (GURNEY, 2002).

Os ajustes de dose padrão para melhorar a tolerância e resposta do paciente à terapia situam-se geralmente na faixa de 20% a 30% (FAHRENBRUCH *et al.*, 2018; FIELD *et al.*, 2010; LE TOURNEAU; LEE; SIU, 2009). Todavia, para a maioria das drogas, a curva de dose-resposta é bastante íngreme e reduções de dose de apenas 20% podem resultar em diminuição da remissão e taxas de cura (ALI *et al.*, 2016; SJØBLOM *et al.*, 2015).

No que concerne às alterações observadas durante o tratamento, no presente estudo, 14,1% das pacientes necessitaram reduzir a dose de alguma das drogas, principalmente de carboplatina em 11,2% dos casos, 16,5% atrasaram por pelo menos 7 dias, e 14,1% descontinuaram o tratamento.

Estudos que avaliaram a redução de dose de quimioterapia com carboplatina e paclitaxel, seja com pacientes com câncer de ovário ou outros tipos de cânceres ginecológicos, encontraram valores que variam entre 8% e 53%. Entretanto, os autores têm utilizado qualquer variação negativa de dose ou redução de apenas 5% como parâmetro de definição, impossibilitando a comparação dos resultados entre os estudos (AU-YEUNG *et al.*,

2014; GUTIERREZ *et al.*, 2016; LIUTKAUSKIENE *et al.*, 2015; NAGEL *et al.*, 2012; TAKAYA *et al.*, 2018).

Dentre os parâmetros que avaliaram a qualidade do ME, foi observada uma associação inversa entre a redução específica de carboplatina e a incidência de monoterapia durante o tratamento com o IMEAR e a MAM, respectivamente. Uma vez que a miopenia não se associou a nenhum desfecho relacionado à quimioterapia, sugere-se que a qualidade do ME seja um parâmetro de maior relevância clínica a ser considerado durante o tratamento com carboplatina e paclitaxel.

Au-Yeung *et al.* (2014), avaliando 333 mulheres com câncer de ovário, observaram atraso no tratamento em 29% destas. Resultados mais expressivos foram encontrados por Takaya *et al.* (2018) em estudo realizado com mulheres com câncer de ovário avançado, tratadas com carboplatina e paclitaxel a cada três semanas, dentre as quais 55,6% atrasaram o tratamento por pelo menos 7 dias.

A incidência observada no presente estudo para a descontinuação permanente do tratamento (14,1%) é consistente com o observado na literatura, como apontado por Gutierrez *et al.* (2016) em estudo realizado com pacientes com câncer ginecológico, no qual 13,5% necessitaram interromper definitivamente o tratamento.

Os efeitos provocados pela redução de dose e atraso do tratamento ainda são pouco estudados. Entretanto, pesquisas iniciais em pacientes com câncer de ovário avançado apresentaram resultados contraditórios. Enquanto o atraso da quimioterapia se associou à menor SG, com risco elevado em 3,2 vezes (LIUTKAUSKIENE *et al.*, 2015), em outro estudo não foram observadas diferenças na SG e SLP entre as pacientes que sofreram ou não atraso ou redução de dose (NAGEL *et al.*, 2012).

Atrasos, reduções de dose ou interrupção do tratamento podem levar a um tratamento sub-ótimo do câncer (WYATT *et al.*, 2015) e a sobrecarga de sintomas associada à doença e seu tratamento, muitas vezes, é a principal razão para a ocorrência destes desfechos (NAGEL *et al.*, 2012). A quimioterapia com carboplatina e paclitaxel é altamente eficaz para o tratamento do câncer de ovário, e metade das pacientes apresenta remissão clínica completa após seis ciclos. Entretanto, a exposição a estes agentes está relacionada à maior incidência de eventos adversos (DU BOIS, 2003).

Apenas 3 pacientes não apresentaram sintomas reportados no documento fonte durante o tratamento. Dentre aquelas que apresentaram algum sintoma, independente do grau, náuseas ocorreram em 69,4%, sendo o evento adverso mais incidente, dado superior ao encontrado por Lhommé *et al.* (2008), que identificou incidência de 57,3% dentre as 381 pacientes com câncer de ovário avaliadas.

Considerando a baixa incidência de náuseas \geq grau 3 encontrada no nosso estudo e no estudo de Lhommé *et al.* (2008) (3,4% em ambos), pode-se concluir que, neste mesmo cenário de pacientes com câncer de ovário tratadas com carboplatina e paclitaxel, este evento adverso comumente ocorre em baixa intensidade. Em ambos os estudos, o mesmo ocorreu para os eventos astenia, artralgia/mialgia, fadiga, parestesia, constipação, vômitos, entre outros.

Dentre as toxicidades não hematológicas, a neuropatia sensorial periférica é o efeito neurotóxico mais comumente relatado do paclitaxel (BREWER *et al.*, 2016). O sítio primário da patogênese deste evento adverso ainda não está claro. Em cultura de células, o paclitaxel promove a formação de feixes anormais de microtúbulos no citoplasma, levando ao rompimento da função celular normal e à proliferação. Em pacientes, isso resulta no efeito desejado sobre o tumor, no entanto, não isenta o tecido normal de toxicidade (SCRIPTURE; FIGG, 2006).

Os microtúbulos fornecem o suporte estrutural para o desenvolvimento e manutenção de neurônios, e são os principais elementos que medeiam o transporte axonal no neurônio (KOBAYASHI; MUNDEL, 1998). Pignata *et al.* (2006) avaliaram 120 pacientes com câncer de ovário que receberam 6 ciclos de quimioterapia de primeira linha com carboplatina AUC 5 e paclitaxel 175 mg/m² a cada três semanas. Houve uma probabilidade de 15% de manutenção da neuropatia 6 meses após o término da quimioterapia, e uma chance de 11% de permanecer com neuropatia 2 anos após o tratamento.

Apesar de a prevalência de neuropatia ser bem estabelecida pela literatura, no presente estudo, a cada 100 pacientes, aproximadamente 39 apresentaram parestesia quando submetidas a protocolo com carboplatina e paclitaxel. Acredita-se que o valor descrito possa estar subestimado, decorrente da possibilidade de um sub-relato dos eventos adversos, tendo em vista a maior dificuldade de relato dos sintomas pelas pacientes ao oncologista. Além disso, a dificuldade na investigação clínica para a identificação deste sintoma torna mais difícil sua avaliação, quando comparado aos demais eventos comumente apresentados.

A mielossupressão é a toxicidade mais frequentemente induzida pelo uso do esquema quimioterápico com carboplatina e paclitaxel, havendo uma diminuição significativa nos parâmetros hematológicos, caracterizados pela presença de anemia, leucopenia e trombocitopenia (CHARLES *et al.*, 2016; DUNTON, 2002), além da neutropenia, em pacientes com câncer de ovário epitelial (JOERGER *et al.*, 2007). Excetuando-se a incidência de náuseas, as toxicidades hematológicas foram as mais frequentes, com presença de anemia em 61,2% das mulheres, seguido por leucopenia e neutropenia, em 53,5% e 50%, respectivamente. Trombocitopenia ocorreu em apenas 29,4% das pacientes.

Estudo clínico randomizado realizado por Du Bois *et al.* (2003) envolvendo 397 pacientes com câncer de ovário tratadas com carboplatina e paclitaxel encontrou incidências decrescentes de toxicidades hematológicas semelhantes ao presente estudo, porém com valores mais expressivos, destacando-se também a anemia, em 91% das pacientes, seguido por leucopenia em 86,6%, neutropenia em 68,7% e trombocitopenia em 56,7%.

Entretanto, avaliando somente a incidência de toxicidades hematológicas \geq grau 3, o presente estudo identificou maiores incidências de neutropenia e anemia, sugerindo maior gravidade dos sintomas apresentados, apesar da menor incidência geral. Comparando ainda a incidência de toxicidade encontrada no nosso estudo com o observado no estudo de Du Bois *et al.* (2003), a neutropenia \geq grau 3 foi a mais incidente, em 56,5% dos casos *vs.* 37%, seguido por leucopenia em 15,5% *vs.* 31,9%, anemia em 15,1% *vs.* 5,9%, e trombocitopenia ocorreu em apenas 6% dos casos *vs.* 12,9%, respectivamente.

Avaliando a relação entre os parâmetros de composição corporal e os eventos adversos de toxicidade, a presença de anemia \geq grau 3 se associou à baixa qualidade da musculatura esquelética, com significância estatística para o IMEAR e tendência à significância para o MAM.

Apesar de as análises não permitirem uma relação de causa e efeito, foi demonstrado que concentrações mais baixas de hemoglobina têm sido associadas a alterações estruturais e funcionais na capilaridade (DEVECI; MARSHALL; EGGINTON, 2001) e nas fibras musculares. E, devido à influência que estes fatores exercem sobre a oferta de oxigênio ao ME (DODD *et al.*, 1993), poderiam impactar negativamente na força muscular (PENNINX *et al.*, 2003).

Em relação ao tecido adiposo, tanto o ITASC quanto o ITAIM se associaram à presença de neutropenia. Estudo desenvolvido por Farr *et al.* (2017) identificou que a neutropenia, apesar de não significativo, ocorreu com menor frequência entre as mulheres obesas, como previsto, uma vez que se sabe que pacientes obesas possuem, naturalmente, quantidade de leucócitos mais elevada (DIXON; O' BRIEN, 2006).

O tecido adiposo apresenta função endócrina, estando relacionado à resposta do sistema imune inflamatório, com liberação de mais de 20 hormônios e moléculas de sinalização denominadas adipocinas ou adipocitocinas (BOOTH *et al.*, 2015). Estas substâncias produzidas pelo tecido adiposo, incluindo a IL-6, TNF- α e IL-1 (VACHHARAJANI; GRANGER, 2009), podem induzir a neutrofilia via demarginação de neutrófilos intravasculares, aceleração da liberação de neutrófilos da medula óssea ou aumento da granulopoiese (SIEFF *et al.*, 1988; SUWA *et al.*, 2000; VELTRI; SMITH, 1996).

Os neutrófilos participam da iniciação da resposta imune e apresentam mecanismos fundamentais sobre a regulação da inflamação. O nível reduzido de adiponectina circulante, característico da obesidade, mostrou induzir a atividade e o número de neutrófilos no sangue periférico (TRELLAKIS *et al.*, 2012), e a leptina, hormônio secretado pelo tecido adiposo, foi capaz de estimular as células-tronco a produzirem colônias de granulócitos-macrófagos (LAHARRAGUE *et al.*, 2000). Estes achados sugerem a existência de uma relação positiva entre a quantidade de tecido adiposo e a presença de neutrófilos.

6.2.1 Variáveis preditoras de toxicidade à quimioterapia

A maioria dos medicamentos antineoplásicos possui um índice terapêutico estreito, tornando importante a determinação dos fatores que explicam a variação individual sobre sua eficácia e toxicidade. Este trabalho focou na composição corporal como um potencial preditor da toxicidade em resposta aos agentes antineoplásicos comumente utilizados como primeira linha para o tratamento do câncer de ovário.

No presente estudo, foram dispensados medicamentos de suporte durante o tratamento para mais de 90% das mulheres e uma interação medicamentosa moderada ou grave foi observada em 7 pacientes. Apesar de a dispensação de medicamentos de suporte e a presença de interação moderada ou grave não terem se associado à toxicidade \geq grau 3 ou MTTF, o uso concomitante de fármacos associados pode promover interação medicamentosa potencial e causar complicações durante a terapia antineoplásica (SCRIPTURE; FIGG, 2006).

Já foi demonstrado que o aumento no consumo de medicações se associou com redução de dose ($p=0,001$; OR 1,041), toxicidade geral grau 3/4 ($p=0,001$; OR 1,120), toxicidade hematológica ($p=0,001$; OR 1,056) e não hematológica ($p=0,001$; OR 1,134) em mulheres com câncer de ovário (WOOPEN *et al.*, 2016). Neste sentido, a presença de interações medicamentosas deve ser considerada na determinação dos fatores de composição corporal capazes de prever desfechos de toxicidade à quimioterapia.

Avaliando-se os fatores preditores de toxicidade \geq grau 3, a idade \geq 65 anos foi considerada fator protetor. Estudo desenvolvido nos Estados Unidos apontou que pacientes com câncer e idade de 55 a 64 anos, 65 a 74 anos e 75 anos, apresentavam média de número de comorbidades por paciente de 2,9, 3,6 e 4,2, respectivamente (YANCIK *et al.*, 1997), o que pode exigir o uso de múltiplos medicamentos (MAGGIORE *et al.*, 2014).

Neste sentido, hipotetiza-se que a proteção conferida pela idade esteja indiretamente associada à maior utilização de medicamentos de suporte, que poderiam atenuar os eventos adversos provocados pelo tratamento quimioterápico.

O único fator de proteção plausível e expectável para a ocorrência do MTTF, foi a monoterapia no primeiro ciclo de quimioterapia, que conferiu uma proteção máxima superior de 81% em relação às pacientes que utilizaram os dois quimioterápicos, considerando os três modelos apresentados. Acredita-se que a suspensão, no primeiro ciclo, de algum dos quimioterápicos utilizados, levaria à exposição de uma droga única, atenuando, em parte, os efeitos deletérios comumente provocados por toxicidade ao protocolo e, como consequência, reduziria a incidência de atraso, redução de dose ou descontinuação permanente do tratamento.

Estudo com 55 mulheres com câncer de mama, o *PS* não foi fator determinante para o desenvolvimento de toxicidade à quimioterapia (PRADO *et al.*, 2009). Outros dois trabalhos anteriores com pacientes com câncer de pulmão, demonstraram que a quimioterapia em pacientes com *PS* ruim apresenta aumento na taxa de morte por toxicidade (SCULIER *et al.*, 2007; SPIRO *et al.*, 2004).

Diferentemente, no estudo de Sjöblom *et al.* (2015) com 153 pacientes com câncer de pulmão, o *PS* não foi capaz de predizer o risco de toxicidade hematológica > 3, redução de dose ou atraso no tratamento. No presente estudo, risco de 2,5 vezes para a ocorrência de MTTF foi apontado para pacientes com $PS \geq 2$, as quais são menos propensas a receber a quimioterapia padrão para o tratamento do câncer de ovário (MUGGIA FR; BRALY PS; BRADY MF, 2000).

6.2.1.1 Músculo esquelético e toxicidade à quimioterapia

No que tange aos parâmetros de avaliação do ME, uma revisão sistemática incluindo 32 estudos que investigaram a relação entre a miopenia e a toxicidade à quimioterapia, em pacientes com diversos tipos de câncer, evidenciou uma associação significativa em 24 estudos. Embora a maioria tenha incluído um número reduzido de pacientes ($n < 100$), essa associação foi consistente entre os estudos, independente do momento de avaliação (antes, durante ou após o tratamento), tipo de tumor, estadiamento e regime de quimioterapia (HILMI *et al.*, 2018).

Estudo transversal realizado com pacientes com câncer de cólon em estágio III que receberam quimioterapia adjuvante (oxaliplatina, 5-fluorouracil e leucovorina) revelou que o baixo conteúdo de ME no início do estudo estava associado à ocorrência de toxicidade grau 3 a 4 em 67% dos casos. O mesmo resultado se manteve após ajuste por idade, sexo, concentrações de hemoglobina e TFG (JUNG *et al.*, 2015).

Estudo que avaliou pacientes obesos com câncer esofágico, submetidos à quimioterapia neoadjuvante (cisplatina e 5-fluorouracil), verificou que indivíduos obesos com miopenia tinham uma razão de chance de 5,54 para o desenvolvimento de toxicidade farmacológica em relação aos indivíduos obesos sem miopenia. (ANANDAVADIVELAN *et al.*, 2016).

Diferentemente da maioria dos estudos, a miopenia, avaliada pelo IME, não se associou ao desenvolvimento de toxicidade \geq grau 3 (geral e específica por evento adverso) e à MTTF, não sendo capaz de prever estes dois últimos desfechos em pacientes com câncer de ovário tratadas com carboplatina e paclitaxel. É possível também, que a diferença nos resultados entre os estudos se deva ao uso de pontos de corte distintos para a classificação da miopenia, tornando difícil a comparação (RIER *et al.*, 2018).

O único estudo, até o momento, que avaliou o impacto da composição corporal sobre a toxicidade à quimioterapia primária com carboplatina e paclitaxel em mulheres com câncer de ovário foi realizado por Yoshikawa *et al.* (2017), no qual identificou-se a miopenia como fator de risco independente para o desenvolvimento de neuropatia periférica (OR 3,93; IC 95% 1,17–15,87; $p=0,03$), uns dos eventos adversos mais comuns desencadeados pelo uso principalmente do paclitaxel (PARK *et al.*, 2011).

Entretanto, os autores utilizaram a avaliação isolada do músculo psoas e sua mediana como ponto de corte para a classificação da miopenia (YOSHIKAWA *et al.*, 2017), o que não é representativo do ME total e não deve ser utilizada como seu substituto, conforme aponta um outro estudo também desenvolvido em pacientes com câncer de ovário (RUTTEN *et al.*, 2017b).

A sarcopenia representa não apenas a perda quantitativa de ME, mas também a fragilidade funcional (RAMSEY *et al.*, 2007). Diferentemente da sarcopenia, que considera a qualidade muscular indiretamente ao contemplar a função física (CORREA-DE-ARAUJO *et al.*, 2017), a miopenia não necessariamente indica a redução da qualidade muscular, visto que este tecido pode apresentar alta ou baixa radiodensidade.

A diminuição da densidade do ME, por infiltração lipídica, é refletida em comprometimento da função muscular (ANTOUN *et al.*, 2013; MARTIN *et al.*, 2013). Neste contexto, a MAM é um marcador indireto de infiltração de gordura no músculo, que indica a média geral da radiodensidade do ME, e está associada à inflamação sistêmica e pior estado funcional, como ocorre na caquexia do câncer (ROLLINS *et al.*, 2016).

A redução da MAM em pacientes com câncer durante o tratamento pode representar maior risco de complicações e toxicidade à quimioterapia durante regimes sucessivos

(AKAHORI *et al.*, 2015). Todavia, no presente estudo, a MAM não foi capaz de prever a ocorrência de toxicidade \geq grau 3 ou MTTF.

O IMEAR também indica a qualidade do ME, entretanto é um índice normalizado pela estatura, que visa à avaliação isolada da área do músculo de melhor qualidade, ou seja, de mais alta radiodensidade e, portanto, presumidamente sem infiltração de gordura. Curiosamente, este foi o único índice relacionado ao ME com capacidade de prever a ocorrência de toxicidade \geq grau 3, em detrimento da avaliação pela média de atenuação da radiação muscular.

Por se tratar de uma metodologia proposta recentemente pelo nosso grupo (DE PAULA *et al.*, 2017), ainda não há novos estudos que comparem o efeito provocado por estas duas metodologias de avaliação da qualidade muscular (IMEAR e MAM) sobre a incidência de toxicidade em pacientes com câncer submetidos à quimioterapia.

No entanto, para os desfechos relacionados à sobrevida e complicações cirúrgicas, este indicador mostrou-se superior à MAM em mulheres com câncer ginecológico (DE PAULA *et al.*, 2017; DE PAULA; RODRIGUES; CHAVES, 2018; RODRIGUES; CHAVES, 2018). No que tange ao efeito sobre a toxicidade à quimioterapia, hipotetizamos que pacientes que possuem quantidade do IMEAR acima do p75 apresentem maior quantidade de ME metabolicamente ativo e, portanto, menor risco de toxicidade às drogas hidrofílicas e metabolizadas neste tecido. Entretanto, os mecanismos pelos quais o IMEAR se relaciona com estes desfechos ainda permanecem desconhecidos.

O objetivo da determinação da dose de quimioterapia é encontrar um equilíbrio entre a eficácia ótima e a toxicidade excessiva, que pode levar a atrasos ou reduções de dose da droga administrada. Como a creatinina está intimamente relacionada ao músculo esquelético, o uso da composição corporal em detrimento do peso corporal e da TFG estimada pode reduzir substancialmente a variabilidade inter-pacientes nos perfis de toxicidade (PURCELL *et al.*, 2016).

Neste sentido, pesquisadores têm se interessado pela elaboração de novas estratégias que considerem a composição corporal na determinação da dose de quimioterapia. Chu *et al.* (2015), em estudo com pacientes com tumores sólidos, desenvolveram uma equação com viabilidade e melhor precisão da dosagem de quimioterapia, estimando o clearance de creatinina pela área de superfície muscular de exames de imagem de TC, a qual apresentou forte correlação com a medida real do clearance de creatinina ($r^2=0,80$).

Outra publicação específica com 15 pacientes com câncer de ovário demonstrou que a TFG estimada, utilizando a MLG, ou seja, os componentes metabolicamente ativos (ME, tecido dos órgãos, água intra e extracelular e tecido osso), apresentou melhor correlação

($r=0,605$) quando comparada às equações de predição de TFG derivadas unicamente do peso corporal (DONADIO *et al.*, 2009).

A baixa MLG está associada à toxicidade farmacológica, já que esses pacientes podem ser menos capazes de eliminar eficientemente uma droga distribuída ou metabolizada neste compartimento (PRADO *et al.*, 2013b). No entanto, o motivo pelo qual a quantidade reduzida especificamente de ME de mais alta radiodensidade aumenta o risco de toxicidade \geq grau 3 ainda não foi estudado.

Variações consideráveis no ME em pacientes com ASC idênticas foram documentadas pela aplicação da TC. O ME mostrou-se fracamente correlacionado com a ASC ($r^2=0,37$) em pacientes obesos com tumores sólidos (PRADO *et al.*, 2008). Embora exista evidência de que o ME seja uma melhor base para normalizar a dose de medicamentos que são distribuídos e metabolizados por tecidos magros (COSOLO *et al.*, 1994; MORGAN E BRAY, 1994), pouco se sabe sobre o ajuste em relação ao tecido adiposo e drogas hidrofóbicas.

6.2.1.2 Tecido adiposo e toxicidade à quimioterapia

Alterações adversas na composição do tecido muscular têm contribuído para a diminuição do desempenho muscular observado em adultos mais velhos (GOODPASTER *et al.*, 2000; MANINI *et al.*, 2007). O pico de força muscular em função do tamanho do músculo é um preceito bem estabelecido em fisiologia (BAMMAN *et al.*, 2000).

Entretanto, é importante ressaltar que alterações adversas na qualidade muscular, baseadas na composição tecidual ou na produção de força, podem preceder a perda de massa muscular (FERRUCCI *et al.*, 2012; GOODPASTER *et al.*, 2006; VISSER *et al.*, 2005). Durante a última década, a mioesteatose, infiltração de gordura ectópica no ME, emergiu como um importante fator subjacente à qualidade muscular e também como um possível preditor de função muscular e estado metabólico (MILJKOVIC; ZMUDA, 2010).

Os índices que avaliaram o compartimento adiposo, ITASC e ITAIM, foram os principais preditores de toxicidade \geq grau 3, com maior risco observado de 3,7 e 4,1 vezes, respectivamente (modelo 2). Até o momento, não existem estudos que avaliem a influência do TASC e TAIM em pacientes com câncer de ovário tratadas com carboplatina e paclitaxel. No presente estudo, tanto o TASC quanto o intramuscular, separadamente, não se associaram à toxicidade farmacológica e não foram considerados fatores de preditores deste desfecho.

O único estudo encontrado avaliou a adiposidade em pacientes com câncer de ovário recidivado tratadas com trabectedina e doxorrubicina lipossomal peguilada, dentro do contexto de um estudo randomizado, multicêntrico, aberto e de fase III. Os autores

observaram que, dentre as pacientes com sobrepeso e obesas, aquelas que desenvolveram toxicidade farmacológica possuíam média de MG significativamente inferior às que não desenvolveram (24,0 Kg vs. 27,3 Kg; $p=0,03$), considerada como interrupção ou redução de dose pela presença de toxicidade \geq grau 3 (PRADO *et al.*, 2014b).

Essencialmente, duas modalidades de depósitos de gordura são identificadas dentro do músculo esquelético, possuindo funções variadas (MILJKOVIC; ZMUDA, 2010): a gordura intermuscular, definida como os tecidos adiposos extracelulares visíveis localizados abaixo do músculo e entre e dentro dos grupos musculares (MANINI *et al.*, 2007); e a infiltração de gordura nos miócitos (conhecida como gordura intramuscular ou intramiocelular), que representa as gotículas lipídicas microscópicas utilizadas como energia dentro do músculo (CORREA-DE-ARAUJO *et al.*, 2017).

A mioesteatose não é um depósito de gordura inerte que simplesmente preenche o espaço deixado pela perda de ME. Níveis excessivos de infiltração de gordura no ME podem afetar negativamente o tecido muscular esquelético. A mioesteatose também pode levar à transição das fibras musculares do tipo II para o tipo I (MASTROCOLA *et al.*, 2015), resultando em músculos com capacidade contrátil e potência diminuídas (REID; FIELDING, 2012).

A mioesteatose tem sido associada com resistência à insulina e um risco aumentado de desenvolvimento diabetes *mellitus* tipo 2 (GOODPASTER *et al.*, 2003; MILJKOVIC *et al.*, 2013b, 2016), HAS (MILJKOVIC *et al.*, 2013b) e dislipidemia (MILJKOVIC *et al.*, 2013a). Embora os mecanismos específicos subjacentes aos efeitos prejudiciais da mioesteatose no metabolismo muscular local e sistêmico permaneçam desconhecidos, várias hipóteses têm sido propostas para apoiar essa relação (CORREA-DE-ARAUJO *et al.*, 2017).

É teorizado que a proximidade da gordura à fibra muscular pode prejudicar o ambiente muscular local através de níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias locais ou sistêmicas (VETTOR *et al.*, 2009; ZOICO *et al.*, 2010). O aumento de lipídios no ME também pode reduzir o fluxo sanguíneo nutritivo e, assim, prejudicar a ação da insulina e sua capacidade de difusão (LEE *et al.*, 2009).

Além disso, descobertas recentes indicam que um aumento no número de adipócitos intermusculares tem um impacto local direto no metabolismo do miócito esquelético, causando expressão aumentada de RNAm de miotina em genes envolvidos no metabolismo oxidativo (KOVALIK *et al.*, 2011). Também é hipotetizado que a taxa crescente de lipólise no ME resulta em uma concentração elevada de glicose tecidual (TURCOTTE; FISHER, 2008).

Além das alterações no metabolismo muscular local, ela também pode prejudicar a mobilidade do ME devido a mudanças mecânicas na musculatura, provocadas por alterações na orientação das fibras musculares (YOSHIDA *et al.*, 2012). Finalmente, as citocinas pró-inflamatórias secretadas pelo tecido adiposo no microambiente do ME podem levar à proteólise e ao catabolismo muscular (VETTOR *et al.*, 2009; ZOICO *et al.*, 2010).

Diferenças nas funções metabólicas e secretórias entre os adipócitos intramusculares e os adipócitos subcutâneos foram evidenciadas (GARDAN; GONDRET; LOUVEAU, 2006; SMITH; CROUSE, 1984). Os adipócitos intramusculares apresentam atividades enzimáticas lipogênicas mais baixas, menor tamanho celular e menor conteúdo lipídico do que os adipócitos subcutâneos (LEE; KAUFFMAN, 1974). No entanto, o mecanismo subjacente às diferenças regionais na adipogênese ainda permanece desconhecido (HAIYIN HAN *et al.*, 2017).

A circulação sanguínea sistêmica fornece recursos de transporte para hormônios endócrinos, citocinas (adipocinas e miocinas) e nutrição para o desenvolvimento do tecido adiposo. No entanto, o desenvolvimento de adipócitos intramusculares é afetado pela atividade parácrina das fibras musculares esqueléticas, devido à sua localização particular nas proximidades destas fibras. Por exemplo, a IL-15, miostatina e irisina inibem a diferenciação de adipócitos e deposição de gordura através da via de sinalização do ME para a gordura (HUH *et al.*, 2014; OKUMURA *et al.*, 2017; QUINN, 2008).

Os lípidios localizados no ME são compostos por uma variedade de espécies lipídicas, incluindo ácidos graxos livres, diacilglicerol, triacilglicerol e fosfolípidios. Não somente o conteúdo, mas também a composição dos lípidios pode acarretar efeitos patológicos pelo acúmulo de gordura, como a redução da função. Estudo desenvolvido por Chabowski *et al.* (2012) revelou que o acúmulo de diacilgliceróis, mas não o triacilglicerol, está associado à resistência à insulina em tecidos não adiposos (CHABOWSKI *et al.*, 2012).

Os dois parâmetros mais relevantes na farmacocinética são a distribuição de volume de uma droga (estimativa da distribuição no tecido extravascular) e sua depuração (taxa de remoção do corpo). Ambas são afetadas pelo excesso de tecido adiposo corporal, que está associado à diminuição do fluxo sanguíneo regional, podendo afetar a ligação das drogas às proteínas plasmáticas e, indiretamente, alterar a distribuição do volume de um medicamento. Além disso, quanto mais lipofílica for uma droga, mais provável será a distribuição de volume afetada nestes pacientes (HOROWITZ; WRIGHT, 2015; HUNTER *et al.*, 2009).

Acredita-se que medicamentos hidrofóbicos, como o paclitaxel, sejam distribuídos no tecido adiposo. Portanto, pacientes com MG reduzida podem apresentar maior toxicidade ao paclitaxel, à medida que ocorre um menor volume de distribuição neste tecido, resultando

em níveis plasmáticos mais elevados de drogas sistêmicas (RIER *et al.*, 2018). Corroborando esta hipótese, a quantidade reduzida de ambos os tecidos adiposos nas pacientes do estudo pode ter conferido maior risco pelo aumento dos níveis plasmáticos do paclitaxel, em decorrência da sua baixa distribuição neste tecido.

Paralelamente, como a ASC não leva em consideração a composição corporal, indivíduos com ASC idêntica, mas com MG diferente, receberiam a mesma quantidade de droga quimioterápica e, como resultado, experimentaríamos diferentes reações às drogas hidrofóbicas, como o paclitaxel (PRADO *et al.*, 2013b). Pacientes obesos, muitas vezes têm uma resposta imprevisível à dose de quimioterapia, em parte devido à farmacocinética discrepante nesses indivíduos, às práticas ambíguas de dosagem da quimioterapia e à variabilidade da composição corporal apresentada (PURCELL *et al.*, 2016).

Bandera *et al.* (2015) relataram que pacientes obesas com câncer de ovário receberam 38% e 45% a menos da dose em mg/kg de peso corporal de paclitaxel e carboplatina, respectivamente, em comparação com mulheres com peso normal ($p < 0,001$). Além disso, a mortalidade geral e específica pelo câncer de ovário aumentou com uma intensidade dose relativa menor que 70% da dose regular.

Entretanto, limitar a dose de quimioterapia nestes pacientes pode afetar negativamente a sobrevida, como demonstrado no estudo de Hanna *et al.* (2013), que incluiu mulheres com câncer de ovário avançado, as quais apresentaram menor SG nas análises multivariadas. Os autores observaram que a redução de dose aumentou o risco de morte (HR 1,71; IC95% 1,19-2,45, $p = 0,003$). Adicionalmente, Carroll *et al.* (2014) relataram que doses completas de quimioterapia não aumentaram a incidência e a gravidade das toxicidades em pacientes obesos.

Em face ao exposto, a *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) publicou orientações sobre o estabelecimento da dose adequada de quimioterapia para pacientes obesos. Com base na literatura disponível, os autores concluíram que não há evidências de que a toxicidade a curto ou longo prazo esteja aumentada entre pacientes obesos que recebem doses baseadas no peso total. Portanto, as diretrizes recomendam o uso de doses de quimioterapia baseadas neste parâmetro para tratar pacientes obesos com câncer, particularmente quando o objetivo do tratamento é a cura (GRIGGS *et al.*, 2012).

6.3 Limitações e pontos fortes do estudo

Algumas limitações existentes no estudo devem ser discutidas. Inicialmente, a natureza retrospectiva deste trabalho pode ter limitado os resultados e parâmetros de pesquisa relevantes podem não ter sido relatados de maneira consistente e protocolada, como os sintomas apresentados após a quimioterapia. Neste contexto, a observação mais frequente dos eventos hematológicos pode estar relacionada, em parte, ao registro desta informação estar menos suscetível a erro, uma vez que os resultados destas variáveis estão disponíveis em sistema eletrônico na instituição.

Outrossim, a influência de variáveis importantes para a ocorrência de toxicidade não foram consideradas, como o perfil de inflamação sistêmica e a albumina, haja vista a ausência destas informações. Medidas de inflamação sistêmica, comum em pacientes com câncer, podem desempenhar um papel importante na ocorrência de toxicidade farmacológica (MIR *et al.*, 2012b).

Em segundo lugar, o exame de TC do abdome a nível da L3 foi o método escolhido para a mensuração dos parâmetros de composição corporal, o que levou à não inclusão de um grande número de pacientes sem imagens de TC disponíveis. Ainda sobre a TC, devido à apresentação de massas pélvicas bastante volumosas das pacientes incluídas no estudo, não foi possível realizar a demarcação e quantificação do tecido adiposo visceral e, conseqüentemente, da MG corporal, que possui associação com a toxicidade à quimioterapia no câncer de ovário (PRADO *et al.*, 2014b)

Por outro lado, enquanto a maioria dos estudos que avaliam a relação entre a composição corporal e a toxicidade à quimioterapia envolvem um número relativamente pequeno de pacientes, que realizam diferentes protocolos de quimioterapia, este estudo avaliou 170 mulheres com câncer de ovário, do tipo adenocarcinoma, e tratadas exclusivamente em um único centro de referência, durante um período pré-definido, aumentando a homogeneidade da amostra.

O método utilizado para avaliação da composição corporal no presente trabalho também deve ser destacado. Comumente, estudos que avaliam a composição corporal utilizam a BIA, método com baixa acurácia para pacientes com câncer, especialmente com estadiamento avançado. A TC é rotineiramente realizada em pacientes com câncer de ovário para avaliar o tamanho tumoral e é considerada um método validado e objetivo de avaliação da composição corporal no nível dos órgãos teciduais no âmbito da pesquisa (PRADO; BIRDSELL; BARACOS, 2009). Portanto, torna-se conveniente usá-la para a identificação de fatores de risco, relacionados à composição corporal, para o desenvolvimento de toxicidade,

sendo um procedimento relativamente exequível na rotina clínica, sem custo incremental ou exposição adicional à radiação.

A avaliação adicional da qualidade deste tecido pode ser considerada um ponto forte do estudo. A utilização de uma metodologia diferenciada para avaliação da radiodensidade do ME implicou em resultados diferentes dos já descritos anteriormente, visto que somente o IMEAR, dentre os parâmetros musculares, foi capaz de prever a ocorrência de toxicidade \geq ao grau 3.

Por fim, diferentemente da maioria dos estudos que avaliam toxicidade à quimioterapia, nos preocupamos em documentar e inserir como fator de ajuste nas análises estatísticas a possível utilização de medicamentos que poderiam ter interferido na farmacocinética da carboplatina e paclitaxel, potencialmente impactando no grau de toxicidade geral e farmacológica.

7. CONCLUSÕES

- A proporção de redução de carboplatina e a realização de menos de 6 ciclos foi significativamente superior nas mulheres que possuíam IMEAR e ITAM < p75, respectivamente;
- Excetuando-se os parâmetros de composição corporal, a realização de monoterapia no primeiro ciclo de tratamento reduziu o risco de incidência de MTTF e o $PS \geq 2$ aumentou o risco deste desfecho;
- Dentre os eventos adversos, a maioria das mulheres com menor quantidade de tecido adiposo, tanto o subcutâneo quanto o intramuscular, apresentou neutropenia \geq grau 3, ao passo que aquelas com menores quantidades do ME com elevada radiodensidade, avaliado pelo IMEAR, apresentaram anemia \geq grau 3;
- Os ITASC e ITAIM se associaram à incidência de toxicidade \geq grau 3 e foram considerados fatores preditores deste desfecho em análise multivariada;
- O IMEAR foi o único parâmetro do ME preditor de toxicidade \geq grau 3. A MAM não foi capaz de predizer este desfecho;
- Nenhum dos parâmetros de composição corporal foi capaz de predizer a incidência de MTTF, mesmo após ajustes em análise multivariada.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados deste estudo apontam que os parâmetros de composição corporal podem representar um fator determinante no estabelecimento da dose de quimioterapia, principalmente em indivíduos com adiposidade aumentada e menor área de MEAR.

Os resultados apresentados têm algumas implicações para o suporte nutricional de pacientes com câncer de ovário. Considerando o risco de prejuízos na resposta ao tratamento, o ajuste de dose baseado na adiposidade individualizada, geralmente avaliada pelo IMC, não é recomendado. Portanto, dada a elevada prevalência de miopenia e mioesteatose, o foco inicial deve ser no correto planejamento da terapia nutricional para a manutenção ou ganho de tecido muscular esquelético de alta radiodensidade.

Tendo em vista que a maioria dos medicamentos antineoplásicos é hidrofílica, são necessários estudos adicionais que considerem doses individualizadas, com base não somente na quantidade de ME, mas principalmente na proporção deste tecido com alta radiodensidade, englobando, desta forma, a qualidade do ME. O tecido adiposo, tanto o intramuscular quanto o subcutâneo, também devem ser considerados, haja vista o risco de toxicidade apresentada em mulheres com quantidades inferiores ao p75.

Adicionalmente, a farmacocinética e a farmacodinâmica dos medicamentos antineoplásicos devem ser bem compreendidas, com o objetivo de melhorar significativamente a tolerância à quimioterapia pela adequação da distribuição destas drogas, reduzindo a incidência de toxicidade.

Outrossim, a ampliação dos nossos achados em um conjunto maior de pacientes com coleta prospectiva de dados é necessária para confirmar o efeito dos parâmetros de composição corporal sobre a incidência e a determinação da toxicidade à quimioterapia.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADDISON, Odessa; MARCUS, Robin L.; LASTAYO, Paul C.; *et al.* Intermuscular Fat: A Review of the Consequences and Causes. **International Journal of Endocrinology**, v. 2014, p. 1–11, 8 jan. 2014. Disponível em: <<http://www.hindawi.com/journals/ije/2014/309570/>>. Acesso em: 16 fev. 2019.

AKAHORI, Takahiro; SHO, Masayuki; KINOSHITA, Shoichi; *et al.* Prognostic Significance of Muscle Attenuation in Pancreatic Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemoradiotherapy. **World Journal of Surgery**, v. 39, n. 12, p. 2975–2982, dec. 2015. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00268-015-3205-3>>. Acesso em: 26 jan. 2019.

AKIN, Julie M.; WADDELL, J. Aubrey; SOLIMANDO, Dominic A. Paclitaxel and Carboplatin (TC) Regimen for Ovarian Cancer. **Hospital Pharmacy**, v. 49, n. 5, p. 425–431, may. 2014. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/full/10.1310/hpj4905-425>>. Acesso em: 30 set. 2018.

ALLEMANI, Claudia; WEIR, Hannah K; CARREIRA, Helena; *et al.* Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). **The Lancet**, v. 385, n. 9972, p. 977–1010, mar. 2015. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673614620389>>. Acesso em: 24 fev. 2018.

ALI, Raafi; BARACOS, Vickie E.; SAWYER, Michael B.; *et al.* Lean body mass as an independent determinant of dose-limiting toxicity and neuropathy in patients with colon cancer treated with FOLFOX regimens. **Cancer Medicine**, v. 5, n. 4, p. 607–616, apr. 2016. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/cam4.621>>. Acesso em: 15 dez. 2018.

ALSOP, Kathryn; FEREDAY, Sian; MELDRUM, Cliff; *et al.* BRCA Mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation–positive women with ovarian cancer: a report from the australian ovarian cancer study group. **Journal of Clinical Oncology**, v. 30, n. 21, p. 2654–2663, 20 jul. 2012. Disponível em: <<http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2011.39.8545>>. Acesso em: 15 mar. 2018.

ANANDAVADIVELAN, Poorna; BRISMAR, Torkel B.; NILSSON, Magnus; *et al.* Sarcopenic obesity: A probable risk factor for dose limiting toxicity during neo-adjuvant chemotherapy in oesophageal cancer patients. **Clinical Nutrition**, v. 35, n. 3, p. 724–730, jun. 2016. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561415001430>>. Acesso em: 20 set. 2018.

ANDO, Yuichi; SHIMOKATA, Tomoya; YASUDA, Yoshinari; *et al.* Carboplatin dosing for adult japanese patients. **Nagoya Journal of Medical Science**, v. 76, p. 9, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4345715/pdf/2186-3326-76-0001.pdf>>. Acesso em: 20 set. 2018.

ANKER, Stefan D.; COATS, Andrew J. S.; MORLEY, John E.; *et al.* Muscle wasting disease: a proposal for a new disease classification. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 5, n. 1, p. 1–3, mar. 2014. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1007/s13539-014-0135-0>>. Acesso em: 23 dez. 2018.

ANTOUN, Sami; BARACOS, Vickie E.; BIRDSELL, Laura; *et al.* Low body mass index and sarcopenia associated with dose-limiting toxicity of sorafenib in patients with renal cell carcinoma. **Annals of Oncology**, v. 21, n. 8, p. 1594–1598, 1 aug. 2010. Disponível em: <<https://academic.oup.com/annonc/article-lookup/doi/10.1093/annonc/mdp605>>. Acesso em: 30 dez. 2018.

ANTOUN, Sami; LANOY, Emilie; IACOVELLI, Roberto; *et al.* Skeletal muscle density predicts prognosis in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with targeted therapies: Prognostic Role of Muscle Density. **Cancer**, v. 119, n. 18, p. 3377–3384, sep. 2013. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.28218>>. Acesso em: 20 set. 2018.

AREDES, Mariah A.; GARCEZ, Marcelly R.; CHAVES, Gabriela V. Influence of chemoradiotherapy on nutritional status, functional capacity, quality of life and toxicity of treatment for patients with cervical cancer: Influence of chemoradiotherapy in cervical cancer. **Nutrition & Dietetics**, v. 75, n. 3, p. 263–270, jul. 2018. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/1747-0080.12414>>. Acesso em: 16 dez. 2018.

ARGILÉS, Josep M.; BUSQUETS, Sílvia; STEMMLER, Britta; *et al.* Cancer cachexia: understanding the molecular basis. **Nature Reviews Cancer**, v. 14, n. 11, p. 754–762, nov. 2014. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/nrc3829>>. Acesso em: 24 dez. 2018.

ARENDS, Jann; BACHMANN, Patrick; BARACOS, Vickie; *et al.* ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. **Clinical Nutrition**, v. 36, n. 1, p. 11–48, feb. 2017. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561416301819>>. Acesso em: 16 dez. 2018.

ARRIETA, Oscar; MICHEL ORTEGA, Rosa M; VILLANUEVA-RODRÍGUEZ, Geraldine; *et al.* Association of nutritional status and serum albumin levels with development of toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with paclitaxel-cisplatin chemotherapy: a prospective study. **BMC Cancer**, v. 10, n. 1, dec. 2010. Disponível em: <<http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-10-50>>. Acesso em: 19 jan. 2019.

AUBREY, Waddell J.; ESFANDIARI, Nina; BARACOS, Vickie E.; *et al.* Measurement of skeletal muscle radiation attenuation and basis of its biological variation. **Acta Physiologica**, v. 210, n. 3, p. 489–497, mar. 2014. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/apha.12224>>. Acesso em: 20 set. 2018.

AUNE, Dagfinn; NAVARRO ROSENBLATT, Deborah A.; CHAN, Doris Sau Man; *et al.* Anthropometric factors and ovarian cancer risk: A systematic review and nonlinear dose-response meta-analysis of prospective studies: Anthropometric factors and ovarian cancer risk. **International Journal of Cancer**, v. 136, n. 8, p. 1888–1898, 15 apr. 2015. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.29207>>. Acesso em: 25 fev. 2019.

AUST, Stefanie; KNOGLER, Thomas; PILS, Dietmar; *et al.* Skeletal muscle depletion and markers for cancer cachexia are strong prognostic factors in epithelial ovarian cancer. **PLOS ONE**, v. 10, n. 10, p. e0140403, 12 oct. 2015. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0140403>>. Acesso em: 20 set. 2018.

AUSTRALIAN CANCER STUDY GROUP (OVARIAN CANCER); THE AUSTRALIAN

OVARIAN CANCER STUDY GROUP; DICK, Marie-Louise B.; *et al.* Incomplete pregnancy and risk of ovarian cancer: results from two Australian case–control studies and systematic review. **Cancer Causes & Control**, v. 20, n. 9, p. 1571–1585, nov. 2009. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s10552-009-9402-3>>. Acesso em: 24 fev. 2019.

THE AUSTRALIAN CANCER STUDY (OVARIAN CANCER); AUSTRALIAN OVARIAN CANCER STUDY GROUP; ON BEHALF OF THE OVARIAN CANCER ASSOCIATION CONSORTIUM; *et al.* Cigarette smoking and risk of ovarian cancer: a pooled analysis of 21 case–control studies. **Cancer Causes & Control**, v. 24, n. 5, p. 989–1004, may. 2013. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s10552-013-0174-4>>. Acesso em: 25 fev. 2019.

AU-YEUNG, George; WEBB, Penelope M.; DEFAZIO, Anna; *et al.* Impact of obesity on chemotherapy dosing for women with advanced stage serous ovarian cancer in the Australian Ovarian Cancer Study (AOCS). **Gynecologic Oncology**, v. 133, n. 1, p. 16–22, apr. 2014. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S009082581400047X>>. Acesso em: 20 set. 2018.

BAKER, Sharyn D.; VERWEIJ, Jaap; ROWINSKY, Eri K.; *et al.* Role of body surface area in dosing of investigational anticancer agents in adults, 1991–2001. **JNCI Journal of the National Cancer Institute**, v. 94, n. 24, p. 1883–1888, 18 dec. 2002. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/94.24.1883>>. Acesso em: 30 dez. 2018.

BALOGUN, Nyaladzi; FORBES, Alastair; WIDSCHWENDTER, Martin; *et al.* Noninvasive nutritional management of ovarian cancer patients: beyond intestinal obstruction. **International Journal of Gynecological Cancer**, v. 22, n. 6, p. 1089–1095, jul. 2012. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00009577-201207000-00029>>. Acesso em: 15 dez. 2018.

BAMMAN, Marcas M.; NEWCOMER, Bradley R.; LARSON-MEYER, D. Enette; *et al.*

Evaluation of the strength-size relationship in vivo using various muscle size indices: **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 32, n. 7, p. 1307–1313, aug. 2000. Disponível em: <<https://insights.ovid.com/crossref?an=00005768-200007000-00019>>. Acesso em: 23 fev. 2019.

BANDERA, Elisa V.; LEE, Valerie S.; RODRIGUEZ-RODRIGUEZ, Lorna; *et al.* Impact of chemotherapy dosing on ovarian cancer survival according to body mass index. **JAMA Oncology**, v. 1, n. 6, p. 737, 1 sep. 2015. Disponível em: <<http://oncology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaoncol.2015.1796>>. Acesso em: 21 fev. 2019.

BANERJI, Aleena; LAX, Timothy; GUYER, Autumn; *et al.* Management of hypersensitivity reactions to carboplatin and paclitaxel in an outpatient oncology infusion center: a 5-year review. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 2, n. 4, p. 428–433, jul. 2014. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213219814001810>>. Acesso em: 25 fev. 2019.

BARBOSA-SILVA, Maria Cristina G; BARROS, Aluísio JD. Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: a new perspective on its use beyond body composition equations: **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 8, n. 3, p. 311–317, may. 2005. Disponível em: <<https://insights.ovid.com/crossref?an=00075197-200505000-00012>>. Acesso em: 24 dez. 2018.

BARBOSA-SILVA, Maria Cristina G. Subjective and objective nutritional assessment methods: what do they really assess?: **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 11, n. 3, p. 248–254, may. 2008. Disponível em: <<https://insights.ovid.com/crossref?an=00075197-200805000-00010>>. Acesso em: 20 set. 2018.

BARPE, Deise Raquel; ROSA, Daniela Dornelles; FROEHLICH, Pedro Eduardo. Pharmacokinetic evaluation of doxorubicin plasma levels in normal and overweight patients with breast cancer and simulation of dose adjustment by different indexes of body mass. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 41, n. 3–4, p. 458–463, nov. 2010.

Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928098710002824>>. Acesso em: 6 jan. 2019.

BARRET, Maximilien; ANTOUN, Sami; DALBAN, Cécile; *et al.* Sarcopenia is linked to treatment toxicity in patients with metastatic colorectal cancer. **Nutrition and Cancer**, v. 66, n. 4, p. 583–589, 19 may. 2014. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01635581.2014.894103>>. Acesso em: 30 dez. 2018.

BENEDET, J.L. *et al.* FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 70, n. 2, p. 209–262, ago. 2000. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1016/S0020-7292%2800%2990001-8>>. Acesso em: 5 maio 2018.

BERTHOLEE, Daphne; MARING, Jan Gerard; VAN KUILENBURG, André B. P. Genotypes affecting the pharmacokinetics of anticancer drugs. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 56, n. 4, p. 317–337, apr. 2017. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s40262-016-0450-z>>. Acesso em: 30 dez. 2018.

BHALLA, Kapil N. Microtubule-targeted anticancer agents and apoptosis. **Oncogene**, v. 22, n. 56, p. 9075–9086, dec. 2003. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/1207233>>. Acesso em: 30 dez. 2018.

BHARADWAJ, Shishira; GINOYA, Shaiva; TANDON, Parul; *et al.* Malnutrition: laboratory markers vs nutritional assessment. **Gastroenterology Report**, p. gow013, 11 may. 2016. Disponível em: <<https://academic.oup.com/gastro/article-lookup/doi/10.1093/gastro/gow013>>. Acesso em: 24 dez. 2018.

BIGLIA, Nicoletta; SGANDURRA, Paola; BOUNOUS, Valentina Elisabetta; *et al.* Ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers: analysis of prognostic factors and survival. **ecancermedicalscience**, v. 10, 3 may. 2016. Disponível em: <<http://www.ecancer.org/journal/10/full/639-ovarian-cancer-in-brca1-and-brca2-gene>>

mutation-carriers-analysis-of-prognostic-factors-and-survival.php>. Acesso em: 24 fev. 2019.

BIOLO, Gianni; CEDERHOLM, Tommy; MUSCARITOLI, Maurizio. Muscle contractile and metabolic dysfunction is a common feature of sarcopenia of aging and chronic diseases: From sarcopenic obesity to cachexia. **Clinical Nutrition**, v. 33, n. 5, p. 737–748, oct. 2014. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S026156141400082X>>. Acesso em: 4 fev. 2019.

BOOTH, Andrea; MAGNUSON, Aaron; FOUTS, Josephine; *et al.* Adipose tissue, obesity and adipokines: role in cancer promotion. **Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation**, v. 21, n. 1, 1 jan. 2015. Disponível em: <<https://www.degruyter.com/view/j/hmbci.2015.21.issue-1/hmbci-2014-0037/hmbci-2014-0037.xml>>. Acesso em: 15 fev. 2019.

BOZZETTI, Frederico; ARENDS, Jann; LUNDHOLM, Kent; *et al.* ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Non-surgical oncology. **Clinical Nutrition**, v. 28, n. 4, p. 445–454, aug. 2009. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561409000843>>. Acesso em: 5 jan. 2019.

BOZZETTI, Frederico. Forcing the vicious circle: sarcopenia increases toxicity, decreases response to chemotherapy and worsens with chemotherapy. **Annals of Oncology**, v. 28, n. 9, p. 2107–2118, 01 sep. 2017. Disponível em: <<http://academic.oup.com/annonc/article/28/9/2107/3857740/Forcing-the-vicious-circle-sarcopenia-increases>>. Acesso em: 12 fev. 2019.

BRABEC, Viktor; KASPARKOVA, Jana. Modifications of DNA by platinum complexes. **Drug Resistance Updates**, v. 8, n. 3, p. 131–146, jun. 2005. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1368764605000324>>. Acesso em: 30 dez. 2018.

BRAEM, Marieke G. M.; ONLAND-MORET, N. Charlotte; SCHOUTEN, Leo J.; *et al.* Multiple miscarriages are associated with the risk of ovarian cancer: results from the european prospective investigation into cancer and nutrition. **PLoS ONE**, v. 7, n. 5, p. e37141, 18 may. 2012. Disponível em: <<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0037141>>. Acesso em:

25 fev. 2019.

BRAY, Freddie; FERLAY, Jacques; SOERJOMATARAM, Isabelle; *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394–424, nov. 2018. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21492>>. Acesso em: 30 dez. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS. **Sistema de informações sobre mortalidade**. Brasília, DF, 2017a. Disponível em:<<http://datasus.saude.gov.br/>> Acesso em: 13 jan. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil**, Rio de Janeiro, 130 p., 2018. Disponível em: <<http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018//>>. Acesso em: 10 mar. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Inquérito Brasileiro de Nutrição Oncológica (IBNO)**. Rio de Janeiro, RJ, 136 p., 2013. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/IBNO_completo_2.pdf>. Acesso em: 15 set. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portal SBE - Saúde Baseada em Evidências. **Micromedex 2.0**, 2017b. Disponível em: <<http://psbe.ufrn.br/>>. Acesso em: 19 jul. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Serviço de Oncologia Clínica: **Rotinas Internas do INCA**. Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro, RJ, p. 241-245, 2011.

BREWER, Jamie R.; MORRISON, Gladys; DOLAN, M. Eileen; *et al.* Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Current status and progress. **Gynecologic Oncology**, v. 140, n. 1, p. 176–183, jan. 2016. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825815301839>>. Acesso em: 30 dez. 2018.

BRISTOW, Robert E.; EISENHAUER, Eric L.; SANTILLAN, Antonio; *et al.* Delaying the

primary surgical effort for advanced ovarian cancer: A systematic review of neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreduction. **Gynecologic Oncology**, v. 104, n. 2, p. 480–490, feb. 2007. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825806009115>>. Acesso em: 25 fev. 2019.

BRONGER, Holger; HEDERICH, Philipp; HAPFELMEIER, Alexander; *et al.* Sarcopenia in Advanced Serous Ovarian Cancer: **International Journal of Gynecological Cancer**, v. 27, n. 2, p. 223–232, feb. 2017. Disponível em: <<https://insights.ovid.com/crossref?an=00009577-201702000-00005>>. Acesso em: 23 dez. 2018.

CALVERT, A Hilary; NEWELL, David R; GUMBRELL, Lindsey A; *et al.* Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. **Journal of Clinical Oncology**, v. 7, n. 11, p. 1748–1756, nov.1989. Disponível em: <<http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1989.7.11.1748>>. Acesso em: 29 out. 2018.

CAMARGO, M. Constanza; STAYNER, Leslie T.; STRAIF, Kurt; *et al.* Occupational exposure to asbestos and ovarian cancer: a meta-analysis. **Environmental Health Perspectives**, v. 119, n. 9, p. 1211–1217, sep. 2011. Disponível em: <<https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.1003283>>. Acesso em: 25 fev. 2019.

CARROLL, James P.; PROTANI, Melinda M.; NGUYEN, Linda; *et al.* Toxicity and tolerability of adjuvant breast cancer chemotherapy in obese women. **Medical Oncology**, v. 31, n. 4, apr. 2014. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s12032-014-0881-z>>. Acesso em: 21 fev. 2019.

CEDERHOLM, Tommy; BARAZZONI, Rocco; AUSTIN, Peter; *et al.* ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. **Clinical Nutrition**, v. 36, n. 1, p. 49–64, feb. 2017. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561416312420>>. Acesso em: 15 dez. 2018.

CHABOWSKI, Adrian; ŻENDZIAN-PIOTROWSKA, Malgorzata; NAWROCKI, Adrian; *et al.* Not only accumulation, but also saturation status of intramuscular lipids is significantly

affected by PPAR γ activation: PPAR γ activation and lipid saturation status. **Acta Physiologica**, v. 205, n. 1, p. 145–158, may. 2012. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1748-1716.2011.02380.x>>. Acesso em: 6 fev. 2019.

CHAN, Angela; GILKS, Blake; KWON, Janice; *et al.* New insights into the pathogenesis of ovarian carcinoma: time to rethink ovarian cancer screening. **Obstetrics & Gynecology**, v. 120, n. 4, p. 935–940, oct. 2012. Disponível em: <<http://Insights.ovid.com/crossref?an=00006250-201210000-00027>>. Acesso em: 25 fev. 2019.

CHAN, John K.; TIAN, Chunqiao; FLEMING, Gini F.; *et al.* The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: An exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study. **Gynecologic Oncology**, v. 116, n. 3, p. 301–306, mar. 2010. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825809008956>>. Acesso em: 30 set. 2018.

CHARLES, Afandi; DEWAYANI, Birgitta M.; SAHIRATMADJA, Edhyana; *et al.* Paclitaxel-carboplatin chemotherapy induced hematologic toxicities among epithelial ovarian cancer patients. **Universa Medicina**, v. 35, n. 3, p. 165, 30 nov. 2016. Disponível em: <<https://univmed.org/ejournal/index.php/medicina/article/view/122>>. Acesso em: 13 jan. 2019.

CHARLSON, M.E; POMPEI P; ALES, K.L.; *et al.* A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. **Journal of Chronic Diseases**, v. 40, n. 5, p. 373-383, 1987. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3558716>>. Acesso em: 17 dez. 2018.

CHIEN, Meng-Yueh; HUANG, Ta-Yi; WU, Ying-Tai. Prevalence of sarcopenia estimated using a bioelectrical impedance analysis prediction equation in community-dwelling elderly people in taiwan: prevalence of sarcopenia in Taiwan. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 56, n. 9, p. 1710–1715, sep. 2008. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1532-5415.2008.01854.x>>. Acesso em: 17 dez. 2018.

CHIVA, Luis; LAPUENTE, Fernando; CASTELLANOS, Teresa; *et al.* What should we expect after a complete cytoreduction at the time of interval or primary debulking surgery in advanced ovarian cancer? **Annals of Surgical Oncology**, v. 23, n. 5, p. 1666–1673, may. 2016. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1245/s10434-015-5051-9>>. Acesso em: 25 fev. 2019.

CHU, Michael P.; MCCAWE, Larissa; STRETCH, Cynthia; *et al.* Development of a new equation to estimate creatinine clearance in cancer patients. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 76, n. 1, p. 117–124, aug. 2015. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00280-015-2777-9>>. Acesso em: 27 jan. 2019.

CIBULA, David; ZIKAN, Michal; DUSEK, Ladislav; *et al.* Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis. **Expert Review of Anticancer Therapy**, v. 11, n. 8, p. 1197–1207, aug. 2011. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/era.11.38>>. Acesso em: 24 fev. 2019.

COLLINS, Jemima T.; NOBLE, Simon; CHESTER, John; *et al.* Association of sarcopenia and observed physical performance with attainment of multidisciplinary team planned treatment in non-small cell lung cancer: an observational study protocol. **BMC Cancer**, v. 15, n. 1, dec. 2015. Disponível em: <<http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-015-1565-6>>. Acesso em: 4 fev. 2019.

CORCORAN, Michael P; LAMON-FAVA, Stefania; FIELDING, Roger A. Skeletal muscle lipid deposition and insulin resistance: effect of dietary fatty acids and exercise^{1–3}. v. 85, p. 662-677, nov. 2007. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ajcn/article/85/3/662/4632981>>. Acesso em: 16 fev. 2019.

CORREA-DE-ARAÚJO, Rosaly; HARRIS-LOVE, Michael O.; MILJKOVIC, Iva; *et al.* The need for standardized assessment of muscle quality in skeletal muscle function deficit and other aging-related muscle dysfunctions: a symposium report. **Frontiers in Physiology**, v. 8, 15 fev. 2017. Disponível em: <<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2017.00087/full>>. Acesso em:

16 fev. 2019.

COSOLO, Walter C., MORGAN, Denis J., SEEMAN, Ego; *et al.* Lean body mass, body surface area and epirubicin kinetics. **Anticancer Drugs**, v. 5, n. 3, p. 293–207, 1994. Disponível em: < <https://findanexpert.unimelb.edu.au/display/publicationS1008432>>. Acesso em: 16 fev. 2019.

COUSIN, Sophie; HOLLEBECQUE, A.; KOSCIELNY, S.; *et al.* Low skeletal muscle is associated with toxicity in patients included in phase I trials. **Investigational New Drugs**, v. 32, n. 2, p. 382–387, apr. 2013. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s10637-013-0053-6>>. Acesso em: 12 jan. 2019.

CRAWFORD, Jeffrey; BECKER, Pamela Sue; ARMITAGE, James O.; *et al.* Myeloid Growth Factors, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 15, n. 12, p. 1520–1541, dec. 2017. Disponível em: <<http://www.jnccn.org/lookup/doi/10.6004/jnccn.2017.0175>>. Acesso em: 28 out. 2018.

CRUZ-JENTOFT, Afonso J.; BAEYENS, Jean P.; BAUER, Jürgen M.; *et al.* Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. **Age and Ageing**, v. 39, n. 4, p. 412–423, 1 jul. 2010. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ageing/article-lookup/doi/10.1093/ageing/afq034>>. Acesso em: 17 dez. 2018.

CUSHEN, Samantha J.; POWER, Derek G.; TEO, Min Y.; *et al.* Body composition by computed tomography as a predictor of toxicity in patients with renal cell carcinoma treated with sunitinib: **American Journal of Clinical Oncology**, v. 40, n. 1, p. 47–52, feb. 2017. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00000421-201702000-00008>>. Acesso em: 30 dez. 2018.

DA COSTA MIRANDA, Vanessa; DE SOUZA FÊDE, Ângelo Bezerra; DOS ANJOS, Carlos Henrique; *et al.* Neoadjuvant chemotherapy with six cycles of carboplatin and

paclitaxel in advanced ovarian cancer patients unsuitable for primary surgery: Safety and effectiveness. **Gynecologic Oncology**, v. 132, n. 2, p. 287–291, feb. 2014. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825813013656>>. Acesso em: 30 set. 2018.

DALAL, Shalini; HUI, David; BIDAUT, Luc; *et al.* Relationships among body mass index, longitudinal body composition alterations, and survival in patients with locally advanced pancreatic cancer receiving chemoradiation: a pilot study. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 44, n. 2, p. 181–191, aug. 2012. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0885392412001467>>. Acesso em: 20 set. 2018.

DALY, Mary B.; AXILBUND, Jennifer E.; BUYS, Sandra; *et al.* Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 8, n. 5, p. 562–594, may. 2010. Disponível em: <<http://www.jnccn.org/lookup/doi/10.6004/jnccn.2010.0043>>. Acesso em: 25 fev. 2019.

DANTZER, Robert; MEAGHER, Mary W.; CLEELAND, Charles S. Translational approaches to treatment-induced symptoms in cancer patients. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 9, n. 7, p. 414–426, jul. 2012. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/nrclinonc.2012.88>>. Acesso em: 6 jan. 2019.

DAS, Ushashree; PATEL, Shilpa; DAVE, Kalpana; *et al.* Assessment of nutritional status of gynecological cancer cases in India and comparison of subjective and objective nutrition assessment parameters. **South Asian Journal of Cancer**, v. 3, n. 1, p. 38, 2014. Disponível em: <<http://journal.sajc.org/text.asp?2014/3/1/38/126518>>. Acesso em: 24 dez. 2018.

DAVIES, Michelle. Nutritional screening and assessment in cancer-associated malnutrition. **European Journal of Oncology Nursing**, v. 9, p. S64–S73, jan. 2005. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1462388905001079>>. Acesso em: 16 dez. 2018.

DELMONICO, Matthew J.; HARRIS, Tamara B.; LEE, Jung-Sun; *et al.* Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women: sarcopenia indices, performance, and aging. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 55, n. 5, p. 769–774, may. 2007. Disponível em:

<<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1532-5415.2007.01140.x>>. Acesso em: 17 dez. 2018.

DE PAULA, Nathália; DE AGUIAR BRUNO, Karine; AZEVEDO AREDES, Mariah; *et al.* Sarcopenia and skeletal muscle quality as predictors of postoperative complication and early mortality in gynecologic cancer: **International Journal of Gynecological Cancer**, v. 28, n. 2, p. 412–420, feb. 2017. Disponível em: <<http://Insights.ovid.com/crossref?an=00009577-201802000-00029>>. Acesso em: 23 dez. 2018.

DESSAI, Sb; CHAKRABORTY, S; BABU, Tvs; *et al.* Tolerance of weekly paclitaxel and carboplatin as neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer patients who are unlikely to tolerate 3 weekly paclitaxel and carboplatin. **Indian Journal of Cancer**, v. 53, n. 2, p. 280, may. 2016. Disponível em: <<http://www.indianjcancer.com/text.asp?2016/53/2/280/197742>>. Acesso em: 20 set. 2018.

DEVECI, Durmus; MARSHALL, Janice M.; EGGINTON, Stuart. Relationship between capillary angiogenesis, fiber type, and fiber size in chronic systemic hypoxia. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 281, n. 1, p. H241–H252, jul. 2001. Disponível em: <<http://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpheart.2001.281.1.H241>>. Acesso em: 11 fev. 2019.

DIXON, John; O' BRIEN, Paul. Obesity and the white blood cell count: changes with sustained weight loss. **Obesity Surgery**, v. 16, n. 3, p. 251–257, 01 mar. 2006. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1381/096089206776116453>>. Acesso em: 17 fev. 2019.

DIZON, Don S.; SABBATINI, Paul J.; AGHAJANIAN, Carol; *et al.* Analysis of patients with epithelial ovarian cancer or fallopian tube carcinoma retreated with cisplatin after the development of a carboplatin allergy. **Gynecologic Oncology**, v. 84, n. 3, p. 378–382, mar. 2002. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825801965199>>. Acesso em: 9 dez. 2018.

DODD, Stephen. L.; POWERS, Scott K.; BROOKS, E.; *et al.* Effects of reduced O₂ delivery with anemia, hypoxia, or ischemia on peak VO₂ and force in skeletal muscle. **Journal of Applied Physiology**, v. 74, n. 1, p. 186–191, jan. 1993. Disponível em:

<<http://www.physiology.org/doi/10.1152/jappl.1993.74.1.186>>. Acesso em: 11 fev. 2019.

DOBBINS, Maureen; DECORBY, Kara; CHOI, Bong C. K. The association between obesity and cancer risk: a meta-analysis of observational studies from 1985 to 2011. **ISRN Preventive Medicine**, v. 2013, p. 1–16, 2013. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/archive/2013/680536/>>. Acesso em: 25 fev. 2019.

DONADIO, Carlo; LUCCHESI, Annalisa; ARDINI, Michela; *et al.* Dose individualization can minimize nephrotoxicity due to carboplatin therapy in patients with ovarian cancer: **Therapeutic Drug Monitoring**, v. 31, n. 1, p. 63–69, feb. 2009. Disponível em: <<https://insights.ovid.com/crossref?an=00007691-200902000-00007>>. Acesso em: 27 jan. 2019.

DOUBENI, Chyke A. Diagnosis and management of ovarian cancer. **American Family Physician**, v. 93, n. 11, p. 937-944, 1 jun. 2016. Disponível em: <<https://www.aafp.org/afp/2016/0601/p937.html>>. Acesso em: 25 jan. 2019.

DU BOIS, Andreas. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. **CancerSpectrum Knowledge Environment**, v. 95, n. 17, p. 1320–1329, 3 sep. 2003. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/djg036>>. Acesso em: 10 fev. 2019.

DU, Hongzhen; LIU, Bingbing; XIE, Ying; *et al.* Comparison of different methods for nutrition assessment in patients with tumors. **Oncology Letters**, v. 14, n. 1, p. 165–170, jul. 2017. Disponível em: <<https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2017.6154>>. Acesso em: 15 dez. 2018.

DUFFY, Michael J.; BONFRER, Johannes M.; KULPA, Jan K.; *et al.* CA125 in ovarian cancer: European Group on Tumor Markers guidelines for clinical use. **International Journal of Gynecological Cancer**, v. 15, n. 5, p. 679–691, sep. 2005. Disponível em: <<https://ijgc.bmj.com/lookup/doi/10.1111/j.1525-1438.2005.00130.x>>. Acesso em: 25 fev. 2019.

DUNTON, Charles J. Management of treatment-related toxicity in advanced ovarian cancer. suppl 5. p. 11–19, jul. 2002. Disponível em: <<http://theoncologist.alphamedpress.org>>. Acesso em: 27 jan. 2019.

EARTHMAN, Carrie P. Body composition tools for assessment of adult malnutrition at the bedside: a tutorial on research considerations and clinical applications. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 39, n. 7, p. 787-822, 2015. Disponível em: <http://zakboekdietetiek.nl/wp-content/uploads/2016/03/Earthman-.full_.pdf >. Acesso em: 21 fev. 2019.

EBELL, Mark H.; CULP, MaryBeth B.; RADKE, Taylor J. A systematic review of symptoms for the diagnosis of ovarian cancer. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 50, n. 3, p. 384–394, mar. 2016. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0749379715006248>>. Acesso em: 25 fev. 2019.

EISENHAUER, Elizabeth A; TEN BOKKEL HUININK, Willen W; SWENERTON, Ken D; *et al.* European-Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer: high-dose versus low-dose and long versus short infusion. **Journal of Clinical Oncology**, v. 12, n. 12, p. 2654–2666, dec. 1994. Disponível em: <<http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1994.12.12.2654>>. Acesso em: 30 dez. 2018.

EKHART, Corine; RODENHUIS, Sjoerd; SCHELLENS, Jan H. M.; *et al.* Carboplatin dosing in overweight and obese patients with normal renal function, does weight matter? **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 64, n. 1, p. 115–122, jun. 2009. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00280-008-0856-x>>. Acesso em: 30 dez. 2018.

ERLANDSON, M.C.; LORBERGS, A.L.; MATHUR, S.; *et al.* Muscle analysis using pQCT, DXA and MRI. **European Journal of Radiology**, v. 85, n. 8, p. 1505–1511, aug. 2016. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0720048X16300742>>. Acesso em: 16 fev. 2019.

EVANS, William J.; MORLEY, John E.; ARGILÉS, Josep; *et al.* Cachexia: A new definition. **Clinical Nutrition**, v. 27, n. 6, p. 793–799, dec. 2008. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561408001131>>. Acesso em: 13 jan. 2019.

EVANS, William J. Skeletal muscle loss: cachexia, sarcopenia, and inactivity. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 91, n. 4, p. 1123S-1127S, 1 apr. 2010. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ajcn/article/91/4/1123S/4597225>>. Acesso em: 4 fev. 2019.

FAHRENBRUCH, Rebecca; KINTZEL, Polly; BOTT, Anne Marie; *et al.* Dose rounding of biologic and cytotoxic anticancer agents: a position statement of the hematology/oncology pharmacy association. **Journal of Oncology Practice**, v. 14, n. 3, p. e130–e136, mar. 2018. Disponível em: <<http://ascopubs.org/doi/10.1200/JOP.2017.025411>>. Acesso em: 16 fev. 2019.

FARR, Alex; STOLZ, Myriam; BAUMANN, Lukas; *et al.* The effect of obesity on pathological complete response and survival in breast cancer patients receiving uncapped doses of neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy. **The Breast**, v. 33, p. 153–158, jun. 2017. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960977617304253>>. Acesso em: 20 set. 2018.

FATHALLA, Mahmoud. Incessant ovulation--a factor in ovarian neoplasia? **The Lancet**, v.2, p. 163, 17 jul. 1971. Disponível em: <[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140-6736\(71\)92335-X](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140-6736(71)92335-X)>. Acesso em: 13 jan. 2018.

FEARON, Kenneth; EVANS, William J.; ANKER, Stefan D. Myopenia-a new universal term for muscle wasting. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 2, n. 1, p. 1–3, mar. 2011. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1007/s13539-011-0025-7>>. Acesso em: 23 dez. 2018.

FEARON, Kenneth; STRASSER, Florian; ANKER, Stefan D; *et al.* Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. **The Lancet Oncology**, v. 12, n. 5, p. 489–495, may. 2011. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204510702187>>. Acesso em: 13 jan. 2019.

FEARON, Kenneth C.H.; GLASS, David J.; GUTTRIDGE, Denis C. Cancer cachexia: mediators, signaling, and metabolic pathways. **Cell Metabolism**, v. 16, n. 2, p. 153–166, aug.

2012. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1550413112002483>>. Acesso em: 4 fev. 2019.

FERLAY, Jacques; SOERJOMATARAM, Isabelle; DIKSHIT, Rajesh; *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012: Globocan 2012. **International Journal of Cancer**, v. 136, n. 5, p. E359–E386, 1 mar. 2015. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.29210>>. Acesso em: 24 fev. 2019.

FERRUCCI, Luigi; DE CABO, Rafa; KNUTH, Nicolas D.; *et al.* Of greek heroes, wiggling worms, mighty mice, and old body builders. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 67A, n. 1, p. 13–16, 1 jan. 2012. Disponível em: <<https://academic.oup.com/biomedgerontology/article-lookup/doi/10.1093/gerona/blr046>>. Acesso em: 23 fev. 2019.

FIELD, Kathryn; ZELENKO, Anna; KOSMIDER, Suzanne; *et al.* Dose rounding of chemotherapy in colorectal cancer: An analysis of clinician attitudes and the potential impact on treatment costs: Cost savings of drug dose rounding. **Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology**, v. 6, n. 3, p. 203–209, sep. 2010. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1743-7563.2010.01297.x>>. Acesso em: 16 fev. 2019.

FISHMAN, David A.; COHEN, Leiber; BLANK, Stephanie V.; *et al.* The role of ultrasound evaluation in the detection of early-stage epithelial ovarian cancer. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 192, n. 4, p. 1214–1221, apr. 2005. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937805001195>>. Acesso em: 25 fev. 2019.

FREDRIKSSON, Katarina; TJÄDER, Inga; KELLER, Pernille; *et al.* Dysregulation of mitochondrial dynamics and the muscle transcriptome in icu patients suffering from sepsis induced multiple organ failure. **PLoS ONE**, v. 3, n. 11, p. e3686, 10 nov. 2008. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0003686>>. Acesso em: 24 dez. 2018.

FREYER, Gilles; TEW, William P.; MOORE, Kathleen N. Treatment and trials: ovarian cancer in older women. **American Society of Clinical Oncology Educational Book**, v. 33, p. 227–235, 2013. Disponível em: <<http://meetinglibrary.asco.org/content/229-132>>. Acesso

em: 30 dez. 2018.

FUCHS-TARLOVSKY, Vanessa; ALVAREZ-ALTAMIRANO, Karolina; TURQUIE-SACAL, Deborah; *et al.* Nutritional status and body composition are already affected before oncology treatment in ovarian cancer. **Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition**, v. 22, n. 3, p. 426–430, 2013. Disponível em: <<https://pdfs.semanticscholar.org/b21e/b69e0cd05366a33576a76b1297a8c71093e9.pdf>>. Acesso em: 30 ago. 2018.

GANGULY, A.; YANG, H.; CABRAL, F. Paclitaxel-dependent cell lines reveal a novel drug activity. **Molecular Cancer Therapeutics**, v. 9, n. 11, p. 2914–2923, 1 nov. 2010. Disponível em: <<http://mct.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1535-7163.MCT-10-0552>>. Acesso em: 28 out. 2018.

GAJRA, Ajeet; KLEPIN, Heidi D.; FENG, Tao; *et al.* Predictors of chemotherapy dose reduction at first cycle in patients age 65years and older with solid tumors. **Journal of Geriatric Oncology**, v. 6, n. 2, p. 133–140, mar. 2015. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1879406814003610>>. Acesso em: 5 fev. 2019.

GALLAGHER, Dymrna; VISSER, Marjolein; SEPULVEDA, Dennis; *et al.* How useful is body mass index for comparison of body fatness across age, sex, and ethnic groups? **American Journal of Epidemiology**, v. 143, n. 3, p. 228–239, 1 feb. 1996. Disponível em: <<https://academic.oup.com/aje/article-lookup/doi/10.1093/oxfordjournals.aje.a008733>>. Acesso em: 16 dez. 2018.

GARDAN, Delphine; GONDRET, Florence; LOUVEAU, Isabelle. Lipid metabolism and secretory function of porcine intramuscular adipocytes compared with subcutaneous and perirenal adipocytes. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 291, n. 2, p. E372–E380, aug. 2006. Disponível em: <<http://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpendo.00482.2005>>. Acesso em: 17 fev. 2019.

GÉRARD, Stéphane; BRÉCHEMIER, D.; LEFORT, A.; *et al.* Body composition and anti-neoplastic treatment in adult and older subjects - A systematic review. **The journal of**

nutrition, health & aging, v. 20, n. 8, p. 878–888, oct. 2016. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s12603-015-0653-2>>. Acesso em: 25 fev. 2019.

GERSHENSON, David M.; SUN, Charlotte C.; BODURKA, Diane; *et al.* Recurrent low-grade serous ovarian carcinoma is relatively chemoresistant. **Gynecologic Oncology**, v. 114, n. 1, p. 48–52, jul. 2009. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825809001395>>. Acesso em: 30 set. 2018.

GLASS, David J. Signaling pathways perturbing muscle mass: **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 13, n. 3, p. 225–229, may. 2010. Disponível em: <<https://insights.ovid.com/crossref?an=00075197-201005000-00003>>. Acesso em: 4 fev. 2019.

GO, Se-Il; PARK, Mi Jung; SONG, Haa-Na; *et al.* Prognostic impact of sarcopenia in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone: Sarcopenia in diffuse large B-cell lymphoma. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 7, n. 5, p. 567–576, dec. 2016. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/jcsm.12115>>. Acesso em: 20 set. 2018.

GOODPASTER, Bret H.; KELLEY, David E.; THAETE, F. Leland; *et al.* Skeletal muscle attenuation determined by computed tomography is associated with skeletal muscle lipid content. **Journal of Applied Physiology**, v. 89, n. 1, p. 104–110, jul. 2000. Disponível em: <<http://www.physiology.org/doi/10.1152/jappl.2000.89.1.104>>. Acesso em: 20 set. 2018.

GOODPASTER, Bret H.; KRISHNASWAMI, Shanthi; RESNICK, Helaine; *et al.* Association between regional adipose tissue distribution and both type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in elderly men and women. **Diabetes Care**, v. 26, n. 2, p. 372–379, 1 fev. 2003. Disponível em: <<http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/diacare.26.2.372>>. Acesso em: 24 fev. 2019.

GOODPASTER, Bret H.; PARK, Seok W.; HARRIS, Tamara B.; *et al.* The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 61, n. 10, p. 1059–1064, 1 oct. 2006. Disponível em:

<<https://academic.oup.com/biomedgerontology/article-lookup/doi/10.1093/gerona/61.10.1059>>. Acesso em: 6 jan. 2019.

GOFF, Barbara A.; MANDEL, Lynn S.; DRESCHER, Charles W.; *et al.* Development of an ovarian cancer symptom index: Possibilities for earlier detection. **Cancer**, v. 109, n. 2, p. 221–227, 15 jan. 2007. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.22371>>. Acesso em: 25 fev. 2019.

GONG, Ting-Ting; WU, Qi-Jun; VOGTMANN, Emily; *et al.* Age at menarche and risk of ovarian cancer: A meta-analysis of epidemiological studies. **International Journal of Cancer**, v. 132, n. 12, p. 2894–2900, 15 jun. 2013. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.27952>>. Acesso em: 25 fev. 2019.

GRABOWSKI, Jacek Przemyslaw; RICHTER, Rolf; RITTMEISTER, Hannah; *et al.* Impact of body mass index (bmi) on chemotherapy-associated toxicity in ovarian cancer patients. a pooled analysis of the north-eastern german society of gynecological oncology (noggo) databank on 1,213 patients. **Anticancer Research**, v. 38, n. 10, p. 5853–5858, oct. 2018. Disponível em: <<http://ar.iarjournals.org/lookup/doi/10.21873/anticanres.12927>>. Acesso em: 30 dez. 2018.

GRIGGS, Jennifer J; MANGU, Pamela B; ANDERSON, Holly; *et al.* Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline. **JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY**, p. 9, 20 apr. 2012. Disponível em: <http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2011.39.9436?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed>. Acesso em: 30 dez. 2018.

GUPTA, Digant; LIS, Christopher G. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: A systematic review of the epidemiological literature. **Nutrition Journal**, v. 9, n. 1, dec. 2010. Disponível em: <<http://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2891-9-69>>. Acesso em: 24 dez. 2018.

GURNEY, Howard. How to calculate the dose of chemotherapy. **British Journal of Cancer**,

v. 86, n. 8, p. 1297–1302, apr. 2002. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/6600139>>. Acesso em: 4 fev. 2019.

GUTIERREZ, Fernando; GONZALEZ-DE-LA-FUENTE, Guillermo Antonio; NAZCO, Gloria Julia; *et al.* Hematological toxicity of carboplatin for gynecological cancer according to body mass index. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 72, n. 9, p. 1083–1089, sep. 2016. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00228-016-2080-7>>. Acesso em: 20 set. 2018.

HAIYIN HAN; WEI WEI; WEIWEI CHU; *et al.* Muscle conditional medium reduces intramuscular adipocyte differentiation and lipid accumulation through regulating insulin signaling. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 8, p. 1799, 20 aug. 2017. Disponível em: <<http://www.mdpi.com/1422-0067/18/8/1799>>. Acesso em: 16 fev. 2019.

HANNA, Rabbie K.; PONIEWIERSKI, Marek S.; LASKEY, Robin A.; *et al.* Predictors of reduced relative dose intensity and its relationship to mortality in women receiving multi-agent chemotherapy for epithelial ovarian cancer. **Gynecologic Oncology**, v. 129, n. 1, p. 74–80, apr. 2013. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825812009651>>. Acesso em: 27 jan. 2019.

HANLEY, Gillian E.; MCALPINE, Jessica N.; MILLER, Dianne; *et al.* A population-based analysis of germline BRCA1 and BRCA2 testing among ovarian cancer patients in an era of histotype-specific approaches to ovarian cancer prevention. **BMC Cancer**, v. 18, n. 1, dec. 2018. Disponível em: <<https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-018-4153-8>>. Acesso em: 12 apr. 2018.

HARANO, Kenichi; TERAUCHI, Fumitoshi; KATSUMATA, Noriyuki; *et al.* Quality-of-life outcomes from a randomized phase III trial of dose-dense weekly paclitaxel and carboplatin compared with conventional paclitaxel and carboplatin as a first-line treatment for stage II-IV ovarian cancer: Japanese Gynecologic Oncology Group Trial (JGOG3016). **Annals of Oncology**, v. 25, n. 1, p. 251–257, 1 jan. 2014. Disponível em: <<https://academic.oup.com/annonc/article-lookup/doi/10.1093/annonc/mdt527>>. Acesso em: 15 dez. 2018.

HAVRILESKY, Laura J.; MOORMAN, Patricia G.; LOWERY, William J.; *et al.* Oral contraceptive pills as primary prevention for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. **Obstetrics & Gynecology**, v. 122, n. 1, p. 139–147, jul. 2013. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006250-201307000-00021>>. Acesso em: 24 fev. 2019.

HAVRILESKY, Laura J.; REINER, Maureen; MORROW, Phuong Khanh; *et al.* A review of relative dose intensity and survival in patients with metastatic solid tumors. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 93, n. 3, p. 203–210, mar. 2015. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1040842814001577>>. Acesso em: 10 dez. 2018.

HEGARTY, Bronwyn D.; COONEY, Gregory J.; KRAEGER, Edward W.; *et al.* Increased Efficiency of Fatty Acid Uptake Contributes to Lipid Accumulation in Skeletal Muscle of High Fat-Fed Insulin-Resistant Rats. **Diabetes**, v. 51, n. 5, p. 1477–1484, 1 may. 2002. Disponível em: <<http://diabetes.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/diabetes.51.5.1477>>. Acesso em: 16 fev. 2019.

HEILBRONN, Leonie K.; SMITH, Steven R.; RAVUSSIN, Eric. Failure of fat cell proliferation, mitochondrial function and fat oxidation results in ectopic fat storage, insulin resistance and type II diabetes mellitus. **International Journal of Obesity**, v. 28, n. S4, p. S12–S21, dec. 2004. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/0802853>>. Acesso em: 21 fev. 2019.

HEINTZ, A.P.M *et al.* FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Carcinoma of the Ovary. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, 95 Suppl 1: S161-92, nov. 2006. Disponível em: <<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1016/S0020-7292%2806%2960033-7>>. Acesso em: 5 maio 2018.

HELDER-WOOLDERINK, Jorien M.; BLOK, E.A.; VASEN, Hans F.A.; *et al.* Ovarian cancer in Lynch syndrome; a systematic review. **European Journal of Cancer**, v. 55, p. 65–73, mar. 2016. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804915011399>>. Acesso em: 24 fev. 2019.

HERMANEK, Paul.; WITTEKIND, Christian. The Pathologist and the Residual Tumor (R) Classification. **Pathology - Research and Practice**, v. 190, n. 2, p. 115–123, feb. 1994. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0344033811807004>>. Acesso em: 25 fev. 2019.

HERSHMAN, Dawn L.; LACCHETTI, Christina; DWORKIN, Robert H.; *et al.* Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. **Journal of Clinical Oncology**, v. 32, n. 18, p. 1941–1967, 20 jun. 2014. Disponível em: <<http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2013.54.0914>>. Acesso em: 15 dez. 2018.

HESS, Lisa; BARAKAT, Richard; TIAN, Chunqiao; *et al.* Weight change during chemotherapy as a potential prognostic factor for stage III epithelial ovarian carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. **Gynecologic Oncology**, v. 107, n. 2, p. 260–265, nov. 2007. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S009082580700426X>>. Acesso em: 15 dez. 2018.

HILMI, Marc; JOUINOT, Anne; BURNS, Robert; *et al.* Body composition and sarcopenia: The next-generation of personalized oncology and pharmacology? **Pharmacology & Therapeutics**, dec. 2018. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163725818302195>>. Acesso em: 27 jan. 2019.

HOROWITZ, Neil S.; WRIGHT, Alexi A. Impact of obesity on chemotherapy management and outcomes in women with gynecologic malignancies. **Gynecologic Oncology**, v. 138, n. 1, p. 201–206, jul. 2015. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S009082581500791X>>. Acesso em: 16 dez. 2018.

HUANG, Yong-Wen. Association of BRCA1/2 mutations with ovarian cancer prognosis: An updated meta-analysis. **Medicine**, v. 97, n. 2, p. e9380, jan. 2018. Disponível em: <<http://Insights.ovid.com/crossref?an=00005792-201801120-00008>>. Acesso em:

24 fev. 2019.

HUH, Joo Y; DINCER, Fadime; MESFUM, Eertirea T.; *et al.* Irisin stimulates muscle growth-related genes and regulates adipocyte differentiation and metabolism in humans. **International Journal of Obesity**, v. 38, n. 12, p. 1538–1544, dec. 2014. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/ijo201442>>. Acesso em: 17 fev. 2019.

HUILLARD, Olivier; MIR, Olivier; PEYROMAURE, Michael; *et al.* Sarcopenia and body mass index predict sunitinib-induced early dose-limiting toxicities in renal cancer patients. **British Journal of Cancer**, v. 108, n. 5, p. 1034–1041, mar. 2013. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/bjc201358>>. Acesso em: 15 dez. 2018.

HUNTER, Rodney J.; NAVO, Marisa A.; THAKER, Premal H.; *et al.* Dosing chemotherapy in obese patients: Actual versus assigned body surface area (BSA). **Cancer Treatment Reviews**, v. 35, n. 1, p. 69–78, feb. 2009. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S030573720800265X>>. Acesso em: 27 jan. 2019.

ICON AND AGO COLLABORATORS. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. **The Lancet**, v. 361, n. 9375, p. 2099–2106, jun. 2003. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067360313718X>>. Acesso em: 25 fev. 2019.

ICON2: randomised trial of single-agent carboplatin against three-drug combination of CAP (cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin) in women with ovarian cancer. **The Lancet**, v. 352, n. 9140, p. 1571–1576, nov. 1998. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673698041191>>. Acesso em: 1 out. 2018.

JANSSEN, Ian; HEYMSFIELD, Steven B.; ROSS, Robert. Low Relative Skeletal Muscle Mass (Sarcopenia) in Older Persons Is Associated with Functional Impairment and Physical Disability. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 50, n. 5, p. 889–896, may. 2002. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1046/j.1532-5415.2002.50216.x>>. Acesso em:

13 jan. 2019.

JELOVAC, Danijela; ARMSTRONG, Deborah K. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 61, n. 3, p. 183–203, may. 2011. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.3322/caac.20113>>. Acesso em: 25 fev. 2019.

JERVIS, Sarah; SONG, Honglin; LEE, Andrew; *et al.* Ovarian cancer familial relative risks by tumour subtypes and by known ovarian cancer genetic susceptibility variants. **Journal of Medical Genetics**, v. 51, n. 2, p. 108–113, feb. 2014. Disponível em: <<http://jmg.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jmedgenet-2013-102015>>. Acesso em: 24 fev. 2018.

JOERGER, Markus; HUITEMA, Alwin D.R.; RICHEL, Dick J.; *et al.* Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Paclitaxel and Carboplatin in Ovarian Cancer Patients: A Study by the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Pharmacology and Molecular Mechanisms Group and New Drug Development Group. **Clinical Cancer Research**, v. 13, n. 21, p. 6410–6418, 1 nov. 2007. Disponível em: <<http://clincancerres.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1078-0432.CCR-07-0064>>. Acesso em: 11 fev. 2019.

JUNG, Hee-Won; KIM, Jin Won; KIM, Ji-Yeon; *et al.* Effect of muscle mass on toxicity and survival in patients with colon cancer undergoing adjuvant chemotherapy. **Supportive Care in Cancer**, v. 23, n. 3, p. 687–694, mar. 2015. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00520-014-2418-6>>. Acesso em: 24 dez. 2018.

KATHIRESAN, Anupama S. Q.; BROOKFIELD, Kathleen F.; SCHUMAN, Samer I.; *et al.* Malnutrition as a predictor of poor postoperative outcomes in gynecologic cancer patients. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 284, n. 2, p. 445–451, aug. 2011. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00404-010-1659-y>>. Acesso em: 24 dez. 2018.

KATSUMATA, Noriyuki; YASUDA, Makoto; ISONISHI, Seiji; *et al.* Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG

3016): a randomised, controlled, open-label trial. **The Lancet Oncology**, v. 14, n. 10, p. 1020–1026, sep. 2013. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204513703632>>. Acesso em: 9 dez. 2018.

KATSUMATA, Noriyuki; YASUDA, Makoto; TAKAHASHI, Fumiaki; *et al.* Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. v. 374, p. 8, 17 oct. 2009. Disponível em: <[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(09\)61157-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(09)61157-0/fulltext)>. Acesso em: 24 dez. 2018.

KAZEMI-BAJESTANI, Seyyed Mohammad Reza; MAZURAK, Vera C.; BARACOS, Vickie. Computed tomography-defined muscle and fat wasting are associated with cancer clinical outcomes. **Seminars in Cell & Developmental Biology**, v. 54, p. 2–10, jun. 2016. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1084952115001603>>. Acesso em: 20 set. 2018.

KEHOE, Sean; HOOK, Jane; NANKIVELL, Matthew; *et al.* Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. **The Lancet**, v. 386, n. 9990, p. 249–257, jul. 2015. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673614622236>>. Acesso em: 25 fev. 2019.

KO, Kwang-Pil; KIM, Shana J.; HUZARSKI, Tomasz; *et al.* The association between smoking and cancer incidence in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Smoking and BRCA-cancer risk. **International Journal of Cancer**, v. 142, n. 11, p. 2263–2272, 1 jun. 2018. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.31257>>. Acesso em: 25 fev. 2019.

KOBAYASHI, Naoto; MUNDEL, P. A role of microtubules during the formation of cell processes in neuronal and non-neuronal cells. **Cell and Tissue Research**, v. 291, n. 2, p. 163–174, 12 jan. 1998. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s004410050988>>. Acesso em: 11 fev. 2019.

KOTSPOULOS, Joanne; ROSEN, Barry; FAN, Isabel; *et al.* Ten-year survival after

epithelial ovarian cancer is not associated with BRCA mutation status. **Gynecologic Oncology**, v. 140, n. 1, p. 42–47, jan. 2016. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825815301815>>. Acesso em: 24 fev. 2019.

KOVALIK, Jean-Poul.; SLENTZ, Dorothy; STEVENS, Robert D.; *et al.* Metabolic remodeling of human skeletal myocytes by cocultured adipocytes depends on the lipolytic state of the system. **Diabetes**, v. 60, n. 7, p. 1882–1893, 1 jul. 2011. Disponível em: <<http://diabetes.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/db10-0427>>. Acesso em: 24 fev. 2019.

KUMAR, Amanika; MOYNAGH, Michael R.; MULTINU, Francesco; *et al.* Muscle composition measured by CT scan is a measurable predictor of overall survival in advanced ovarian cancer. **Gynecologic Oncology**, v. 142, n. 2, p. 311–316, aug. 2016. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825816307569>>. Acesso em: 17 dez. 2018.

KURMAN, Robert J.; SHIH, Ie-Ming. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer—Shifting the paradigm. **Human Pathology**, v. 42, n. 7, p. 918–931, jul. 2011. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0046817711001377>>. Acesso em: 25 fev. 2019.

KURMAN, Robert J.; SHIH, Ie-Ming. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. **The American Journal of Surgical Pathology**, v. 34, n. 3, p. 433–443, mar. 2010. Disponível em: <<https://insights.ovid.com/crossref?an=00000478-201003000-00018>>. Acesso em: 25 fev. 2019.

LANCASTER, Johnathan M.; POWELL, C. Bethan; CHEN, Lee-may; *et al.* Society of Gynecologic Oncology statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. **Gynecologic Oncology**, v. 136, n. 1, p. 3–7, jan. 2015. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825814013122>>. Acesso em: 24 fev. 2018.

LAHARRAGUE, Patrick; OPPERT, Jean-Michel; BROUSSET, Pierre; *et al.* High concentration of leptin stimulates myeloid differentiation from human bone marrow CD34+

progenitors: potential involvement in leukocytosis of obese subjects. **International Journal of Obesity**, v. 24, n. 9, p. 1212–1216, sep. 2000. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/0801377>>. Acesso em: 15 fev. 2019.

LAKY, Brenda; JANDA, Monika; BAUER, Judith; *et al.* Malnutrition among gynaecological cancer patients. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 61, n. 5, p. 642–646, 2007. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/1602540>>. Acesso em: 15 dez. 2018.

LAKY, Brenda; JANDA, Monika; CLEGHORN, Geoffrey; *et al.* Comparison of different nutritional assessments and body-composition measurements in detecting malnutrition among gynecologic cancer patients. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 87, n. 6, p. 1678–1685, 1 jun. 2008. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ajcn/article/87/6/1678/4633510>>. Acesso em: 16 dez. 2018.

LANDRUM, Lisa M.; JAVA, James; MATHEWS, Cara A.; *et al.* Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer treated with intraperitoneal chemotherapy: A Gynecologic Oncology Group study. **Gynecologic Oncology**, v. 130, n. 1, p. 12–18, jul. 2013. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S009082581300214X>>. Acesso em: 25 fev. 2019.

LAUBY-SECRETAN, Béatrice; SCOCCIANI, Chiara; LOOMIS, Dana; *et al.* Body fatness and cancer — viewpoint of the IARC working group. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 8, p. 794–798, 25 aug. 2016. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMSr1606602>>. Acesso em: 27 dez. 2018.

LAWRIE, Theresa A; WINTER-ROACH, Brett A; HEUS, Pauline; *et al.* Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 17 dec. 2015. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004706.pub5>>. Acesso em: 25 fev. 2019.

LEDERMANN, Jonathan; KEMP. Update on first-line treatment of advanced ovarian carcinoma. **International Journal of Women's Health**, p. 45, jan. 2013. Disponível em: <<http://www.dovepress.com/update-on-first-line-treatment-of-advanced-ovarian-carcinoma->

peer-reviewed-article-IJWH>. Acesso em: 19 jan. 2019.

LE TOURNEAU, Christophe; LEE, J. Jack; SIU, Lillian L. Dose escalation methods in phase i cancer clinical trials. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 101, n. 10, p. 708–720, 20 may. 2009. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/djp079>>. Acesso em: 16 fev. 2019.

LEE, Do-Eun; KEHLENBRINK, Sylvia; LEE, Hanna; *et al.* Getting the message across: mechanisms of physiological cross talk by adipose tissue. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 296, n. 6, p. E1210–E1229, jun. 2009. Disponível em: <<http://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpendo.00015.2009>>. Acesso em: 24 fev. 2019.

LEE, Y. B.; KAUFFMAN, Robert G. Cellularity and lipogenic enzyme activities of porcine intramuscular adipose tissue. **Journal of Animal Science**, v. 38, n. 3, p. 538–544, 1 mar. 1974. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jas/article/38/3/538-544/4667543>>. Acesso em: 17 fev. 2019.

LEISEROWITZ, Gary S.; LIN, Jeff F.; TERGAS, Ana I.; *et al.* Factors predicting use of neoadjuvant chemotherapy compared with primary debulking surgery in advanced stage ovarian cancer—a national cancer database study. **International Journal of Gynecological Cancer**, v. 27, n. 4, p. 675–683, may. 2017. Disponível em: <<https://ijgc.bmj.com/lookup/doi/10.1097/IGC.0000000000000967>>. Acesso em: 25 fev. 2019.

LHOMMÉ, Catherine; JOLY, Florence; WALKER, Joan L.; *et al.* Phase iii study of valsopodar (psc 833) combined with paclitaxel and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin alone in patients with stage iv or suboptimally debulked stage iii epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 26, n. 16, p. 2674–2682, jun. 2008. Disponível em: <<http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2007.14.9807>>. Acesso em: 11 fev. 2019.

LIM, Anita W. W.; MESHER, David; GENTRY-MAHARAJ, Aleksandra; *et al.* Predictive value of symptoms for ovarian cancer: comparison of symptoms reported by questionnaire,

interview, and general practitioner notes. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 104, n. 2, p. 114–124, 18 jan. 2012. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/djr486>>. Acesso em: 25 fev. 2019.

LIU, Zhen; ZHANG, Ting-Ting; ZHAO, Jing-Jing; *et al.* The association between overweight, obesity and ovarian cancer: a meta-analysis. **Japanese Journal of Clinical Oncology**, p. hyv150, 21 oct. 2015. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jjco/article-lookup/doi/10.1093/jjco/hyv150>>. Acesso em: 25 fev. 2019.

LIPTON, Richard B.; APFEL, Stuart C.; DUTCHER, Janice P.; *et al.* Taxol produces a predominantly sensory neuropathy. **Neurology**, v. 39, n. 3, p. 368–368, 1 mar. 1989. Disponível em: <<http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.39.3.368>>. Acesso em: 28 out. 2018.

LIUTKAUSKIENE, Sigita; JANCIAUSKIENE, Rasa; JURENIENE, Kristina; *et al.* Retrospective analysis of the impact of platinum dose reduction and chemotherapy delays on the outcomes of stage III ovarian cancer patients. **BMC Cancer**, v. 15, n. 1, dec. 2015. Disponível em: <<http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-015-1104-5>>. Acesso em: 10 dez. 2018.

MAASBERG, Sebastian; KNAPPE-DRZIKOVA, Barbora; VONDERBECK, Dorothée; *et al.* Malnutrition predicts clinical outcome in patients with neuroendocrine neoplasia. **Neuroendocrinology**, v. 104, n. 1, p. 11–25, 2017. Disponível em: <<https://www.karger.com/Article/FullText/442983>>. Acesso em: 15 dez. 2018.

MALIETZIS, George.; AZIZ, Omer; BAGNALL, Nigel M.; *et al.* The role of body composition evaluation by computerized tomography in determining colorectal cancer treatment outcomes: A systematic review. **European Journal of Surgical Oncology (EJSO)**, v. 41, n. 2, p. 186–196, 2015. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0748798314011949>>. Acesso em: 20 set. 2018.

MALIETZIS, George; JOHNS, Neil; AL-HASSI, Hafid O.; *et al.* Low muscularity and myosteatorsis is related to the host systemic inflammatory response in patients undergoing

surgery for colorectal cancer. **Annals of Surgery**, v. 263, n. 2, p. 320–325, feb. 2016. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00000658-201602000-00020>>. Acesso em: 20 set. 2018.

MANFREDI, James J; PARNES, Jerome; HORWITZ, Susan Band. Taxol binds to cellular microtubules. **The Journal of Cell Biology**, v. 94, p. 688-696, 1982. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2112233/>>. Acesso em: 12 dez. 2018.

MANINI, Todd M; CLARK, Brian C; NALLS, Michael A; *et al.* Reduced physical activity increases intermuscular adipose tissue in healthy young adults. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 85, n. 2, p. 377–384, 01 feb. 2007. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ajcn/article/85/2/377/4649739>>. Acesso em: 23 fev. 2019.

MARTIN, Lisa; BIRDSELL, Laura; MACDONALD, Neil; *et al.* Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. **Journal of Clinical Oncology**, v. 31, n. 12, p. 1539–1547, 20 apr. 2013. Disponível em: <<http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2012.45.2722>>. Acesso em: 16 dez. 2018.

MASSICOTTE, Marie-Hélène; BORGET, Isabelle; BROUTIN, Sophie; *et al.* Body composition variation and impact of low skeletal muscle mass in patients with advanced medullary thyroid carcinoma treated with vandetanib: results from a placebo-controlled study. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 98, n. 6, p. 2401–2408, jun. 2013. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2013-1115>>. Acesso em: 20 set. 2018.

MASTROCOLA, Raffaella; COLLINO, Massimo; NIGRO, Debora; *et al.* Accumulation of advanced glycation end-products and activation of the scap/srebp lipogenic pathway occur in diet-induced obese mouse skeletal muscle. **PLOS ONE**, v. 10, n. 3, p. e0119587, 9 mar. 2015. Disponível em: <<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0119587>>. Acesso em: 24 fev. 2019.

MATHIEU, Patrick; LEMIEUX, Isabelle; DESPRÉS, Jean-Pierre. Obesity, inflammation, and cardiovascular risk. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 87, n. 4, p. 407–416, apr. 2010. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1038/clpt.2009.311>>. Acesso em: 16 fev. 2019.

MENDES, Maria Carolina S; PIMENTEL, Gustavo D; COSTA, Felipe O; *et al.* Molecular and neuroendocrine mechanisms of cancer cachexia. **Journal of Endocrinology**, v. 226, n. 3, p. R29–R43, sep. 2015. Disponível em: <<https://joe.bioscientifica.com/view/journals/joe/226/3/R29.xml>>. Acesso em: 4 fev. 2019.

MICHAUD, Laura Boehnke; VALERO, Vicente; HORTOBAGYI, Gabriel. Risks and benefits of taxanes in breast and ovarian cancer. **Drug Safety**, v. 23, n. 5, p. 401–428, nov. 2000. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.2165/00002018-200023050-00005>>. Acesso em: 30 dez. 2018.

MICHELS, Kara A.; PFEIFFER, Ruth M.; BRINTON, Louise A.; *et al.* Modification of the associations between duration of oral contraceptive use and ovarian, endometrial, breast, and colorectal cancers. **JAMA Oncology**, v. 4, n. 4, p. 516, apr. 2018. Disponível em: <<http://oncology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaoncol.2017.4942>>. Acesso em: 24 fev. 2019.

MILJKOVIC, Iva; KUIPERS, Allison L.; KULLER, Lewis H.; *et al.* Skeletal muscle adiposity is associated with serum lipid and lipoprotein levels in Afro-Caribbean men: Lipids, Lipoproteins, and Skeletal Muscle Adiposity. **Obesity**, p. n/a-n/a, may. 2013a. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/oby.20214>>. Acesso em: 24 fev. 2019.

MILJKOVIC, Iva; CAULEY, Jane A.; WANG, Patty Y.; *et al.* Abdominal myosteatosis is independently associated with hyperinsulinemia and insulin resistance among older men without diabetes: Abdominal Myosteatosis in Older Men. **Obesity**, v. 21, n. 10, p. 2118–2125, oct. 2013b. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/oby.20346>>. Acesso em: 24 fev. 2019.

MILJKOVIC, Iva; KUIPERS, Allison L.; CVEJKUS, Ryan; *et al.* Myosteatosis increases with aging and is associated with incident diabetes in African ancestry men: Myosteatosis,

Aging, and Diabetes Risk. **Obesity**, v. 24, n. 2, p. 476–482, feb. 2016. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/oby.21328>>. Acesso em: 24 fev. 2019.

MILJKOVIC, Iva; ZMUDA, Joseph M. Epidemiology of myosteatosis: **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 13, n. 3, p. 260–264, may. 2010. Disponível em: <<https://insights.ovid.com/crossref?an=00075197-201005000-00009>>. Acesso em: 23 dez. 2018.

MILLER, Antonius A. Body Surface Area in Dosing Anticancer Agents: Scratch the surface! **JNCI Journal of the National Cancer Institute**, v. 94, n. 24, p. 1822–1831, 18 dec. 2002. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/94.24.1822>>. Acesso em: 5 jan. 2019.

MIR, Olivier; CORIAT, Romain; BLANCHET, Benoît; *et al.* Sarcopenia predicts early dose-limiting toxicities and pharmacokinetics of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma. **PLoS ONE**, v. 7, n. 5, p. e37563, 30 may. 2012. Disponível em: <<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0037563>>. Acesso em: 15 dez. 2018.

MITSIPOULOS, N.; BAUMGARTNER, Richard N.; HEYMSFIELD, Steven B.; *et al.* Cadaver validation of skeletal muscle measurement by magnetic resonance imaging and computerized tomography. **Journal of Applied Physiology**, v. 85, n. 1, p. 115–122, jun. 1998. Disponível em: <<http://www.physiology.org/doi/10.1152/jappl.1998.85.1.115>>. Acesso em: 18 dez. 2018.

MOLFINO, Alessio; GIOIA, Gianfranco; FANELLI, Filippo Rossi; *et al.* Contribution of neuroinflammation to the pathogenesis of cancer cachexia. **Mediators of Inflammation**, v. 2015, p. 1–7, jul. 2015. Disponível em: <<http://www.hindawi.com/journals/mi/2015/801685/>>. Acesso em: 4 fev. 2019.

MORGAN, Denis J.; BRAY, Kelly M. Lean body mass as a predictor of drug dosage: implications for drug therapy. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 26, n. 4, p. 292–307, apr. 1994. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.2165/00003088-199426040-00005>>. Acesso em: 5 jan. 2019.

MOORMAN, Patricia G.; ALBERG, Anthony J.; BANDERA, Elisa V.; *et al.* Reproductive factors and ovarian cancer risk in African-American women. **Annals of Epidemiology**, v. 26, n. 9, p. 654–662, sep. 2016. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1047279716302009>>. Acesso em: 24 fev. 2019.

MOURTZAKIS, Marina; PRADO, Carla M.M.; LIEFFERS, Jessica R.; *et al.* A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v. 33, n. 5, p. 997–1006, oct. 2008. Disponível em: <<http://www.nrcresearchpress.com/doi/10.1139/H08-075>>. Acesso em: 17 dez. 2018.

MUSCARITOLI, Maurizio; ANKER, Stefan D.; ARGILÉS, Josep; *et al.* Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics”. **Clinical Nutrition**, v. 29, n. 2, p. 154–159, aug. 2010. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561409002428>>. Acesso em: 13 jan. 2019.

MUGGIA Franco M.; BRALY, Práticia S; BRADY, Mark F.; *et al.* Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 18, n. 1, p. 106-115, 2000. Disponível em: <<http://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2000.18.1.106>>. Acesso em: 11 nov 2018.

MUGGIA, Franco; SAFRA, Tamar. BRCAness and its implications for platinum action in gynecologic cancer. **Anticancer Research**, v. 34, n. 2, p. 551-556, feb. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4682661/pdf/nihms-743880.pdf>>. Acesso em: 11 dez 2018.

NAGARAJU, Ganji Purnachandra; RAJITHA, Balney; ALIYA, Sheik; *et al.* The role of adiponectin in obesity-associated female-specific carcinogenesis. **Cytokine & Growth Factor Reviews**, v. 31, p. 37–48, oct. 2016. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1359610116300053>>. Acesso em: 25 fev. 2019.

NAGEL, Christa I.; BACKES, Floor J.; HADE, Erin M.; *et al.* Effect of chemotherapy delays and dose reductions on progression free and overall survival in the treatment of epithelial ovarian cancer. **Gynecologic Oncology**, v. 124, n. 2, p. 221–224, feb. 2012. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825811008158>>. Acesso em: 10 fev. 2019.

NASHWAN, Abdulqadir; YASSIN, Mohamed; NAIR, Sindhumole. Acute pancreatitis-induced by platinum compounds in patients with cancer: a review of literature. **International Journal of Basic & Clinical Pharmacology**, p. 1, 2015. Disponível em: <<http://www.ijbcp.com/index.php/ijbcp/article/view/894>>. Acesso em: 20 set. 2018.

NCCN Guidelines - National Comprehensive Cancer Network. **Ovarian Cancer: including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer** (Version 2.2018), 9 mar. 2018. Disponível em: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf>. Acesso em: 16 sep. 2017.

NÍ BHUACHALLA, Éadaoin B.; DALY, Louise E.; POWER, Derek G.; *et al.* Computed tomography diagnosed cachexia and sarcopenia in 725 oncology patients: is nutritional screening capturing hidden malnutrition?: Is nutritional screening capturing hidden malnutrition in oncology patients? **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 9, n. 2, p. 295–305, sep. 2018. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/jcsm.12258>>. Acesso em: 16 dez. 2018.

NIH - National Cancer Institute (Estados Unidos da América). SEER Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. **Cancer Stat Facts: Ovarian Cancer**. Disponível em: <<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>>. Acesso em: 14 fev. 2018.

NIH - National Cancer Institute. U.S. department of health and human services. **Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) - Version 3.0**, aug. 2006. Disponível em: <https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm>. Acesso em: 14 fev. 2017.

NIH - National Cancer Institute. U.S. department of health and human services. **Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) - Version 4.03**, may. 2009.

Disponível em: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm. Acesso em: 14 fev. 2017.

NIH - National Cancer Institute. U.S. department of health and human services. **Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) - Version 5.0**, nov. 2017. Disponível em: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm. Acesso em: 14 fev. 2017.

OKEN, Martin M; CREECH, Richard H; TORMEY Douglas C; *et al.* Toxicity and response criteria os the Eastern Cooperative Oncology Group. **American journal of clinical oncology**, v. 5, n. 6, p. 649-655, dec. 1982. Disponível em: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00000421-198212000-00014>. Acesso em: 20 mar 2017.

OKUMURA, Shinya; KAIDO, Toshimi; HAMAGUCHI, Yuhei; *et al.* Impact of skeletal muscle mass, muscle quality, and visceral adiposity on outcomes following resection of intrahepatic cholangiocarcinoma. **Annals of Surgical Oncology**, v. 24, n. 4, p. 1037–1045, apr. 2017. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1245/s10434-016-5668-3>. Acesso em: 30 dez. 2018.

OTTERY, Faith D. Cancer cachexia: prevention, early diagnosis, and management. **Cancer Practice**, v. 2, n. 2, p. 123-131, 1994. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8055014>. Acesso em: 30 jun. 2018.

OZOLS, Robert F.; BUNDY, Brian N.; GREER, Benjamin E.; *et al.* Phase Iii trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage iii ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 21, n. 17, p. 3194–3200, sep. 2003. Disponível em: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2003.02.153>. Acesso em: 30 set. 2018.

PARK, Susanna B.; LIN, Cindy S.-Y.; KRISHNAN, Arun V.; *et al.* Early, progressive, and sustained dysfunction of sensory axons underlies paclitaxel-induced neuropathy. **Muscle &**

Nerve, v. 43, n. 3, p. 367–374, mar. 2011. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/mus.21874>>. Acesso em: 28 out. 2018.

PAZDUR, Richard; KUDELKA, Andrzej P.; KAVANAGH, John J.; *et al.* The taxoids: paclitaxel (Taxol®) and docetaxel (Taxotere®). **Cancer Treatment Reviews**, v. 19, n. 4, p. 351–386, oct.1993. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0305737293900100>>. Acesso em: 27 out. 2018.

PENG, Peter D.; VAN VLEDDER, Mark G.; TSAI, Susan; *et al.* Sarcopenia negatively impacts short-term outcomes in patients undergoing hepatic resection for colorectal liver metastasis. **HPB**, v. 13, n. 7, p. 439–446, jul. 2011. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1365182X15304603>>. Acesso em: 20 set. 2018.

PENNINX, Brenda W.J.H; GURALNIK, Jack M; ONDER, Graziano; *et al.* Anemia and decline in physical performance among older persons. **The American Journal of Medicine**, v. 115, n. 2, p. 104–110, aug. 2003. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934303002638>>. Acesso em: 11 fev. 2019.

PICCART, Martine J. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 92, n. 9, p. 699–708, 3 may. 2000. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/92.9.699>>. Acesso em: 30 set. 2018.

PIGNATA, Sandro; DE PLACIDO, Sabino; BIAMONTE, Rosalbino; *et al.* Residual neurotoxicity in ovarian cancer patients in clinical remission after first-line chemotherapy with carboplatin and paclitaxel: The Multicenter Italian Trial in Ovarian cancer (MITO-4) retrospective study. **BMC Cancer**, v. 6, n. 1, dec. 2006. Disponível em: <<http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-6-5>>. Acesso em: 28 out. 2018.

PIGNATA, Sandro; SCAMBIA, Giovanni; FERRANDINA, Gabriella; *et al.* Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for

patients with ovarian cancer: the mito-2 randomized phase iii trial. **Journal of Clinical Oncology**, v. 29, n. 27, p. 3628–3635, 20 sep. 2011. Disponível em: <<http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2010.33.8566>>. Acesso em: 15 dez. 2018.

PIN, Fabrizio; COUCH, Marion E.; BONETTO, Andrea. Preservation of muscle mass as a strategy to reduce the toxic effects of cancer chemotherapy on body composition: **Current Opinion in Supportive and Palliative Care**, p. 1, aug. 2018. Disponível em: <<http://Insights.ovid.com/crossref?an=01263393-900000000-99435>>. Acesso em: 30 dez. 2018.

POSTEL-VINAY, Sophie; GOMEZ-ROCA, Carlos; MOLIFE, L. Rhoda; *et al.* Phase i trials of molecularly targeted agents: should we pay more attention to late toxicities? **Journal of Clinical Oncology**, v. 29, n. 13, p. 1728–1735, may. 2011. Disponível em: <<http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2010.31.9236>>. Acesso em: 13 jan. 2019.

POSTEL-VINAY, Sophie; COLLETTE, Laurence; PAOLETTI, Xavier; *et al.* Towards new methods for the determination of dose limiting toxicities and the assessment of the recommended dose for further studies of molecularly targeted agents – Dose-Limiting Toxicity and Toxicity Assessment Recommendation Group for Early Trials of Targeted therapies, an European Organisation for Research and Treatment of Cancer-led study. **European Journal of Cancer**, v. 50, n. 12, p. 2040–2049, aug. 2014. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804914006352>>. Acesso em: 20 set. 2018.

POSTEL-VINAY, Sophie; ROUSSY, Institut Gustave. Redefining dose-limiting toxicity. **Drug Development**, v. 13, n. 2, p. 87–89, feb. 2015. Disponível em: <<http://www.hematologyandoncology.net/archives/february-2015/redefining-dose-limiting-toxicity/>>. Acesso em: 20 set. 2018.

PRADO, Carla MM; LIEFFERS, Jessica R; MCCARGAR, Linda J; *et al.* Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. **The Lancet Oncology**, v. 9, n. 7, p. 629–635, jul. 2008. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204508701530>>. Acesso em: 20 set. 2018.

PRADO, Carla MM; BIRDSELL, Laura A; BARACOS, Vickie E. The emerging role of computerized tomography in assessing cancer cachexia: **Current Opinion in Supportive and Palliative Care**, v. 3, n. 4, p. 269–275, dec. 2009. Disponível em: <<https://insights.ovid.com/crossref?an=01263393-200912000-00007>>. Acesso em: 21 fev. 2019.

PRADO, Carla M.M.; BARACOS, Vickie E.; MCCARGAR, Linda J.; *et al.* Body composition as an independent determinant of 5-fluorouracil-based chemotherapy toxicity. **Clinical Cancer Research**, v. 13, n. 11, p. 3264–3268, 1 jun. 2007. Disponível em: <<http://clincancerres.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1078-0432.CCR-06-3067>>. Acesso em: 15 dez. 2018.

PRADO, Carla M.M.; BARACOS, Vickie E.; MCCARGAR, Lllinda J.; *et al.* Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. **Clinical Cancer Research**, v. 15, n. 8, p. 2920–2926, 7 apr. 2009. Disponível em: <<http://clincancerres.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1078-0432.CCR-08-2242>>. Acesso em: 15 dez. 2018.

PRADO, Carla M.M. Body composition in chemotherapy: the promising role of CT scans. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 16, n. 5, p. 525–533, sep. 2013a. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00075197-201309000-00006>>. Acesso em: 24 dez. 2018.

PRADO, Carla M.M.; BARACOS, Vickie E.; XIAO, Jingjie; *et al.* The association between body composition and toxicities from the combination of Doxil and trabectedin in patients with advanced relapsed ovarian cancer. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v. 39, n. 6, p. 693–698, jun. 2014a. Disponível em: <<http://www.nrcresearchpress.com/doi/10.1139/apnm-2013-0403>>. Acesso em: 6 jan. 2019.

PRADO, Carla M. M.; HEYMSFIELD, Steven B. Lean tissue imaging: a new era for nutritional assessment and intervention. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 38,

n. 8, p. 940–953, nov. 2014b. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1177/0148607114550189>>. Acesso em: 20 set. 2018.

PRADO, Carla MM; MAIA, Yara; ORMSBEE, Michael; *et al.* Assessment of nutritional status in cancer – the relationship between body composition and pharmacokinetics. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 8, p. 1197–1203, 1 sep. 2013b. Disponível em: <<http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1871-5206&volume=13&issue=8&spage=1197>>. Acesso em: 25 jan. 2019.

PRAT, Jaime; FIGO COMMITTEE ON GYNECOLOGIC ONCOLOGY. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 124, n. 1, p. 1–5, jan. 2014. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1016/j.ijgo.2013.10.001>>. Acesso em: 20 set. 2018.

PRENDERGAST, Emily N.; HOLZAPFEL, Marie; MUELLER, Jennifer J.; *et al.* Three versus six cycles of adjuvant platinum-based chemotherapy in early stage clear cell ovarian carcinoma – A multi-institutional cohort. **Gynecologic Oncology**, v. 144, n. 2, p. 274–278, feb. 2017. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825816316225>>. Acesso em: 30 set. 2018

PSUTKA, Sarah P.; CARRASCO, Alonso; SCHMIT, Grant D.; *et al.* Sarcopenia in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy: Impact on cancer-specific and all-cause mortality: Sarcopenia and Survival After RC for UC. **Cancer**, v. 120, n. 18, p. 2910–2918, 15 sep. 2014. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.28798>>. Acesso em: 20 set. 2018.

PUISSET, Florent; SCHMITT, Antonin; CHATELUT, Etienne. Standardization of chemotherapy and individual dosing of platinum compounds. **Anticancer Research**, v. 34, n. 1, p. 467–470, 2014. Disponível em: <<http://ar.iarjournals.org/content/34/1/465.long>>. Acesso em: 20 set. 2018.

PURCELL, Sarah A.; ELLIOTT, Sarah A.; KROENKE, Candyce H.; *et al.* Impact of body weight and body composition on ovarian cancer prognosis. **Current Oncology Reports**,

v. 18, n. 2, fev. 2016. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s11912-015-0488-3>>. Acesso em: 16 dez. 2018.

QIN, Meng; JIN, Ying; MA, Li; *et al.* The role of neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. **Oncotarget**, v. 9, n. 9, 2 fev. 2018. Disponível em: <<http://www.oncotarget.com/fulltext/23808>>. Acesso em: 25 fev. 2019.

QUINN, Lebris S. Interleukin-15: A muscle-derived cytokine regulating fat-to-lean body composition^{1,2}. **Journal of Animal Science**, v. 86, n. suppl_14, p. E75–E83, 1 apr. 2008. Disponível em: <https://academic.oup.com/jas/article/86/suppl_14/E75/4789854>. Acesso em: 17 fev. 2019.

RAMSEY, Sara; LAMB, Gavin W. A.; AITCHISON, Michael; *et al.* Evaluation of an inflammation-based prognostic score in patients with metastatic renal cancer. **Cancer**, v. 109, n. 2, p. 205–212, 15 jan. 2007. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.22400>>. Acesso em: 27 jan. 2019.

REID, Kieran F.; FIELDING, Roger A. Skeletal Muscle Power: A critical determinant of physical functioning in older adults. **Exercise and Sport Sciences Reviews**, v. 40, n. 1, p. 4–12, jan. 2012. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003677-201201000-00003>>. Acesso em: 24 fev. 2019.

RIER, Hánah N.; JAGER, Agnes; SLEIJFER, Stefan; *et al.* Changes in body composition and muscle attenuation during taxane-based chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 168, n. 1, p. 95–105, fev. 2018. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s10549-017-4574-0>>. Acesso em: 5 jan. 2019.

RODEN, Michael. Muscle triglycerides and mitochondrial function: possible mechanisms for the development of type 2 diabetes. **International Journal of Obesity**, v. 29, n. S2, p. S111–S115, sep. 2005. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/0803102>>. Acesso em:

16 fev. 2019.

RODRIGUES, Camila S; CHAVES, Gabriela V. Skeletal muscle quality beyond average muscle attenuation: a proposal of skeletal muscle phenotypes to predict short-term survival in patients with endometrial cancer. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 16, n. 2, p. 153–160, feb. 2018. Disponível em: <<http://www.jnccn.org/lookup/doi/10.6004/jnccn.2017.7028>>. Acesso em: 16 dez. 2018.

ROLLINS, Katie E.; TEWARI, Nilanjana; ACKNER, Abigail; *et al.* The impact of sarcopenia and myosteatorsis on outcomes of unresectable pancreatic cancer or distal cholangiocarcinoma. **Clinical Nutrition**, v. 35, n. 5, p. 1103–1109, oct. 2016. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561415002265>>. Acesso em: 20 set. 2018.

ROSSING, Mary A.; WICKLUND, Kristine G.; CUSHING-HAUGEN, Kara L.; *et al.* Predictive value of symptoms for early detection of ovarian cancer. **JNCI Journal of the National Cancer Institute**, v. 102, n. 4, p. 222–229, 24 feb. 2010. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/djp500>>. Acesso em: 25 fev. 2019.

ROWINSKY, Eric K., CHAUDHRY, Vinay, FORASTIERE, Arlene A.; *et al.* : Phase I and pharmacologic study of paclitaxel and cisplatin with granulocyte colony-stimulating factor: neuromuscular toxicity is dose-limiting. **Journal of Clinical Oncology**, v. 11, n. 10, p. 2010–2020, 1993. Disponível em: <<http://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.1993.11.10.2010>>. Acesso em: 25 fev. 2018.

ROWINSKY, Eric K.; DONEHOWER, Ross C. Paclitaxel (Taxol). **The New England Journal of Medicine**, v. 332, n. 15, p. 11, 1995. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/nejm199504133321507>>. Acesso em: 25 fev. 2018.

RUNOWICZ, Carolyn. Genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. **Assessment, Counseling and Testing Guidelines**. Bethesda (MD): American College of Medical Genetics; 1999. Appendix VII, Ovarian Cancer Screening. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56952/> Acesso em: 20 fev. 2018.

RUTTEN, Iris J.G.; VAN DIJK, David P.J.; KRUITWAGEN, Roy F.P.M.; *et al.* Loss of skeletal muscle during neoadjuvant chemotherapy is related to decreased survival in ovarian cancer patients: Loss of skeletal muscle in ovarian cancer. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 7, n. 4, p. 458–466, sep. 2016. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/jcsm.12107>>. Acesso em: 16 dez. 2018.

RUTTEN, Iris J.G.; UBACHS, Jorne; KRUITWAGEN, Roy F.P.M.; *et al.* The influence of sarcopenia on survival and surgical complications in ovarian cancer patients undergoing primary debulking surgery. **European Journal of Surgical Oncology (EJSO)**, v. 43, n. 4, p. 717–724, apr. 2017a. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0748798317300513>>. Acesso em: 20 set. 2018.

RUTTEN, Iris J.G.; UBACHS, Jorne; KRUITWAGEN, Roy F.P.M.; *et al.* Psoas muscle area is not representative of total skeletal muscle area in the assessment of sarcopenia in ovarian cancer: Psoas muscle for assessment of sarcopenia in ovarian cancer. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 8, n. 4, p. 630–638, aug. 2017b. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/jcsm.12180>>. Acesso em: 30 dez. 2018.

RYAN, N.A.J.; EVANS, David G.; GREEN, K.; *et al.* Pathological features and clinical behavior of Lynch syndrome-associated ovarian cancer. **Gynecologic Oncology**, v. 144, n. 3, p. 491–495, mar. 2017. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825817300422>>. Acesso em: 24 fev. 2019.

SALANI, Ritu; BACKES, Floor J.; FUNG KEE FUNG, Michael; *et al.* Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 204, n. 6, p. 466–478, jun. 2011. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937811003176>>. Acesso em: 19 jan. 2019.

SAMPSON, Hugh A.; MUÑOZ-FURLONG, Anne; CAMPBELL, Ronna L.; *et al.* Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—second national institute of allergy and infectious disease/food allergy and anaphylaxis network symposium. **Annals of Emergency Medicine**, v. 47, n. 4, p. 373–380, apr. 2006. Disponível

em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0196064406000837>>. Acesso em: 9 dez. 2018.

SÁNCHEZ-LARA, Karla; UGALDE-MORALES, Emilio; MOTOLA-KUBA, Daniel; *et al.* Gastrointestinal symptoms and weight loss in cancer patients receiving chemotherapy. **British Journal of Nutrition**, v. 109, n. 05, p. 894–897, mar. 2013. Disponível em: <http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0007114512002073>. Acesso em: 24 dez. 2018.

SAWYER, Michael; RATAIN, Mark J. Body surface area as a determinant of pharmacokinetics and drug dosing. **Investigational New Drugs**, v. 19, p. 171–177, 2001. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1023/A:1010639201787>>. Acesso em: 19 jan. 2019.

SCHIFF, Peter B.; HORWITZ, Susan B. Taxol stabilizes microtubules in mouse fibroblast cells. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 77, n. 3, p. 1561–1565, 1 mar. 1980. Disponível em: <<http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.77.3.1561>>. Acesso em: 30 dez. 2018.

SCHRAUWEN-HINDERLING, Vera B.; HESSELINK, Matthijs K.C.; SCHRAUWEN, Patrick; *et al.* Intramyocellular lipid content in human skeletal muscle*. **Obesity**, v. 14, n. 3, p. 357–367, mar. 2006. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1038/oby.2006.47>>. Acesso em: 24 dez. 2018.

SCHWARTZ, Peter E.; CHAMBERS, Joseph T.; MAKUCH, Robert. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer. **Gynecologic Oncology**, v. 53, n. 1, p. 33-37, apr 1994. Disponível em: <[https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258\(84\)71083-3/pdf](https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258(84)71083-3/pdf)>. Acesso em: 1 sep. 2018.

SCRIPTURE, Charity D.; FIGG, William D. Drug interactions in cancer therapy. **Nature Reviews Cancer**, v. 6, n. 7, p. 546–558, jul. 2006. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/nrc1887>>. Acesso em: 27 jan. 2019.

SHACHAR, Shlomit Strulov; WILLIAMS, Grant R.; MUSS, Hyman B.; *et al.* Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: A meta-analysis and systematic review. **European Journal of Cancer**, v. 57, p. 58–67, apr. 2016. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804916000071>>. Acesso em: 12 fev. 2019.

SHACHAR, Shlomit Strulov; DEAL, Allison M.; WEINBERG, Marc; *et al.* Skeletal muscle measures as predictors of toxicity, hospitalization, and survival in patients with metastatic breast cancer receiving taxane-based chemotherapy. **Clinical Cancer Research**, v. 23, n. 3, p. 658–665, 1 fev. 2017. Disponível em: <<http://clincancerres.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/1078-0432.CCR-16-0940>>. Acesso em: 30 dez. 2018.

SHI, Li-feng; WU, Yan; LI, Cai-yun. Hormone therapy and risk of ovarian cancer in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. **Menopause**, p. 1, oct. 2015. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00042192-900000000-98108>>. Acesso em: 24 fev. 2019.

SHIH, Ie-Ming; KURMAN, Robert J. Ovarian tumorigenesis. **The American Journal of Pathology**, v. 164, n. 5, p. 1511–1518, may. 2004. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000294401063708X>>. Acesso em: 25 fev. 2019.

SILVA DE PAULA, Nathália; DE AGUIAR BRUNO, Karine; AZEVEDO AREDES, Mariah; *et al.* Sarcopenia and skeletal muscle quality as predictors of postoperative complication and early mortality in gynecologic cancer. **International Journal of Gynecological Cancer**, v. 28, n. 2, p. 412–420, fev. 2017. Disponível em: <<http://Insights.ovid.com/crossref?an=00009577-201802000-00029>>. Acesso em: 23 dez. 2018.

SILVA, Fernanda Rafaella de Melo; DE OLIVEIRA, Mirella Gondim Ozias Aquino; SOUZA, Alex Sandro Rolland; *et al.* Factors associated with malnutrition in hospitalized cancer patients: a cross-sectional study. **Nutrition Journal**, v. 14, n. 1, dec. 2015. Disponível

em: <<http://www.nutritionj.com/content/14/1/123>>. Acesso em: 15 dez. 2018.

SINANAN, Andrea C. M.; BUXTON, Paul G.; LEWIS, Mark P. Muscling in on stem cells. **Biology of the Cell**, v. 98, n. 4, p. 203–214, abr. 2006. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1042/BC20050050>>. Acesso em: 10 nov. 2018.

SJØBLOM, Bjørg; GRØNBERG, Bjørn H.; BENTH, Jūratė Šaltytė; *et al.* Low muscle mass is associated with chemotherapy-induced haematological toxicity in advanced non-small cell lung cancer. **Lung Cancer**, v. 90, n. 1, p. 85–91, oct. 2015. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169500215300076>>. Acesso em: 20 set. 2018.

ŠKOF, Erik; MERLO, Sebastjan; PILKO, Gasper; *et al.* The role of neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced (stage IIIC) epithelial ovarian cancer. **Radiology and Oncology**, v. 50, n. 3, 1 jan. 2016. Disponível em: <<https://content.sciendo.com/view/journals/raon/50/3/article-p341.xml>>. Acesso em: 25 fev. 2019.

SMITH, Stephen B.; CROUSE, John D. Relative contributions of acetate, lactate and glucose to lipogenesis in bovine intramuscular and subcutaneous adipose tissue. **The Journal of Nutrition**, v. 114, n. 4, p. 792–800, 1 apr. 1984. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jn/article/114/4/792-800/4755721>>. Acesso em: 17 fev. 2019.

SMITH, Robert A.; MANASSARAM-BAPTISTE, Deana; BROOKS, Durado; *et al.* Cancer screening in the United States, 2015: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening: Cancer Screening in the United States, jan. 2015. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 65, n. 1, p. 30–54, 2015. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21261>>. Acesso em: 20 set. 2018.

SOKALSKA, A.; TIMMERMAN, D.; TESTA, A. C.; *et al.* Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound examination for assigning a specific diagnosis to adnexal masses. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 34, n. 4, p. 462–470, oct. 2009. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/uog.6444>>. Acesso em: 25 fev. 2019.

SPRATLIN, Jennifer; SAWYER, Michael B. Pharmacogenetics of paclitaxel metabolism. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 61, n. 3, p. 222–229, mar. 2007. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1040842806002022>>. Acesso em: 30 dez. 2018.

SRDIC, Drazena; PLESTINA, Sanja; SVERKO-PETERNAC, Ana; *et al.* Cancer cachexia, sarcopenia and biochemical markers in patients with advanced non-small cell lung cancer—chemotherapy toxicity and prognostic value. **Supportive Care in Cancer**, v. 24, n. 11, p. 4495–4502, nov. 2016. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00520-016-3287-y>>. Acesso em: 20 set. 2018.

STEPHENS, Nathan A.; SKIPWORTH, Richard J. E.; MACDONALD, Alisdair J.; *et al.* Intramyocellular lipid droplets increase with progression of cachexia in cancer patients. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 2, n. 2, p. 111–117, jun. 2011. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1007/s13539-011-0030-x>>. Acesso em: 20 set. 2018.

SUNG, Ho Kyung; MA, Seung Hyun; CHOI, Ji-Yeob; *et al.* The effect of breastfeeding duration and parity on the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Preventive Medicine and Public Health**, v. 49, n. 6, p. 349–366, 30 nov. 2016. Disponível em: <<http://jpmph.org/journal/view.php?doi=10.3961/jpmph.16.066>>. Acesso em: 24 fev. 2019.

SUWA, Tatsushi; HOGG, James C.; ENGLISH, Dean; *et al.* Interleukin-6 induces demargination of intravascular neutrophils and shortens their transit in marrow. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 279, n. 6, p. H2954–H2960, dec. 2000. Disponível em: <<http://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpheart.2000.279.6.H2954>>. Acesso em: 15 fev. 2019.

TAKAYA, Hisamitsu; NAKAI, Hidekatsu; MURAKAMI, Kosuke; *et al.* Efficacy of weekly administration of paclitaxel and carboplatin for advanced ovarian cancer patients with poor performance status. **International Journal of Clinical Oncology**, v. 23, n. 4, p. 698–706, aug. 2018. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s10147-018-1264-9>>. Acesso em: 30 dez. 2018.

TAN, Benjamin H.L.; BRAMMER, Kirsty; RANDHAWA, Neena; *et al.* Sarcopenia is associated with toxicity in patients undergoing neo-adjuvant chemotherapy for oesophago-gastric cancer. **European Journal of Surgical Oncology (EJSO)**, v. 41, n. 3, p. 333–338, mar. 2015. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S074879831401258X>>. Acesso em: 15 dez. 2018.

TCHKONIA, Tamara; MORBECK, Dean E.; VON ZGLINICKI, Thomas; *et al.* Fat tissue, aging, and cellular senescence: Fat tissue and aging. **Aging Cell**, v. 9, n. 5, p. 667–684, oct. 2010. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1474-9726.2010.00608.x>>. Acesso em: 24 dez. 2018.

TEIGEN, Levi M.; KUCHNIA, Adam J.; MOURTZAKIS, Marina; *et al.* The use of technology for estimating body composition: strengths and weaknesses of common modalities in a clinical setting. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 32, n. 1, p. 20–29, feb. 2017. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1177/0884533616676264>>. Acesso em: 27 jan. 2019.

THIBAUT, Ronan; GENTON, Laurence; PICHARD, Claude. Body composition: Why, when and for who? **Clinical Nutrition**, v. 31, n. 4, p. 435–447, aug. 2012. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561411002433>>. Acesso em: 20 set. 2018.

THOMSON, Cynthia A.; CRANE, Tracy E.; WERTHEIM, Betsy C.; *et al.* Diet quality and survival after ovarian cancer: results from the women’s health initiative. **JNCI Journal of the National Cancer Institute**, v. 106, n. 11, p. dju314–dju314, 21 oct. 2014. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/dju314>>. Acesso em: 20 set. 2018.

TRELLAKIS, Sokratis; RYDLEUSKAYA, Alena; FISCHER, Cornelia; *et al.* Low adiponectin, high levels of apoptosis and increased peripheral blood neutrophil activity in healthy obese subjects. **Obesity Facts**, v. 5, n. 3, p. 305–318, 2012. Disponível em: <<https://www.karger.com/Article/FullText/339452>>. Acesso em: 15 fev. 2019.

TROISI, Rebecca; BJØRGE, Tone; GISSLER, Mika; *et al.* The role of pregnancy, perinatal

factors and hormones in maternal cancer risk: a review of the evidence. **Journal of Internal Medicine**, v. 283, n. 5, p. 430–445, may. 2018. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/joim.12747>>. Acesso em: 24 fev. 2019.

TSAI, Susan. Importance of lean body mass in the oncologic patient. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 27, n. 5, p. 593–598, oct. 2012. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1177/0884533612457949>>. Acesso em: 20 set. 2018.

TURCOTTE, Lorraine P; FISHER, Jonathan S. Skeletal muscle insulin resistance: roles of fatty acid metabolism and exercise. **Physical Therapy**, v. 88, n. 11, p. 1279–1296, 1 nov. 2008. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ptj/ptj/article/2858149/Skeletal>>. Acesso em: 24 fev. 2019.

UNGER, Roger H. Longevity, lipotoxicity and leptin: the adipocyte defense against feasting and famine. **Biochimie**, v. 87, n. 1, p. 57–64, jan. 2005. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300908404002408>>. Acesso em: 21 fev. 2019.

VACHHARAJANI, Vidula; GRANGER, D. Neil. Adipose tissue: A motor for the inflammation associated with obesity. **IUBMB Life**, v. 61, n. 4, p. 424–430, apr. 2009. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/iub.169>>. Acesso em: 15 fev. 2019.

VEGA, Maria Cecília Monteiro Dela; LAVIANO, Alessandro; PIMENTEL, Gustavo Duarte; *et al.* Sarcopenia and chemotherapy-mediated toxicity. **Einstein (São Paulo)**, v. 14, n. 4, p. 580–584, dec. 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082016000400580&lng=en&tlng=en>. Acesso em: 4 fev. 2019.

VELD, Joyce; VOSSEN, Josephina A.; DE AMORIM BERNSTEIN, Karen; *et al.* Adipose tissue and muscle attenuation as novel biomarkers predicting mortality in patients with extremity sarcomas. **European Radiology**, v. 26, n. 12, p. 4649–4655, dec. 2016. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00330-016-4306-6>>. Acesso em: 20 set. 2018.

VELTRI, Salvatore; SMITH, John W. Interleukin 1 Trials in Cancer Patients: A review of the

toxicity, antitumor and hematopoietic effects. **Stem Cells**, v. 14, n. 2, p. 164–176, mar. 1996. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/stem.140164>>. Acesso em: 15 fev. 2019.

VERGOTE, Ignace; AMANT, Frédéric; EHLEN, Tom. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage iiic or iv ovarian cancer. **The New England Journal of Medicine**, v. 363, p. 943-953, 2 sep. 2010. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa0908806>>. Acesso em: 15 mar. 2018.

VETTOR, Roberto; MILAN, Gabriella; FRANZIN, Chiara; *et al.* The origin of intermuscular adipose tissue and its pathophysiological implications. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 297, n. 5, p. E987–E998, nov. 2009. Disponível em: <<http://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpendo.00229.2009>>. Acesso em: 24 fev. 2019.

VILLELLA, Jeannine A.; CHAUDHRY, Taimur; PEARL, Michael L.; *et al.* Comparison of tolerance of combination carboplatin and paclitaxel chemotherapy by age in women with ovarian cancer. **Gynecologic Oncology**, v. 86, n. 3, p. 316–322, sep. 2002. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825802967818>>. Acesso em: 20 set. 2018.

VISSER, Marjolein; GOODPASTER, Bret H.; KRITCHEVSKY, Stephen B.; *et al.* Muscle mass, muscle strength, and muscle fat infiltration as predictors of incident mobility limitations in well-functioning older persons. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 60, n. 3, p. 324–333, 1 mar. 2005. Disponível em: <<https://academic.oup.com/biomedgerontology/article-lookup/doi/10.1093/gerona/60.3.324>>. Acesso em: 23 fev. 2019.

WEAVER, Beth A. How Taxol/paclitaxel kills cancer cells. **Molecular Biology of the Cell**, v. 25, n. 18, p. 2677–2681, 15 sep. 2014. Disponível em: <<http://www.molbiolcell.org/doi/10.1091/mbc.e14-04-0916>>. Acesso em: 30 dez. 2018.

WEBB, Penelope M.; JORDAN, Susan J. Epidemiology of epithelial ovarian cancer. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v. 41, p. 3–14, may. 2016. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521693416300918>>. Acesso em: 24 fev. 2018.

WENDRICH, Anne W.; SWARTZ, Justin E.; BRIL, Sandra I.; *et al.* Low skeletal muscle mass is a predictive factor for chemotherapy dose-limiting toxicity in patients with locally advanced head and neck cancer. **Oral Oncology**, v. 71, p. 26–33, aug. 2017. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S136883751730129X>>. Acesso em: 30 dez. 2018.

WENTZENSEN, Nicolas; POOLE, Elizabeth M.; TRABERT, Britton; *et al.* Ovarian cancer risk factors by histologic subtype: an analysis from the ovarian cancer cohort consortium. **Journal of Clinical Oncology**, v. 34, n. 24, p. 2888–2898, 20 aug. 2016. Disponível em: <<http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.66.8178>>. Acesso em: 24 fev. 2019.

WHITE, Jane V; GUENTER, Peggi; JENSEN, Gordon; *et al.* Consensus statement: academy of nutrition and dietetics and american society for parenteral and enteral nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 36, n. 3, p. 275–283, may. 2012. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1177/0148607112440285>>. Acesso em: 30 dez. 2018.

WHO - World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. **GLOBOCAN 2018**: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Disponível em: <<http://globocan.iarc.fr/>>. Acesso em: 19 nov. 2018.

WIE, Gyung-Ah; CHO, Yeong-Ah; KIM, So-Young; *et al.* Prevalence and risk factors of malnutrition among cancer patients according to tumor location and stage in the National Cancer Center in Korea. **Nutrition**, v. 26, n. 3, p. 263–268, mar. 2010. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0899900709001907>>. Acesso em: 15 dez. 2018.

WILLIAMS, Grant R.; DEAL, Allison M.; MUSS, Hyman B.; *et al.* Skeletal muscle measures and physical function in older adults with cancer: sarcopenia or myopenia? **Oncotarget**, v. 8, n. 20, may. 2017. Disponível em: <<http://www.oncotarget.com/fulltext/16866>>. Acesso em: 20 set. 2018.

WINDEBANK, Anthony J.; GRISOLD, Wolfgang. Chemotherapy-induced neuropathy. **Journal of the Peripheral Nervous System**, v. 13, n. 1, p. 27–46, mar. 2008. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1529-8027.2008.00156.x>>. Acesso em: 30 dez. 2018.

WOJDA, Thomas R.; CARDONE, Michael Scott; LO, Wilson D.; *et al.* Ultrasound and computed tomography imaging technologies for nutrition assessment in surgical and critical care patient populations. **Current Surgery Reports**, v. 3, n. 8, aug. 2015. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s40137-015-0099-9>>. Acesso em: 24 dez. 2018.

WOOPEN, Hannah; RICHTER, Rolf; ISMAEEL, Fakher; *et al.* The influence of polypharmacy on grade III/IV toxicity, prior discontinuation of chemotherapy and overall survival in ovarian cancer. **Gynecologic Oncology**, v. 140, n. 3, p. 554–558, mar. 2016. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825816300129>>. Acesso em: 30 dez. 2018.

WYATT, Gwen; SIKORSKII, Alla; TESNJAK, Irena; *et al.* Chemotherapy interruptions in relation to symptom severity in advanced breast cancer. **Supportive Care in Cancer**, v. 23, n. 11, p. 3183–3191, nov. 2015. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00520-015-2698-5>>. Acesso em: 10 fev. 2019.

YANG, Lijuan; ZHANG, Bo; XING, Guangyang; *et al.* Neoadjuvant chemotherapy versus primary debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer: A meta-analysis of peri-operative outcome. **PLOS ONE**, v. 12, n. 10, p. e0186725, 23 oct. 2017. Disponível em: <<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0186725>>. Acesso em: 25 fev. 2019.

YIP, Connie; DINKEL, Charlotte; MAHAJAN, Abhishek; *et al.* Imaging body composition in cancer patients: visceral obesity, sarcopenia and sarcopenic obesity may impact on clinical outcome. **Insights into Imaging**, v. 6, n. 4, p. 489–497, aug. 2015. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s13244-015-0414-0>>. Acesso em: 20 set. 2018.

YOSHIDA, Daigo; NINOMIYA, Toshiharu; DOI, Yasufumi; *et al.* Prevalence and causes of functional disability in an elderly general population of Japanese: the Hisayama study. **Journal of Epidemiology**, v. 22, n. 3, p. 222–229, 2012. Disponível em: <<http://japanlinkcenter.org/JST.JSTAGE/jea/JE20110083?from=CrossRef&type=abstract>>.

Acesso em: 24 dez. 2018.

YOSHIKAWA, Tomoyuki; TAKANO, Masashi; MIYAMOTO, Morikazu; *et al.* Psoas muscle volume as a predictor of peripheral neurotoxicity induced by primary chemotherapy in ovarian cancers. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 80, n. 3, p. 555–561, sep. 2017. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00280-017-3395-5>>. Acesso em: 30 dez. 2018.

ZOICO, Elena; ROSSI, Andrea; DI FRANCESCO, Vincenzo; *et al.* Adipose tissue infiltration in skeletal muscle of healthy elderly men: relationships with body composition, insulin resistance, and inflammation at the systemic and tissue level. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 65A, n. 3, p. 295–299, 1 mar. 2010. Disponível em: <<https://academic.oup.com/biomedgerontology/article-lookup/doi/10.1093/gerona/glp155>>. Acesso em: 30 dez. 2018.