



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

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
Pós-Graduação em Oncologia

NATHÁLIA SILVA DE PAULA

Fatores associados à radiodensidade do músculo esquelético em mulheres com
câncer de endométrio

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

NATHÁLIA SILVA DE PAULA

Fatores associados à radiodensidade do músculo esquelético em mulheres com
câncer de endométrio

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

P324f Paula, Nathália Silva de

Fatores associados à radiodensidade do músculo esquelético em mulheres com câncer de endométrio. / Nathália Silva de Paula – Rio de Janeiro, 2020.
114f.: il.

Dissertação (Mestrado em Oncologia) – Programa de Pós-Graduação em Oncologia, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2020.

Orientadoras: Prof. Dra. Gabriela Villaça Chaves

1. Tomografia Computadorizada. 2. Composição Corporal. 3. Obesidade. 4. Adiposidade.
5. Neoplasias do Endométrio. I. Chaves, Gabriela Villaça (Orient.). II. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. III. Título.

CDD 616.0757

Catálogo na fonte
Kátia Simões CRB7/5952



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

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
Pós-Graduação em Oncologia

NATHÁLIA SILVA DE PAULA

Fatores associados à radiodensidade do músculo esquelético em mulheres com
câncer de endométrio

Orientadora: Prof. Dra. Gabriela Villaça Chaves

Defesa em: 13/12/2019

EXAMINADORES:

Prof. Dra. Liz Maria de Almeida

Prof. Dra. Carla M. Prado

Prof. Dra. Ana Paula Trussardi Fayh

Prof. Dra. Lívia Costa de Oliveira– Suplente I

Prof. Dra. Wilza Arantes Ferreira Peres – Suplente II

RIO DE JANEIRO
2019

AGRADECIMENTOS

Após estes dois anos de mestrado e os quase cinco anos de INCA, gostaria de agradecer aqueles que me acompanharam e foram fundamentais nesta jornada.

Primeiramente, quero agradecer à Deus por ser a luz no meu caminhar, ser a fonte de força e confiança na busca dos meus sonhos.

Aos meus pais, Cira e Marcos, pelo amor e apoio incondicional, por sempre priorizarem minha formação profissional, mesmo sabendo que isso me deixa longe deles (apenas fisicamente). À vocês minha eterna gratidão.

À minha irmã, Nayara, pelo carinho, amizade e parceria, pelos momentos de desabafos mútuos dos desafios do mestrado.

À Vó Tuca e Tia Bila, pelo imenso amor e carinho, e por me estimularem à ir em busca das minhas realizações.

Um agradecimento especial, à minha orientadora Gabriela, pelo acolhimento desde a residência. Obrigada por acreditar e confiar em mim, pelo apoio em todos os momentos, por todos os ensinamentos, pela oportunidade de crescimento e aprendizagem profissional e pessoal. Obrigada por ser mais que uma orientadora, ser também amiga (porque não é qualquer orientador que tira férias e leva o aluno com ele). Sou imensamente grata por ter compartilhado nesse período o seu amor pela pesquisa, você é inspiração!

Agradeço aos meus companheiros do “Grupo de Pesquisa Nutrição e Câncer”, pelos momentos enriquecedores (profissionalmente e gastronomicamente) das nossas sessões clínicas, pela contribuição na coleta de dados, pelos momentos de conversas e por todo apoio. Fazer parte deste grupo é uma honra! Em especial, queria agradecer Mariah e Alex, pela oportunidade de ter contribuído um pouquinho, e acima de tudo aprendido com o trabalho de mestrado de vocês. Aprendi que um ensaio clínico e estudo prospectivo só são realizados com muita garra e dedicação, e isso os dois tem de sobra.

Ao meu namorado, Paulo, pela amizade, companhia e carinho, por estar sempre na torcida pelo melhor e pela paciência nos meus momentos de estresse.

Às amigas “de Viçosa para a Vida”, Camila, Day, Mari, Carol, Angel, Joice e Pri obrigada pela amizade, palavras de incentivo, conselhos e pelos momentos de descontração, mesmo que na maioria das vezes pelo *WhatsApp*.

Às amigas INCARIocas, Marcela e Bianca, pelos “cafés-terapia”, pelo apoio e amizade.

Às meninas do 302 (Alojamento III/INCA), por serem sinônimo de compreensão e alegria, por dividirem os perrengues do alojamento e da vida do estudante de pesquisa. Em especial Josi e Clara, pelo companheirismo desde a seleção e por compartilharem os ensinamentos de biologia celular à esta estudante de epidemiologia.

Aos setores de Nutrição e Dietética e Arquivo Médico do Hospital do Câncer/II, aos professores, administradores e coordenadores do Programa de Pós-Graduação em Oncologia do INCA, vocês foram fundamentais para construção e viabilização deste trabalho. À todos vocês, meu sincero, muito obrigada!

SUMÁRIO

RESUMO	vii
ABSTRACT	viii
LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE TABELAS	x
LISTA DE QUADROS	xi
LISTA DE ABREVIATURAS	xii
1 REFERENCIAL TEÓRICO.....	14
1.1 Câncer de endométrio	14
1.1.1 Epidemiologia	14
1.1.2 Fatores de risco e de proteção	15
1.1.3 Aspectos clínico-patológicos, diagnóstico e tratamento	17
1.2 Composição corporal	19
1.2.1 Modelo organizacional da composição corporal e terminologias	19
1.2.2 Métodos de determinação da composição corporal	21
1.3 Alterações na musculatura esquelética	25
1.3.1 Sarcopenia	25
1.3.2 Mioesteatose.....	28
1.3.2.1 Determinantes da Mioesteatose	31
2 JUSTIFICATIVA	35
3 OBJETIVOS.....	36
3.1 Objetivo geral.....	36
3.2 Objetivos específicos	36
4 MATERIAIS E MÉTODOS	37
4.1 Desenho do estudo e seleção das pacientes.....	37
4.2 Coleta de dados	37
4.3 Avaliação da composição corporal.....	40
4.4 Aspectos éticos	42
4.5 Análise dos dados.....	42

5 RESULTADOS	44
5.1 Artigo 1	44
5.1.1 Title	44
5.1.2 Abstract.....	44
5.1.3 Introduction.....	45
5.1.4 Methods.....	46
5.1.5 Results.....	48
5.1.6 Discussion	55
5.2 Artigo 2	59
5.2.1 Título	59
5.2.2 Resumo	59
5.2.3 Introdução	60
5.2.4 Métodos.....	61
5.2.5 Resultados	64
5.2.6 Discussão.....	78
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	84
7 REFERÊNCIAS.....	87
ANEXO 1.....	111
ANEXO 2.....	112
ANEXO 3.....	113
ANEXO 4.....	114



Fatores associados à radiodensidade do músculo esquelético em mulheres com
câncer de endométrio

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Nathália Silva de Paula

RESUMO

Base teórica e objetivo: A infiltração de gordura no músculo esquelético (ME), identificada pela baixa radiodensidade deste tecido, está associada a diferentes condições clínicas e piores desfechos em oncologia. No entanto, as características clínico-patológicas e sociodemográficas que alteram a radiodensidade do ME (RME) nos pacientes com câncer ainda são pouco conhecidas. Diante disso, o objetivo do presente estudo foi determinar os fatores associados ao ME de baixa e alta radiodensidade em mulheres com câncer de endométrio sem tratamento oncológico prévio. **Métodos:** Pacientes com tomografia computadorizada (TC) na altura da terceira vértebra lombar, foram avaliadas (n=545). As imagens de TC foram utilizadas para análise do ME total, de alta e baixa radiodensidade, média de RME e o tecido adiposo visceral, subcutâneo e intramuscular. Os parâmetros foram apresentados em média e nos percentis 5, 50 e 95 de distribuição. Foi testada a correlação destes com idade, índice de massa corporal (IMC) e estadiamento e posteriormente a realizada a análise de regressão múltipla. Foi realizada a regressão linear simples, seguida da múltipla, gerando dois modelos múltiplos para o IMEBR e quatro modelos para o IMEAR. O p-valor menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. **Resultados:** Todos os parâmetros de composição corporal se correlacionaram significativamente com idade e IMC, exceto índice de gordura subcutânea. O índice de músculo esquelético (IME) aumentou conforme aumento dos estratos de IMC, provavelmente em função do IMEBR, uma vez que o IMEAR não sofreu alterações pelo IMC. O IMC apresentou o maior poder explicativo para os parâmetros de gordura corporal, IME e IMEBR; ao passo que a idade explicou melhor o IMEAR e média de RME. As variáveis que se associaram ao IMEBR foram: índices de adiposidade, IMC, idade e hiperglicemia. Enquanto ao IMEAR estiveram associados o índice de tecido adiposo intramuscular, idade, subtipo não endometrióide, hiperglicemia e IMC. No modelo que incluiu as variáveis inflamatórias, albumina sérica e razão neutrófilo linfócito se associaram ao IMEAR. Enquanto no modelo estratificado por estadiamento avançado, o subtipo histológico e a hiperglicemia se associam ao IMEAR. **Conclusão:** Estes resultados poderão subsidiar a interpretação dos parâmetros de composição corporal em indivíduos de diferentes idades e faixas de IMC e ampliar os conhecimentos sobre os fatores associados a alteração da RME, permitindo estratificar os pacientes em grupos de riscos e traçar estratégias multimodais para melhorar o prognóstico dos pacientes com câncer.



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

Fatores associados à radiodensidade do músculo esquelético em mulheres com
câncer de endométrio

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Nathália Silva de Paula

ABSTRACT

Background and aim: Fat infiltration into skeletal muscle (SM), identified by its low radiodensity is associated with different clinical conditions and adverse outcomes in oncology. However, data investigating the relationship between clinical and demographic features with the skeletal muscle radiodensity (SMD) in cancer patients are scarce. Therefore, the aim of this study was to determine the factors associated with low and high radiodensity SM in women with endometrial cancer, previous to the cancer treatment. **Methods:** Patients with computed tomography (CT) images available at the third lumbar vertebra were evaluated (n = 545). CT images were used to assess total, low and high radiodensity SM, mean SMD and visceral, subcutaneous and intramuscular adipose tissue. The parameters were presented on average and at the 5th, 50th and 95th percentiles. The correlation of these parameters with age, body mass index (BMI) and cancer staging was tested, and then a multiple linear regression analysis was performed. Simple linear regression was performed, followed by multiple regression, generating two multiple models for LRSMI and four models for HRSMI. The p values ≤ 0.05 were accepted as statistically significant. **Results:** All body composition parameters correlated significantly with age and BMI, except for the subcutaneous adipose tissue index. The skeletal muscle index (IME) increased as the BMI strata increased, probably due to the LRSMI, since the HRSMI have not changed by BMI. The BMI presented the greatest explanatory power for the body fat mass parameters, as well as SMI and LRSMI; while age explained better HRSMI and mean SMD. The variables associated with LRSMI were the body fat mass parameters, BMI, age and hyperglycemia. While HRSMI was associated with intramuscular adipose tissue index, age, non-endometrioid histologic subtype, hyperglycemia and BMI. In the model that included inflammatory variables, serum albumin and lymphocyte neutrophil ratio were associated with HRSMI. While in the stratified model by advanced cancer stage, histological subtype and hyperglycemia were associated with HRSMI. **Conclusion:** These results may support the interpretation of body composition parameters in individuals of different ages and BMI ranges and broaden the knowledge about factors associated with SMD variation, allowing stratification of risk groups and guidance of multimodal strategies to improve the prognosis of cancer patients.

LISTA DE FIGURAS

Figura 4.1: Faixas de radiodensidade para demarcação dos tecidos adiposo e muscular esquelético no corte transversal da terceira vértebra lombar.	41
---	----

LISTA DE TABELAS

Table 5.1.1: Clinical-pathological characteristics of the population (n=545).	49
Table 5.1.2: Percentile 5, 50 and 95 distribution and mean standard deviation of the body composition parameters for body mass index and staging of cancer.	50
Table 5.1.3: Comparison of means of body composition parameters according to staging and body mass index (BMI) and their interaction (n=482).....	51
Table 5.1.4: Association between body mass index, age and staging to each body composition parameter according to the multiple linear regression models.	52
Table Supplementary 5.1.1: Percentile 5, 50 and 95 distribution of the body composition parameters for body mass index and staging of cancer (subgroups of adults).....	53
Table Supplementary 5.1.2: Percentile 5, 50 and 95 distribution of the body composition parameters for body mass index and staging of cancer (subgroups of older adults).....	54
Tabela 5.2.1: Características sociodemográficas e clínico-patológicas da população de estudo (n=545).	65
Tabela 5.2.2: Comparação de médias dos parâmetros de musculatura esquelética (IMEBR, IMEAR e média de RME) e as variáveis clínico-patológicas da população categorizada por tipo histológico do tumor.	66
Tabela 5.2.3: Associação entre as variáveis inflamatórias, estadiamento e tipo histológico do tumor.	67
Tabela 5.2.4: Associação entre as variáveis sociodemográficas, clínico-patológicas e os índices de músculo esquelético de baixa e alta radiodensidade (IMEBR e IMEAR) para o tipo histológico epitelial de acordo com a regressão linear simples.	69
Tabela 5.2.5: Associação entre variáveis clínicas e sociodemográficas e o índice de músculo esquelético de baixa radiodensidade (IMEBR) de acordo com os modelos de regressão linear múltipla.	75
Tabela 5.2.6: Associação entre variáveis clínicas e sociodemográficas e o índice de músculo esquelético de alta radiodensidade (IMEAR) de acordo com os modelos de regressão linear múltipla.	77
Tabela Suplementar 5.2.1: Associação entre as variáveis sociodemográficas, clínico-patológicas e a média da radiodensidade do músculo esquelético para o tipo histológico epitelial de acordo com a regressão linear simples.	78

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.1: Pontos de corte para classificação de baixo índice de músculo esquelético adotado para pacientes com câncer.	27
Quadro 4.1: Descrição das variáveis sociodemográficas e forma de categorização da população do estudo.	38
Quadro 4.2: Descrição das variáveis referentes a história clínica e dados clínico-patológicos do tumor e forma de categorização da população do estudo.....	39
Quadro 4.3: Descrição das variáveis do estado nutricional e forma de categorização da população do estudo.	40
Quadro 4.4: Descrição das variáveis referentes à composição corporal e forma de categorização.	42
Quadro 5.2.1: Modelo teórico hierarquizado dos fatores associados a composição corporal.	64

LISTA DE ABREVIATURAS

ATP	- Adenosina trifosfato
BMI	- <i>Body mass index</i>
cm²/m²	- Centímetros quadrados por metro quadrado
CPT1	- Carnitina palmitoiltransferase
CT	- <i>Computed tomography</i>
DXA	- <i>Dual-energy X-ray absorptiometry</i>
DM	- Diabetes mellitus
DNA	- Ácido desoxirribonucleico
FFM	- <i>Fat-free mass</i>
FFMI	- <i>Fat-free mass index</i>
FIGO	- Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
FM	- <i>Fat mass</i>
FMI	- <i>Fat mass index</i>
HAS	- Hipertensão arterial sistêmica
HCII	- Hospital do Câncer II
HRSMI	- <i>High-radiodensity skeletal muscle index</i>
HU	- Housfield <i>Unit</i> (Unidades Housfield)
IGF-1	- Fator de crescimento semelhante à insulina 1
IMATI	- <i>Intramuscular adipose tissue index</i>
IMC	- Índice de massa corporal
IME	- Índice de músculo esquelético
IMEAR	- Índice de músculo esquelético de alta radiodensidade
IMEBR	- Índice de músculo esquelético de baixa radiodensidade
IMG	- Índice de massa gorda
IMLG	- Índice de massa livre de gordura
INCA	- Instituto Nacional de Câncer
ITAI	- Índice de tecido adiposo intramuscular
ITAS	- Índice de tecido adiposo subcutâneo
ITAV	- Índice de tecido adiposo visceral
Kg/m²	- Quilograma por metro quadrado
L3	- Terceira vértebra lombar (<i>Third lumbar vertebra</i>)
LRSMI	- <i>Low-radiodensity skeletal muscle index</i>

ME	- Músculo esquelético
MG	- Massa gorda
MLG	- Massa livre de gordura
PTEN	- <i>Phosphatase and tensin homolog</i>
RME	- Radiodensidade do músculo esquelético
RNL	- Razão neutrófilo/linfócito
SAH	- <i>Systemic arterial hypertension</i>
SATI	- <i>Subcutaneous adipose tissue index</i>
SM	- <i>Skeletal muscle</i>
SMD	- <i>Skeletal muscle radiodensity</i>
SMI	- <i>Skeletal muscle index</i>
SPSS	- <i>Statistical Package for Social Sciences</i>
TC	- Tomografia computadorizada
VATI	- <i>Visceral adipose tissue index</i>

1 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 Câncer de endométrio

1.1.1 Epidemiologia

O câncer do corpo do útero é responsável por cerca de 8,4% da incidência mundial de câncer entre as mulheres. Em 2018, foi o sexto câncer mais comum na população feminina, o que representa 382.069 casos novos para este ano, com suas maiores incidências observadas na Ásia, Europa e América do Norte. Foi considerado a 13ª principal causa de morte relacionada ao câncer, com aproximadamente 90 mil óbitos em todo o mundo, o que representa 1,8% das mortes por câncer em mulheres (GLOBOCAN, 2018). Como resultado do crescimento, envelhecimento e mudanças no estilo de vida da população mundial, é esperado que os números de casos e óbitos aumentem anualmente (TORRE et al., 2017).

No Brasil, o câncer do corpo do útero ocupa a sétima posição entre a população feminina e foram estimados 6.600 casos novos para cada ano do biênio 2018-2019 (INCA, 2017). Segundo dados do Ministério da Saúde, no ano de 2015, foram relatados mais de 55 mil óbitos por câncer no país e, entre as mulheres, cerca 1,5% dos óbitos ocorreu por este tipo de câncer (MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS), 2015).

Aproximadamente 92% dos casos de câncer do corpo do útero ocorrem no endométrio (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2017) e, por esse motivo, os casos são genericamente denominados como câncer de endométrio. Portanto, os números reais de casos e óbitos para o câncer de endométrio são ligeiramente inferiores às estimativas apresentadas.

De forma geral, a taxa de sobrevida global para o câncer de endométrio é considerada alta, cerca de 89,6% no primeiro ano e 83% em 5 anos (SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2016). A sobrevida pode estar relacionada a fatores clínicos, terapêuticos e demográficos (COOK et al., 2006; JENSEN et al., 2008; GATTA; TRAMA; CAPOCACCIA, 2013), entretanto está também fortemente associada ao estadiamento da doença ao diagnóstico. No primeiro ano, a sobrevida pode variar de 99% nos casos diagnosticados em estadiamento inicial (estadiamento I) contra

45,3% em estadiamento avançado (estadiamento IV) (BANNISTER; BROGGIO, 2016).

1.1.2 Fatores de risco e de proteção

O processo de carcinogênese no endométrio é influenciado de forma intrínseca por hormônios e, por consequência, os principais fatores de risco para o câncer de endométrio estão relacionados a alterações hormonais. O excesso de estrogênio e insulina aliados à redução da progesterona são propostos como as principais alterações hormonais que afetam a proliferação endometrial e a diferenciação celular (WORLD CANCER REPORT, 2014). Menarca precoce (<12 anos), menopausa tardia (>55 anos), nuliparidade, terapia estrogênica na menopausa, síndrome dos ovários policísticos (WORLD CANCER REPORT, 2014), uso de tamoxifeno (BRAITHWAITE et al., 2003) e obesidade (JENABI; POOROLAJAL, 2015), são fatores de risco que apresentam como papel chave o aumento na biodisponibilidade dos estrogênios. Outros fatores como resistência insulínica (HERNANDEZ et al., 2015), diabetes mellitus (DM) (LIAO et al., 2014), hipertensão (AUNE; SEN; VATTEN, 2017), câncer de cólon hereditário sem polipose, síndrome de Lynch (WORLD CANCER REPORT, 2014) e o gene supressor de tumor PTEN (*phosphatase and tensin homolog*) também estão relacionados ao desenvolvimento da doença (AMANT et al., 2005).

Por outro lado, amamentação (JORDAN et al., 2017), gravidez (WU et al., 2015), contraceptivos orais combinados com estrogênio-progesterona (GROUP; CANCER, 2015), uso de dispositivo intrauterino (FELIX et al., 2015), consumo de café (ZHOU et al., 2015), uso de metformina (TANG et al., 2017) e atividade física (SCHMID et al., 2015) são apresentados como fatores de proteção, pois diminuem o risco de desenvolvimento do câncer.

Foi estimado que o uso de contraceptivos orais pode ter evitado cerca de 400 mil casos de câncer do corpo do útero nas últimas cinco décadas, em países desenvolvidos (GROUP; CANCER, 2015). No entanto, a transição socioeconômica vivenciada por grande parte dos países tem levado a mudanças nos fatores reprodutivos. A multiparidade, por exemplo, que confere proteção, vem apresentado declínio nos últimos anos (DOEPKE, 2004). Quando analisados os padrões e tendências globais das taxas de câncer de endométrio, tem-se observado uma maior incidência com passar do tempo, em especial nos países que apresentam rápidas

transições socioeconômicas. Este fato pode ser explicado pelas mudanças nos fatores reprodutivos (declínio na fertilidade), combinadas com o aumento do excesso de peso e DM (LORTET-TIEULENT et al., 2018).

Desde 2002, a *International Agency for Research on Cancer*, apontou a obesidade como fator de risco convincente para o câncer de endométrio (IARC, 2002). A adiposidade pode influenciar tanto a síntese quanto a biodisponibilidade de esteroides sexuais. O tecido adiposo é o local de maior produção de estrogênio nas mulheres pós-menopausa, além de ser o responsável pelo aumento dos níveis de insulina e do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), que por várias vias biológicas leva a altas concentrações de estrogênio livre, consequentemente aumentando o risco de câncer (KAAKS; LUKANOVA; KURZER, 2002). O tecido adiposo também é responsável pela produção de diversas citocinas pró-inflamatórias, o que gera um estado de inflamação subclínica crônica, influenciando diretamente o processo de carcinogênese, uma vez que a inflamação é o componente central do desenvolvimento e progressão do tumor (DENG et al., 2016).

Estima-se que um quarto de todos os cânceres relacionados à obesidade entre os anos de 1982 e 2002 podem ser atribuídos ao aumento do índice de massa corporal (IMC). Em outras palavras, se o IMC da população não tivesse aumentado nas últimas décadas, cerca de um quarto (118.000 casos) de todos os tipos de câncer poderiam ter sido evitados. A maior fração atribuível ao IMC no aumento de casos de câncer foi observada em regiões com elevado índice de desenvolvimento humano. Na América do Norte, por exemplo, 8,5% (27.000) de todos os casos de câncer de corpo de útero poderiam ter sido evitados se o IMC estivesse se mantido na faixa adequada, entre 18,5 e 24,9 Kg/m² (ARNOLD et al., 2015).

O DM é outro fator de risco importante para o desenvolvimento do câncer de endométrio, e está fortemente associado à obesidade. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (2014), a prevalência de DM vem aumentando nas últimas décadas, particularmente em países de baixa e média renda, afetando cerca de 9% da população mundial (WHO, 2014). Portanto, uma proporção substancial deste câncer poderia ser prevenida com a manutenção de um peso saudável (ARNOLD et al., 2015).

1.1.3 Aspectos clínico-patológicos, diagnóstico e tratamento

Os tumores do corpo do útero são classificados como tumores epiteliais (adenocarcinoma endometrióide, mucinoso, seroso, células claras, células mista, células escamosas, transicionais, pequenas células e indiferenciados), tumores mesenquimais (tumores do estroma, como sarcoma e do músculo liso endometrial, como leiomiosarcoma), tumores mistos com componentes mesenquimal e epitelial (carcinossarcomas, adenosarcoma, carcinofibroma), doença trofoblástica gestacional e outros tumores malignos (SILVERBERG et al., 2014)

Tradicionalmente, o câncer de endométrio é classificado em tipo I e II baseado em características histológicas, clínicas e metabólicas. Os tumores do tipo I são representados pelo subtipo histológico endometrióide, e corresponde a aproximadamente 75% dos casos. São considerados estrogênio-dependentes, comumente associados à hiperplasia endometrial (aumento no número de células) e observados em mulheres com excesso de peso pós-menopausa. Frequentemente são tumores bem diferenciados, e apresentam bom prognóstico (BOKHMAN, 1983).

Os tumores do tipo II são menos comuns (cerca de 10% dos casos), tendem a ser estrogênio-independentes, na maioria das vezes são associados à atrofia endometrial e possuem um prognóstico clínico menos favorável, uma vez que inclui subtipos histológicos clinicamente mais agressivos, como o seroso e o de células claras. Ao contrário do tipo I, este é mais comum em mulheres não obesas (BOKHMAN, 1983).

Apesar de esse modelo dicotômico atender a maioria dos casos, essa classificação não é perfeita, visto que alguns cânceres de endométrio do subtipo endometrióide (tipo I) são considerados pouco diferenciados e têm características clínicas, histopatológicas e moleculares que são mais semelhantes aos cânceres de endométrio tipo II (VOSS et al., 2012). Além disso, podem existir também padrões histológicos mistos que agrupam morfologia endometrióide e serosa. Deste modo, estudos vêm explorando esses achados, uma vez que nem sempre os tumores se encaixam nessa classificação original (SANDERSON et al., 2016).

Dentre os tumores mesenquimais, os mais comuns são o subtipo leiomiossarcoma e os tumores estromais endometriais, embora sejam responsáveis por apenas 1% a 2% das malignidades uterinas (GIUNTOLI et al., 2003). Por se tratar de tumores raros e devido a diversidade histopatológica ainda não há consenso sobre os fatores de risco para desfechos desfavoráveis e qual o

tratamento ideal (GIUNTOLI et al., 2003), sendo o estadiamento do tumor o fator prognóstico mais importante (MBATANI; OLAWAIYE; PRAT, 2018). Os leiomiossarcomas são massas tipicamente volumosas com um diâmetro médio de 10 cm (OLIVA, 2014), e estão associados a um pior prognóstico, mesmo em estadiamento inicial (ABELER et al., 2009; D'ANGELO; SPAGNOLI; PRAT, 2009). Os tumores estromais endometriais que apresentam invasão miometrial e permeiam os espaços linfovasculares miométricos, são sarcomas. Estes são classificados em sarcoma estromal endometrial bem diferenciado, sarcoma estromal endometrial pouco diferenciado e sarcoma indiferenciado do endométrio (OLIVA, 2014). Os sarcomas estromais bem diferenciados são os de melhor prognóstico e maior sobrevida quando em estágios iniciais (CHAN et al., 2008). Os sarcomas estromais pouco diferenciado parecem ter um prognóstico intermediário entre sarcomas estromais endometriais bem diferenciados e sarcomas uterinos indiferenciados (LEE et al., 2012), uma vez que este último são tumores altamente agressivos que estão associados a um prognóstico muito ruim (TANNER et al., 2012).

Há dois sistemas semelhantes para o estadiamento do câncer de endométrio: o da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) e o do *American Joint Committee on Cancer TNM (Tumor, nodes and metastasis) staging system*. Em ambos os casos, o estadiamento varia do estágio I ao IV e, como regra, quanto maior o estágio, maior o comprometimento local e à distância (SILVERBERG et al., 2014).

Estudos têm demonstrado que o estadiamento da doença ao diagnóstico impacta em sobrevida. Quando a doença é diagnosticada em estadiamento inicial (I ou II), a taxa de sobrevida em 5 anos é de aproximadamente 92% e 75%, respectivamente. Entretanto, se diagnosticadas em estadiamento avançado, estas taxas podem variar entre 20 e 26%, observando que a detecção em estágios iniciais é de suma importância para o prognóstico da doença (MURALI; SOSLOW; WEIGELT, 2014).

Até o momento, não há rastreamento – uso de teste ou exames para detecção de uma determinada doença na população que não apresenta sintomas – para o câncer de endométrio. Sendo assim, a Sociedade Americana de Câncer recomenda que, na menopausa, todas as mulheres sejam informadas sobre os riscos e sintomas do câncer de endométrio e encorajadas a procurarem um médico a qualquer sinal de sangramento uterino ou corrimento vaginal, sintomas muito

comuns do câncer (SILVERBERG et al., 2014; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2017). Aquelas pacientes com doença avançada podem apresentar sintomas como dor abdominal ou pélvica, distensão abdominal, saciedade precoce, alteração da função intestinal ou vesical (BURKE et al., 2014a).

Apesar de não haver rastreamento, pesquisas estão sendo desenvolvidas com o intuito de estabelecer a detecção precoce, uma previsão prognóstica mais precisa da doença, ou até mesmo para ajudar na identificação de recorrência do tumor após o tratamento (MUINELO-ROMAY; CASAS-ARZAMENA; ABAL, 2018; JIANG et al., 2019).

O tratamento padrão para o câncer de endométrio é a histerectomia total abdominal e salpingo-ooforectomia bilateral associada ou não à linfadenectomia pélvica, para-aórtica e omentectomia. Além de fins de tratamento, a cirurgia é importante para o estadiamento da doença e permite adequar a modalidade de tratamento adjuvante, uma vez que a radioterapia pélvica, a braquiterapia vaginal e a quimioterapia poderão ser utilizadas para complementar o tratamento cirúrgico (BURKE et al., 2014a, 2014b).

1.2 Composição corporal

1.2.1 Modelo organizacional da composição corporal e terminologias

A composição corporal é uma área ativa da ciência básica e da pesquisa clínica, em que as informações geradas estão se acumulando rapidamente, e vêm ampliando nosso conhecimento sobre a biologia humana, além de ser fundamental para uma avaliação aprofundada do estado nutricional. Diversos aspectos da nutrição clínica, alguns campos dentro de especialidades médicas e componentes da ciência do exercício são abordados por esta temática (WANG; PIERSON; HEYMSFIELD, 1992; PRADO; HEYMSFIELD, 2014).

O modelo organizacional mais atual da composição corporal abrange os mais de 30 componentes principais do corpo humano classificando-os em cinco níveis distintos de complexidade, de forma crescente: 1) Nível atômico, em que os seis principais elementos: oxigênio, carbono, hidrogênio, nitrogênio, cálcio e fósforo, representam aproximadamente 98% do peso corporal; 2) Nível molecular, que incluem os componentes: água, lipídeos, proteína, minerais e glicogênio; 3) Nível

celular, incluindo células, fluido extracelular e sólidos extracelulares; 4) Nível dos tecidos e sistemas, ou seja, os três componentes do nível celular são organizados em tecidos, órgãos e sistemas; 5) Nível do corpo inteiro, que diz respeito ao tamanho do corpo, forma e características externas e físicas (WANG; PIERSON; HEYMSFIELD, 1992)

Este modelo multicomponentes emergiu a partir da necessidade de organizar metodologias e conceitos relacionados ao tema, além de estimular uma visão mais ampla da pesquisa sobre composição corporal (WANG; PIERSON; HEYMSFIELD, 1992). Segundo Prado e Heymsfield, (2014), discutir as terminologias no ramo da composição corporal é de suma importância para compreensão de cada técnica disponível, uma vez que há diferentes métodos usados para avaliar diferentes compartimentos do corpo humano.

A princípio, o estudo da avaliação da composição corporal se deu pelo modelo clássico de dois componentes, no qual o corpo é dividido em dois compartimentos principais: massa livre de gordura (*fat-free mass*, FFM) e massa gorda (*fat mass*, FM) (HEYMSFIELD et al., 2015). Este modelo deu lugar aos modelos mais atuais de organização, como o modelo multicomponentes, no entanto, o modelo de dois componentes ainda está presente no meio científico (MÜLLER et al., 2016).

No modelo de dois componentes há uma certa confusão no que tange às terminologias utilizadas, o que pode gerar uma dificuldade de compreensão e comparação efetiva dos estudos. Os termos massa corporal magra e massa livre de gordura, por exemplo, são diversas vezes usados como sinônimos, no entanto, representam diferentes compartimentos (PRADO; HEYMSFIELD, 2014). No nível molecular, a massa corporal magra ou tecido mole magro é definida pelo somatório da água corporal, proteínas, carboidratos, lipídios não gordurosos e minerais do tecido mole, sendo excluídos os minerais ósseos e a gordura (COHN et al., 1984). A massa livre de gordura representa a massa corporal magra acrescida dos componentes minerais ósseos. Por sua vez, esta é composta por órgãos, músculo esquelético (ME) e não esquelético, tecido conectivo e ossos. No nível dos tecidos e sistemas, a massa muscular esquelética, é um componente de suma importância na massa corporal magra e conseqüentemente dos compartimentos da massa livre de gordura (MATTSSON; THOMAS, 2006; HEYMSFIELD et al., 2015).

Dentre as definições de massa gorda e tecido adiposo há um melhor alinhamento na literatura, uma vez que estão respectivamente relacionados ao nível molecular e dos tecidos e sistemas. O tecido adiposo é um tecido conjuntivo formado na sua maior parte por adipócitos, além de fibras colágenas e elásticas, fibroblastos e capilares. Cerca de 80% do tecido adiposo é massa gorda, composta por triglicerídeos (WANG; PIERSON; HEYMSFIELD, 1992).

O nível dos tecidos e sistemas faz interface com vários ramos da biologia humana como histologia, histoquímica, anatomia e fisiologia. E diversos profissionais da área da saúde concentram seu interesse em avaliar a composição corporal neste nível (WANG; PIERSON; HEYMSFIELD, 1992). A princípio, os métodos desenvolvidos para esta finalidade utilizavam cadáveres e biópsias de tecidos (MITCHELL et al, 1945), no entanto, hoje já estão disponíveis métodos que são capazes de diferenciar tecido adiposo e muscular em órgãos e tecidos específicos, como a tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética e a ultrassonografia, que determinam indiretamente o volume de tecido adiposo subcutâneo e visceral, além de medidas objetivas do conteúdo de massa corporal magra, por exemplo (GOODPASTER et al., 2000; ANDREOLI et al., 2016).

1.2.2 Métodos de determinação da composição corporal

A composição corporal desempenha um papel de ampla relevância no diagnóstico nutricional. Para se avaliar as diferentes áreas do corpo humano podem ser usadas diversas técnicas de mensuração, fazendo-se necessário o conhecimento da sua utilidade diagnóstica e prognóstica, bem como suas limitações teóricas e práticas (HEYWARD, 1996; MÜLLER et al., 2016). Uma única técnica não é capaz de medir todos os componentes do corpo e, ao mesmo tempo, diferentes técnicas podem ser utilizadas para avaliar componentes iguais ou similares, portanto, é importante conhecer as técnicas disponíveis, suas vantagens e limitações (HEYWARD, 1996; MACHANN et al., 2013).

Dentre as diferentes modalidades usadas para estimar a composição corporal, destaca-se: Antropometria: por meio da aferição de comprimentos, larguras, circunferências e espessuras das dobras cutâneas; volume/densidade corporal: utilizam pesagem submersa (hidrodensitrometria) e pletismografia por deslocamento de ar, bem como imagens tridimensionais da superfície corporal; Água corporal total: técnica que usa os princípios de diluição; Elementos principais

do corpo: se dá pela contagem corporal total (potássio, por exemplo) e análise de ativação de neutros; Método de condutividade: análise por bioimpedância; Métodos por Imagens ou radiofrequência: como a densitometria por dupla emissão de raios-X (*Dual-Energy X-ray absorptiometry*, DXA), TC, ressonância magnética e ultrassonografia; Modelos de compartimentos: uma combinação de métodos que podem incluir água corporal total, volume corporal e conteúdo mineral ósseo, por exemplo (PRADO; HEYMSFIELD, 2014). Neste cenário, as técnicas de imagem merecem destaque, por sua emergente aplicação para avaliação da massa corporal magra e massa gorda no ambiente clínico (GOODPASTER et al., 2000).

O DXA permite avaliar a massa mineral óssea e sua densidade, massa livre de gordura e massa gorda, sendo amplamente utilizado para avaliar a composição corporal em nível molecular (HEYMSFIELD et al., 1997, 2014). Trata-se de um método rápido, não invasivo e seguro. Apesar da exposição à radiação, esta é considerada de baixa dose, o que permite fazer repetição das medidas (ROUBENOFF et al., 1993; PRADO; HEYMSFIELD, 2014). Possui alto grau de precisão, excedendo a qualquer outra metodologia utilizada com este propósito, tem a capacidade de estimar a composição corporal do corpo todo, além de fornecer estimativas regionais, como abdominal, inferior ou superior, bem como estimar o ME apendicular, que vem ganhando destaque para o diagnóstico da sarcopenia (GUGLIELMI et al., 2016).

O mesmo não é capaz de identificar os diferentes tipos de tecido adiposo (subcutâneo, visceral e intramuscular) e diferenciar, dentre os tecidos moles magros, o que é músculo ou órgãos, implicando em uma limitação prática no contexto clínico (SCAFOGLIERI et al., 2013). Além disso, o tamanho e espessura do corpo do paciente (GENTON et al., 2002), uso de implantes ortopédicos (MADSEN et al., 1999), grandes mudanças na hidratação (superiores a 5%) (ROUBENOFF et al., 1993) e a variabilidade dos pacotes de *hardware* e *software* entre fabricantes, são apresentados como limitações. Entretanto, apesar dessas limitações, o DXA tem assumido um papel cada vez mais importante no meio clínico, primeiro devido à diminuição do seu custo e também pelo uso oportunista nas varreduras de rotina de regiões de coluna e quadril, realizadas para avaliação da densidade óssea, que podem ser usadas também com o propósito de avaliar a composição corporal (PRADO; HEYMSFIELD, 2014).

A ressonância magnética é considerada uma tecnologia de referência para composição corporal em nível de tecidos e sistemas e no nível do corpo inteiro, devido a sua excelente resolução de imagem. É um método válido e preciso que tem o potencial de detectar pequenas alterações na composição corporal, sendo capaz de avaliar a massa muscular esquelética, o tecido adiposo de forma quantitativa e a sua distribuição (tecido adiposo visceral, subcutâneo e intramuscular), além do conteúdo lipídico dentro do ME (ROUBENOFF et al., 1993; DI SEBASTIANO; MOURTZAKIS, 2012).

A técnica usa propriedades magnéticas inerentes ao corpo - densidade de átomos de hidrogênio - para criar imagens detalhadas e, desta forma, não depende de radiação ionizante, sendo, portanto, segura em todas as faixas etárias e grupos, além de permitir avaliações seriadas, como estudos longitudinais, por exemplo (BERGER, 2002). Tal metodologia tem sido usada para avaliar alterações na composição corporal em populações com obesidade, sarcopênicas ou com alguma patologia. As limitações da sua aplicação no ambiente clínico e de pesquisa estão relacionadas principalmente ao elevado custo e necessidade de capacitação técnica na área, embora o exame apresente excelente acurácia na mensuração do ME nos estudos de validação (MITSIOPOULOS et al., 1998).

A ultrassonografia, comumente usada em ambientes clínicos para fins de diagnóstico e acompanhamento, vem sendo aplicada também com o propósito de avaliar a composição corporal (MOURTZAKIS; WISCHMEYER, 2014; SMITH-RYAN et al., 2014). Isto é possível devido à sua capacidade de quantificar a espessura do tecido. O princípio da imagem do ultrassom se dá pelo reflexo das ondas sonoras dos tecidos no caminho de um feixe, o qual o nível do som refletido varia em função das mudanças na impedância acústica entre as interfaces dos tecidos (ARTS et al., 2010). A capacidade de interpretar essas interfaces é apresentada como uma das principais limitações dessa técnica, pois é subjetiva e requer prática e conhecimentos técnicos específicos (PRADO; HEYMSFIELD, 2014). Entretanto, trata-se de uma técnica amplamente disponível, não invasiva, rápida, não se limita ao peso do paciente, de menor custo e não envolve exposição à radiação (BAZZOCCHI et al., 2011; MOURTZAKIS; WISCHMEYER, 2014).

A ultrassonografia fornece uma análise precisa, reproduzível e rápida da adiposidade abdominal, discriminando gordura visceral e subcutânea (BAZZOCCHI et al., 2011). Tem sido apresentada como potencial para a quantificação da

espessura do ME e para a determinação da qualidade muscular (MOURTZAKIS; WISCHMEYER, 2014). Contudo, medidas do ME são mais propensas a erros técnicos que podem ser causados pela compressão muscular, região de análise, estado de relaxamento e contração. Porém, visto que estes problemas são gerenciáveis, o método pode fornecer alta confiabilidade teste-reteste da espessura muscular e da área da seção transversal (BAZZOCCHI et al., 2011).

Considerada padrão-ouro para análise da composição corporal no nível de tecidos e sistemas, a TC, vem se destacando nos últimos anos devido à precisão, confiabilidade e disponibilidade dessas imagens em certos cenários clínicos, como na oncologia (HEYMSFIELD et al., 1997; GOODPASTER et al., 2000; DALY; PRADO; RYAN, 2018). A determinação e distinção dos tecidos é baseada nas diferenças de radiodensidade tecidual (ou atenuação) (ADDISON et al., 2014), a partir do qual, um programa de computador reconstrói imagens transversais, representadas por um mapa de pixels (ou elementos de imagens). A cada pixel é dado um valor numérico, denominado Hounsfield *Unit* (HU), que representa a radiodensidade do tecido, no qual o valor 0 HU corresponde à radiodensidade da água (cor branca, mais densa) e -1000 HU à radiodensidade do ar (cor preta, menos densa). Valores negativos e positivos são característicos dos tecidos gordos e magros, respectivamente (GOODPASTER et al., 2000; MATTSSON; THOMAS, 2006; DALY; PRADO; RYAN, 2018). Para o cálculo da área do tecido das imagens transversais multiplica-se o número de pixels de um dado tecido pela área de superfície, mais comumente determinado com auxílio de *software* específico (IRVING et al., 2007).

A TC permite avaliar a quantidade de tecido adiposo e de ME, bem como diferenciar os tipos de tecido adiposo (visceral, subcutâneo e intramuscular), além de determinar a integridade muscular (MATTSSON; THOMAS, 2006). No entanto, trata-se de uma tecnologia de alto custo, não portátil, que necessita de profissional capacitado, além do tamanho do paciente poder ser um limitante. Dentre as restrições do método, a questão mais significativa está relacionada à exposição à radiação ionizante, o que restringe seu uso para fins exclusivos de avaliação da composição corporal. Embora o uso exclusivo com essa finalidade pareça ser improvável, as imagens de TC podem ser usadas oportunisticamente quando são obtidas como parte do diagnóstico médico e estão disponíveis digitalmente no prontuário do paciente (TSAI, 2012).

Considerando o exposto acima, métodos não invasivos de avaliação da composição corporal podem ser usados para monitorar os compartimentos do corpo humano, como massa gorda e massa livre de gordura. Atualmente, a análise da composição corporal é considerada um centro integrador das respostas metabólicas a fatores internos e externos, seja no nível da fisiologia celular, molecular ou na bioquímica do metabolismo. Conseqüentemente, o conhecimento sobre a composição corporal é de suma importância para intervenções nutricionais e clínicas (ANDREOLI et al., 2016).

1.3 Alterações na musculatura esquelética

1.3.1 Sarcopenia

O termo sarcopenia foi inicialmente usado para descrever a perda de massa muscular relacionada a idade. Posteriormente foi incorporado também a perda de força muscular e desempenho físico como fatores determinantes para seu diagnóstico (CRUZ-JENTOFT et al., 2010). Na diretriz sobre sarcopenia em adultos e idosos, revisada mais recentemente, a força muscular tem um importante destaque, sendo esta reconhecida como melhor preditora de resultados adversos que a massa muscular. A qualidade muscular também é ressaltada nesta nova definição, uma vez que a mesma está alterada na sarcopenia. Portanto, a presença de sarcopenia é mais provável quando detectada baixa força muscular. Quando estes três parâmetros (baixa força, quantidade e qualidade muscular) estão associados ao baixo desempenho físico, a sarcopenia é considerada grave (CRUZ-JENTOFT et al., 2019).

Vale-se destacar que grande parte dos estudos utiliza o termo sarcopenia para descrever a perda de ME, entretanto, a maioria não avalia juntamente a força muscular. Sendo assim, Fearon, Evans e Anker (2011), propuseram a utilização do termo miopenia para descrever a perda de massa muscular. A mesma pode ser diagnosticada quando ocorre um percentual de perda muscular ao longo do tempo ou quando a massa muscular está abaixo de um determinado limiar, por exemplo, o baixo índice de músculo esquelético (IME) determinado por TC (FEARON; EVANS; ANKER, 2011).

Em 2016 a sarcopenia foi reconhecida como doença e recebeu um código da Classificação Internacional de Doenças, Décima revisão, o M62.84 (ANKER; MORLEY; VON HAEHLING, 2016), podendo ser inserida nos custos referente aos cuidados em alguns países (VELLAS et al., 2018). Há um consenso sobre a necessidade e importância de implementar o conceito de sarcopenia na rotina clínica, no entanto, o algoritmo de diagnóstico ideal ainda é uma questão que vem sendo debatida (VELLAS et al., 2018). A utilização de diversas ferramentas de medição, pontos de corte e definições podem levar a diferentes prevalências de sarcopenia e, conseqüentemente, os resultados gerados podem ser de difícil interpretação (SHAFIEE et al., 2017).

A perda de massa muscular é consequência de uma combinação de desequilíbrio entre as vias proteicas de síntese e degradação, juntamente com o aumento da apoptose de miócitos e diminuição da capacidade regenerativa. Durante a perda muscular, vias oxidativas também são alteradas no ME e, provavelmente, ocorre uma sequência de anormalidades nas mitocôndrias, como morfologia e função alteradas, diminuição da síntese de adenosina trifosfato (ATP) e desacoplamento (ARGILÉS et al., 2015; VANDERVEEN; FIX; CARSON, 2017). Ainda neste contexto, alguns potenciais mecanismos explicam a sarcopenia em pacientes com câncer, dentre eles se destaca o uso de aminoácidos endógenos pelo fígado para produzir proteínas antitumorais, utilizando o ME como fonte proteica (WU et al., 2014). Do mesmo modo, citocinas pró-inflamatórias desencadeiam a caquexia do câncer, que parece visar especificamente o ME (TISDALE, 2008). Tais citocinas também podem estar relacionadas a diminuição da ingestão calórica, juntamente com aumento no gasto energético de repouso, o que pode contribuir para a atrofia muscular associada ao câncer (WANG; LIU; XIE, 2017).

Em meta-análise realizada por Shafiee et al. (2017), foi observada uma prevalência global de 10% de sarcopenia na população saudável, também denominada sarcopenia primária, pois está associada principalmente ao envelhecimento (CRUZ-JENTOFT et al., 2010). As mudanças na composição corporal de indivíduos idosos são caracterizadas principalmente pelo aumento da massa gorda em relação a massa livre de gordura (WOODROW, 2009). Além de se tratar de um processo fisiológico da senescência, estudos têm apontado elevada prevalência em pacientes com DM (MORLEY et al., 2014), doença pulmonar obstrutiva crônica (VAN DE BOOL et al., 2016), injúria renal (FOLEY et al., 2007),

falência cardíaca (VON HAEHLING, 2015) e possivelmente a condição patológica mais notável é o câncer (ZHANG et al., 2016). Neste caso, conhecida como sarcopenia secundária, uma vez que pode se desenvolver em adultos jovens quando relacionada a atividade física, doenças ou nutrição (CRUZ-JENTOFT et al., 2010).

A prevalência de sarcopenia na população oncológica varia de 11% (STENE et al., 2015) a 74% (FUJIWARA et al., 2015), e essa amplitude pode estar relacionada ao tipo de tumor, estadiamento da doença ou tratamento proposto. Maiores prevalências foram encontradas em pacientes com estadiamento avançado e sob tratamento quimioterápico (ZHANG et al., 2016). Em estudo retrospectivo, realizado em mulheres com tumores ginecológicos submetidas a tratamento cirúrgico, 22,4% destas apresentavam sarcopenia (DE PAULA et al., 2018).

Dentre as ferramentas para avaliação da perda do ME, a TC é considerada um método de boa acurácia em pacientes com câncer (HEYMSFIELD et al., 2015). A região de maior representatividade do conteúdo da musculatura corporal é o corte transversal da terceira vértebra lombar (L3) (MOURTZAKIS et al., 2008). A partir da análise das imagens, o volume total do ME é identificado, demarcado e expresso em centímetros quadrados, posteriormente normalizado pelo quadrado da estatura, gerando o IME. Este índice vem sendo amplamente estudado (SHACHAR et al., 2016) e apresenta diferentes pontos de cortes para sua classificação, sendo alguns deles adotado para pacientes com câncer, como apresentado no Quadro 1.1.

Quadro 1.1: Pontos de corte para classificação de baixo índice de músculo esquelético adotado para pacientes com câncer.

Autor (ano)	Pontos de corte para classificação de baixo IME	
	Homens	Mulheres
Mourtzakis et al. (2008)	IME $\leq 52,4 \text{cm}^2/\text{m}^2$	
Prado et al. (2008)	IME $\leq 52,4 \text{cm}^2/\text{m}^2$	
Martin et al. (2013)	IMC $< 25 \text{kg}/\text{m}^2$: IME = $43 \text{cm}^2/\text{m}^2$	IMC $> 25 \text{kg}/\text{m}^2$: IME = $53 \text{cm}^2/\text{m}^2$
Caan et al. (2017)	Baixo ME $< 155 \text{cm}^2$	

IME: índice de músculo esquelético; IMC: índice de massa corporal.

A redução do ME em pacientes com câncer está associada a diversos desfechos clínicos negativos, como maior risco de toxicidade ao tratamento (PRADO

et al., 2009), menor sobrevida livre de doença e sobrevida global (SHACHAR et al., 2016), é um importante preditor de tempo de internação hospitalar (MONTANO-LOZA et al., 2014), de complicações cirúrgicas (KUROKI et al., 2015), e fator de risco para ocorrência de infecções no pós-operatório (REISINGER et al., 2015).

Este fenômeno de depleção muscular é independente do peso corporal ou da massa gorda do indivíduo. Foi observado anteriormente em população com câncer que a sarcopenia estava presente em todos os estratos do IMC, desde os mais baixos até os mais altos. Logo, a sarcopenia pode coexistir com a obesidade, sendo denominada obesidade sarcopênica. A associação desses dois fatores negativos pode agravar os desfechos clínicos em pacientes com câncer (PRADO et al., 2012; PRADO; HEYMSFIELD, 2014). Neste cenário, destaca-se a importância da avaliação da composição corporal, uma vez que a sarcopenia ou a obesidade sarcopênica podem se manifestar em qualquer peso corporal, não sendo possível sua detecção pelo uso isolado de ferramentas antropométricas (PRADO et al., 2016).

Diante do exposto, diagnosticar de forma precoce pacientes com perda de ME ou em risco de cursar com perda muscular é de suma relevância clínica, visto que neste período as intervenções nutricionais podem apresentar maior eficácia na prevenção da morbidade e mortalidade (HEYMSFIELD et al., 2015).

1.3.2 Mioesteatose

Durante a última década, a mioesteatose, infiltração de gordura ectópica no ME, emergiu como um importante fator relacionado a qualidade muscular, e também como um possível preditor da função muscular e do estado metabólico. A gordura ectópica é considerada um fenômeno patológico em que há um excesso de triglicerídeos depositado em células e órgãos que normalmente contêm pouca quantidade de gordura, como fígado, pâncreas, músculo cardíaco e o próprio ME (MILJKOVIC; ZMUDA, 2010; CORREA-DE-ARAUJO et al., 2017).

Dentro do ME são identificados dois tipos de depósitos de gordura: o tecido adiposo intermuscular, definido como gordura extracelular visível, localizada abaixo do músculo ou dentro dos grupamentos musculares (MANINI et al., 2007) e o tecido adiposo intramuscular ou intramiocelular, ou seja, a gordura infiltrada no citoplasma dos miócitos (WRONSKA; KMIEC, 2012). As gotículas lipídicas microscópicas que estão dentro das células musculares impactam na diminuição da média dos pixels

que representam o ME em exames de imagem. Portanto, podem afetar a qualidade deste tecido, uma vez que quanto menores as unidades médias de Hounsfield, menor a radiodensidade do tecido muscular e conseqüentemente, maior o teor de gordura infiltrada (AUBREY et al., 2014).

Ainda são escassas as descrições histológicas e bioquímicas que possam elucidar os constituintes moleculares específicos que contribuem para a alteração da radiodensidade do ME (RME) (DÉRIAZ et al., 2001). Foram sugeridos que lipídio, glicogênio e água poderiam causar diminuição da radiodensidade, no entanto, os lipídios são a causa mais amplamente aceita (GOODPASTER et al., 2000; LARSON-MEYER et al., 2006), apesar de haver pouca informação sobre a composição desses lipídios (AUBREY et al., 2014).

No que tange a avaliação do conteúdo lipídico, a biópsia do músculo é a abordagem direta que identifica o tecido adiposo intercelular e intracelular, porém é um método bastante invasivo. No entanto, foi possível explorar variações fisiológicas e patológicas no conteúdo de gordura muscular com o advento das técnicas radiológicas não invasivas, como a ressonância magnética, espectroscopia de ressonância magnética e a TC (AUBREY et al., 2014). Atualmente, a TC tem sido a ferramenta mais amplamente utilizada em pesquisas para investigação da mioesteatose. Apesar de não medir diretamente o conteúdo de lipídios e não detectar a localização do seu armazenamento, se dentro ou circundando os miócitos, a mesma apresenta uma estreita correlação com a biópsia (GOODPASTER, 2002; MACHANN et al., 2003; LARSON-MEYER et al., 2006).

A TC permite a segmentação dos tecidos e fornece medidas da área transversal de cada um deles, podendo ser utilizada para quantificar acúmulos macroscópicos de gordura intermuscular e a RME. Quando avaliada a radiodensidade da área de secção transversal do músculo, a prática mais comum é usar faixas de HU pré-estabelecidas para demarcar o tecido adiposo intermuscular, de -190 a -30 HU; e, para o tecido muscular, a faixa de -29 a +150 HU (MITSIOPOULOS et al., 1998).

Dentre as metodologias que utilizam a TC para identificação da RME, o uso do corte transversal na altura da L3 e a avaliação de todos os grupamentos musculares deste corte tem sido o método mais amplamente empregado (KAZEMI-BAJESTANI; MAZURAK; BARACOS, 2016). A faixa de radiodensidade para demarcação do ME parecem estar bem descritas na literatura. No entanto, quando

se trata das faixas de ME de baixa radiodensidade ainda há divergências (MARTIN et al., 2013; AUBREY et al., 2014; KAZEMI-BAJESTANI; MAZURAK; BARACOS, 2016), sendo observadas faixas de -29 a +29HU (MARTIN et al., 2013; AUBREY et al., 2014), 0 a +29HU (IDOATE et al., 2017), 0 a +34HU (KELLEY; SLASKY; JANOSKY, 1991; DÉRIAZ et al., 2001). Esta falta de padronização pode ser justificada pela carência de informações sobre a constituição real desse tecido desde o início das pesquisas (BULCKE et al., 1979; KELLEY; SLASKY; JANOSKY, 1991; HEYMSFIELD et al., 1997). Até o momento não foram estabelecidos pontos de cortes para o ME de baixa radiodensidade para população saudável ou com alguma patologia. A maioria dos trabalhos utilizam a variável de forma contínua ou categorizam com base na própria população do estudo para comparação com variáveis dependentes de interesse (POLTRONIERI; CHAVES, 2019).

Devido a essas inconsistências nas faixas para o ME de baixa radiodensidade e à falta de pontos de corte validados para as diversas população, é esperado uma dificuldade na comparação dos resultados (HOPKINS et al., 2018). Quando analisados os desfechos em oncologia, foi observado que a RME pode sofrer alterações durante a terapia antineoplásica (ANTOUN et al., 2010; HOPKINS; SAWYER, 2018), e pode haver uma redução durante o tratamento (DALY et al., 2018). A baixa RME se relacionou de forma significativa com toxicidade ao tratamento quimioterápico (ANANDAVADIVELAN et al., 2016; CUSHEN et al., 2016; DALY et al., 2017; SHACHAR et al., 2017), apesar dos dados ainda serem controversos na literatura (CHEMAMA et al., 2016; VERSTEEG et al., 2018). Foram observadas associações com hospitalizações (SHACHAR et al., 2017) e maior tempo de internação no pós-operatório (DE PAULA et al., 2018).

Resultados contraditórios também são observados nos desfechos relacionadas a cirurgia e sobrevida. Alguns estudos observaram que uma baixa RME foi preditor independente de complicação cirúrgica e complicação cirúrgica grave (AUBREY et al., 2014; BOER et al., 2016; MARGADANT et al., 2016; DALY; PRADO; RYAN, 2018; DE PAULA et al., 2018). Bem como foi relacionada a menor sobrevida global (MARTIN et al., 2013; AUST et al., 2015; CHU et al., 2015, 2017; SJØBLOM et al., 2016; VAN DIJK et al., 2017; VAN RIJSSEN et al., 2017) e menor sobrevida livre de doença (ANTOUN et al., 2013). No entanto, outros autores não observaram esta associação com complicação cirúrgica (CHEMAMA et al., 2016; OKUMURA et al., 2017; VAN DIJK et al., 2017; CHOI et al., 2018), complicação

cirúrgica graves (RUTTEN et al., 2017), infecções no sítio cirúrgico (VAN DIJK et al., 2017), sobrevida global (DALY et al., 2017; CHOI et al., 2018; DALY; PRADO; RYAN, 2018) e à sobrevida livre de doença (OKUMURA et al., 2017; CHOI et al., 2018).

A mioesteatose ou a baixa RME, vem emergindo como um importante indicador prognóstico e clínico em pacientes com câncer, além disso, parece ser um indicador superior para predizer desfechos clínicos quando comparado com a massa muscular de forma isolada (DALY; PRADO; RYAN, 2018; DE PAULA et al., 2018). No entanto, ainda é necessária uma maior padronização metodológica para que seja possível o completo entendimento quanto à sua relevância clínica, principalmente em relação aos pacientes com câncer (AMINI et al., 2019; POLTRONIERI; CHAVES, 2019).

1.3.2.1 Determinantes da Mioesteatose

Apesar da crescente relevância clínica da mioesteatose, os mecanismos biológicos envolvidos e seus determinantes não foram totalmente esclarecidos até o momento. As teorias são baseadas na sua grande maioria em estudos experimentais, com modelos animais ou estudos em humanos com pequeno tamanho amostral (CORREA-DE-ARAÚJO et al., 2017). O aumento de triglicérides no ME foi observado principalmente em indivíduos com obesidade, DM, resistência à insulina ou com idade avançada (GOODPASTER et al., 1997; GOODPASTER; THAETE; KELLEY, 2000; GALLAGHER et al., 2005). A partir destas observações, foram postuladas algumas hipóteses sobre os determinantes deste aumento de gordura ectópica. Dentre os principais eixos de discussão, destaca-se a disfunção mitocondrial (GUMUCIO et al., 2019; JANA et al., 2019) e a falha na proliferação e diferenciação das células adiposas (HEILBRONN; SMITH; RAVUSSIN, 2004) como os desencadeadores.

Durante as condições pós-absortivas (jejum), a oxidação lipídica é a atividade metabólica predominante no ME, sendo um importante destino dos lipídeos circulantes (DAGENAIS; TANCREDI; ZIERLER, 1976). Ao contrário, nas condições estimuladas por insulina (estado alimentado), há um aumento na captação, oxidação e armazenamento de glicose, com supressão da oxidação lipídica (KELLEY et al., 1990). Essa capacidade de ajustar o consumo de combustível de acordo com sua

disponibilidade é conhecida como flexibilidade metabólica, uma característica chave do ME saudável (KELLEY; MANDARINO, 2000).

Abundantes no ME, as mitocôndrias são organelas citoplasmáticas que regulam funções como respiração celular, homeostase de cálcio e produção de espécies reativas de oxigênio. Fisiologicamente, elas orquestram o equilíbrio energético, sendo uma de suas principais funções a produção de ATP, através da fosforilação oxidativa. São responsáveis também pela oxidação de lipídeos (β -oxidação), utilizados para produção de energia. Portanto, as mitocôndrias desempenham um papel essencial no metabolismo de macronutrientes (KÜHLBRANDT et al., 2017).

Estudos propõem que o acúmulo de triglicerídeos no ME está associado a diminuição da β -oxidação (KIM et al., 2000; KELLEY; GOODPASTER, 2001). Uma das hipóteses do mecanismo celular responsável por esse processo seria a diminuição na atividade da carnitina palmitoiltransferase (CPT1), enzima que regula o transporte de ácidos graxos de cadeia longa através das membranas mitocondriais. Kim et al. (2000), sugerem que a CPT1, seja a responsável pela diminuição na oxidação lipídica, uma vez que oxidação de ácidos graxos de cadeia longa e média está reduzida nas mitocôndrias do ME de pacientes obesos. Além disso, a diminuição da CPT1, reduz proporcionalmente a atividade de enzimas fundamentais em processos mitocondriais, como a citrato sintase, citocromo C oxidase e a hidroxiacil desidrogenase. Deste modo, deficiência centrada nas mitocôndrias direcionam os ácidos graxos à esterificação e ao armazenamento, em vez de oxidação (KELLEY; GOODPASTER, 2001).

A dieta hiperlipídica tem sido associada a maiores níveis de ácidos graxos citosólicos, maior produção de espécies reativas de oxigênio, aumento de mutações e diminuição da biogênese mitocondrial (KREBS; RODEN, 2004; CADE, 2018). Por consequência gera uma disfunção mitocondrial, com a diminuição da β -oxidação, funções respiratórias, glicólise e aumento da glicolipototoxicidade (JANA et al., 2019). A glicolipototoxicidade, por sua vez aumenta as espécies reativas de oxigênio, perturbando o metabolismo normal e a bioenergética, o que leva ao acúmulo de gordura ectópica (LIU et al., 2014). Foi observado também que genes necessários para regulação da fosforilação oxidativa, mais especificamente genes da cadeia transportadora de elétrons, são regulados negativamente pela dieta hiperlipídica (SPARKS et al., 2005). Portanto, o excesso de gordura da dieta pode alterar a

função mitocondrial e provocar o acúmulo de lipídeos intramusculares (DOBBINS et al., 2001).

Além dessas alterações na função das mitocôndrias, o balanço energético positivo em um ambiente obesogênico produz um padrão semelhante a lipodistrofia em humanos, que é caracterizada pelo excesso de triglicerídeos no ME e fígado. Quando a ingestão e o gasto energético estão em equilíbrio, a ingestão de gordura é igual a oxidação e pequenos adipócitos predominam. No entanto, quando a ingestão de energia é maior que o gasto energético (balanço energético positivo), o excesso de gordura na dieta causa hipertrofia de adipócitos e o armazenamento de gordura em locais ectópicos, como no ME (HEILBRONN; SMITH; RAVUSSIN, 2004).

A hiperglicemia é outro achado com potenciais implicações na patogênese do acúmulo de triglicerídeos no ME (KELLEY; GOODPASTER, 2001). Aas et al. (2011), observaram que a exposição crônica das células musculares à hiperglicemia pode diminuir a oxidação de glicose e de ácido oleico, apesar do conteúdo genético, ou seja, o ácido desoxirribonucleico (DNA) mitocondrial e a expressão gênica não ter sofrido alterações. Entretanto, os estudos apontam que o desequilíbrio em processos mitocondriais, como β -oxidação, ciclo do ácido tricarboxílico e cadeia transportadora de elétrons podem aumentar a oxidação de ácidos graxos incompletos e levar ao acúmulo de metabólitos derivados de lipídeos nas mitocôndrias, o que favorece a resistência à insulina no ME (MUOIO; NEWGARD, 2006, 2008; KOVES et al., 2008). Portanto, os níveis de glicose acima do desejável e de forma crônica podem induzir alterações metabólicas e diminuir a oxidação de substratos em miotúbulos, com disfunção mitocondrial pós-traducionais, e conseqüentemente favorecer o acúmulo de triglicerídeos intramiocelular (AAS et al., 2011).

Os achados sugerem que adipócitos aumentados são indicativos de falha de proliferação e diferenciação celular (HEILBRONN; SMITH; RAVUSSIN, 2004). Os adipócitos se desenvolvem a partir de células-tronco mesenquimais, através de uma cascata de eventos transcricionais (RANGWALA; LAZAR, 2000). As células-tronco mesenquimais são capazes de se diferenciar em diversas células dependendo do meio metabólico, seja parácrino ou endócrino (PITTENGER, 1999). Deste modo, a regulação da diferenciação dos adipócitos envolve a parada de crescimento e a ativação/inativação coordenada dos fatores de transcrição nuclear como prostaglandinas, citocinas, fator de necrose tumoral alfa, corticoides e insulina.

Defeitos em qualquer desses passos pode levar a falha na proliferação e diferenciação dos adipócitos. Ou seja, indivíduos com baixa capacidade de proliferação ou diferenciação das células-tronco mesenquimais em adipócitos maduros, são susceptíveis à hipertrofia dos adipócitos já existentes, favorecendo o aumento da gordura ectópica (HEILBRONN; SMITH; RAVUSSIN, 2004).

É importante ressaltar que a infiltração de gordura no ME é uma característica fisiológica do envelhecimento (DELMONICO et al., 2009; KIEFER et al., 2018). Um dos mecanismos propostos nesse processo envolve a alteração da biogênese mitocondrial, apesar da fisiopatologia exata ainda não ser identificada. Com a senescência, são observadas mutações pontuais no DNA (BUA et al., 2006), mudanças no funcionamento das mitocôndrias com a aumento na geração de espécies reativas do oxigênio, conseqüentemente levando a danos nucleares, celulares e alterações nas funções da mitocôndria (FIGUEIREDO et al., 2008; WANG et al., 2013; GONZALEZ-FREIRE et al., 2015). Outro mecanismo envolve mudanças relacionadas à ativação, proliferação e diferenciação de células-tronco precursoras de ME quiescentes em adipócitos, em resposta aos estímulos que ocorrem com o avanço da idade (SINANAN; BUXTON; LEWIS, 2006).

2 JUSTIFICATIVA

A infiltração de gordura no ME pode ser identificada pela baixa radiodensidade deste tecido em exames de imagem, como a TC, e tem sido associada a algumas condições clínicas, como DM (GOODPASTER; THAETE; KELLEY, 2000), sedentarismo (TAAFFE et al., 2009) e obesidade (LEE et al., 2005). Recentes estudos do nosso grupo têm demonstrado elevada frequência de ME de baixa radiodensidade em pacientes com câncer ginecológico, o que determina piores desfechos clínicos e cirúrgicos (DE PAULA et al., 2018; RODRIGUES; CHAVES, 2018; DE PAULA; AREDES et al., 2019; RODRIGUES; CHAVES, 2019). Além disso, a associação de duas condições negativas ao ME, ou seja, baixa quantidade e qualidade, podem agravar a chance de piores desfechos. Por outro lado, a baixa quantidade de ME parece ter pouco impacto em predizer piores desfechos frente a uma quantidade mínima adequada de ME de alta radiodensidade (DE PAULA et al., 2018; RODRIGUES; CHAVES, 2018) apesar de estes carecerem de melhor investigação.

Os fatores associados à baixa RME em indivíduos saudáveis são características comuns às pacientes com câncer de endométrio, destacando-se a obesidade, a hiperglicemia e o diabetes. Não se sabe, entretanto, se características relacionadas ao tumor também podem interferir na RME. Deste modo, considerando o impacto negativo da baixa RME no prognóstico dessas pacientes, a investigação dos fatores associados a infiltração de gordura no ME e o entendimento da forma de distribuição dos componentes da composição corporal trará subsídios para futuros estudos. Principalmente estudos que tenham como objetivo traçar estratégias de intervenção com enfoque em melhorar a qualidade do ME e, conseqüentemente, determinar melhor prognóstico nesta população.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Determinar os fatores associados ao ME de baixa e alta radiodensidade em mulheres com câncer de endométrio sem tratamento oncológico prévio.

3.2 Objetivos específicos

- Descrever os percentis de distribuição dos indicadores de composição corporal (índices de tecido adiposo e ME) de acordo com a faixa de idade, estrato de IMC e estágio do tumor em pacientes com câncer de endométrio;
- Identificar a contribuição da idade, IMC e estadiamento na variação dos indicadores de composição corporal em pacientes com câncer de endométrio;
- Avaliar quais as variáveis clínico-patológicas estão associadas ao ME de baixa e alta radiodensidade em pacientes com câncer de endométrio.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo e seleção das pacientes

Trata-se de um estudo transversal, onde eram elegíveis todas as mulheres com diagnóstico de câncer de endométrio confirmado por laudo histopatológico, matriculadas no Hospital do Câncer II - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (HCII/INCA) no período de 1 de outubro de 2008 a 31 de dezembro de 2017. Destas, foram incluídas pacientes que tinham imagens de TC de abdome e pelve anterior ao tratamento ou até 15 dias após o início da primeira terapêutica.

Foram excluídas as pacientes que realizaram algum tipo de tratamento oncológico anterior à matrícula no INCA, com tumores sincrônicos, história pregressa de algum tipo de câncer ou que não possuíam altura relatada em prontuário.

4.2 Coleta de dados

Os dados sociodemográficos, história clínica atual, incluindo dados clínico-patológicos do tumor e história patológica pregressa, perfil glicêmico e inflamatório e os dados de antropometria foram coletados em prontuário físico e/ou eletrônico. Foram registrados em formulário de coleta específico, desenvolvido para esta pesquisa. A descrição resumida das variáveis avaliadas e a forma de categorização estão apresentadas nos Quadros 4.1, 4.2, 4.3 e 4.4.

Quadro 4.1: Descrição das variáveis sociodemográficas e forma de categorização da população do estudo.

	Variáveis	Descrição	Categorização
Características sociodemográficas	Idade	Considerada na data do primeiro tratamento. Pacientes com idade ≥ 65 anos foram consideradas idosas, conforme definição estabelecida pela Organização das Nações Unidas (1982) para países desenvolvidos, visando comparação com estudos internacionais. Também categorizada em três faixas etárias, sendo estas optadas por serem as de maior prevalência na população.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Adultos: < 64 anos ✓ Idosos: ≥ 65 anos
	Cor da pele	Variável coletada na ficha de matrícula institucional, sendo a cor da pele autodeclarada.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Branca ✓ Não Branca (Parda e Negra)
	Atividade profissional	Variável coletada na ficha de matrícula institucional.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Atividade remunerada (profissões fora do lar) ✓ Atividade não remunerada (do lar, desempregada) e aposentada.
	Estado Civil	Variável coletada na ficha de matrícula institucional.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Com companheiro (casada) ✓ Sem companheiro (solteira, divorciada ou separada e viúva)
	Escolaridade	Variável coletada na ficha de matrícula institucional. Classificada em anos de estudo conforme o nível de escolaridade referido pela paciente no dia da matrícula.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ≤ 8 anos de estudo (analfabeto e ensino fundamental) ✓ 9 – 11 anos de estudo (ensino médio) ✓ ≥ 12 anos de estudo (ensino superior)

Quadro 4.2: Descrição das variáveis referentes a história clínica e dados clínico-patológicos do tumor e forma de categorização da população do estudo.

História clínica	Comorbidades	Variáveis coletadas na folha de anamnese realizada pelo Médico, na data da matrícula na instituição. Todas as comorbidades foram registradas na ficha de coleta. Aquelas que apresentaram baixa frequência foram agregadas na categoria “outras comorbidades”.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Presença de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) ✓ Presença de diabetes mellitus (DM) ✓ Presença associada de HAS e DM ✓ Outras comorbidades
	Perfil glicêmico	Variável coletada em prontuário eletrônico. Classificada de acordo com os critérios estabelecidos pelas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes e Associação Americana de Diabetes (ADA, 2019; SBD, 2016).	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Glicemia normal: <100 mg/dL ✓ Tolerância à glicose diminuída: ≥100 a >126mg/dL ✓ DM: ≥126mg/dL
	Razão neutrófilo/ Linfócito (RNL)	Valores de neutrófilos e linfócitos coletados em prontuário eletrônico, posteriormente calculada a razão e classificada usando o ponto de corte estabelecido por Malietzis et al. (2016).	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Normal: < 3,0 ✓ Elevado: ≥ 3,0
	Albumina	Informação coletada em prontuário eletrônico, usado valor de referência adotado pela instituição.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Normal: ≤ 3,5 ✓ Hipoalbuminemia: <3,5
Dados clínico-patológicos do tumor	Tipo histológico	Informação coletada no laudo histopatológico. Classificado pelos critérios histológicos segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO, 2003) para tumores do corpo do útero.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Tumor Epitelial ✓ Tumor Mesenquimal ✓ Tumor Misto (Epitelial e Mesenquimal)
	Subtipo histológico	Informação coletada no laudo histopatológico. Classificado pelos critérios histológicos segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO, 2003) para tumores do corpo do útero. E agrupados pelos subtipos de maior frequência.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Endometrióide ✓ Não endometrióide <ul style="list-style-type: none"> ✓ Seroso ✓ Misto ✓ Células Claras ✓ Outros
	Grau de diferenciação	Informação coletada no laudo histopatológico. Classificado pelos critérios histológicos segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO, 2003) para tumores do corpo do útero.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Bem diferenciado: Grau 1 ✓ Moderadamente diferenciado: Grau 2 ✓ Pouco diferenciado: Grau 3
	Estadiamento	Informação coletada em evolução médica no prontuário físico/eletrônico. Estabelecido segundo os critérios publicados pela FIGO (PECORELLI, 2009). As pacientes matriculadas em 2008 tiveram seu estadiamento atualizado conforme os novos critérios.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Estadiamento I ✓ Estadiamento II ✓ Estadiamento III ✓ Estadiamento IV

Quadro 4.3: Descrição das variáveis do estado nutricional e forma de categorização da população do estudo.

Estado Nutricional	Antropometria	Informação coletada em evolução do Nutricionista, Enfermeiro ou Médico no prontuário físico/ eletrônico, determinada a data mais próxima à data da realização da TC.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Peso corporal (kg) ✓ Estatura (m)
	Índice de massa corporal (IMC)	Calculado a partir das informações de peso e altura. Classificados de acordo com a Organização Mundial de Saúde para toda população, independente da faixa etária (WHO, 2000).	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Baixo peso: < 18,50 Kg/m² ✓ Peso normal: 18,50-24,99 Kg/m² ✓ Sobrepeso: 25-29,99 Kg/m² ✓ Obesidade grau I: 30-34,99 Kg/m² ✓ Obesidade grau II: 35-39,99 Kg/m² ✓ Obesidade grau III: ≥ 40 Kg/m²

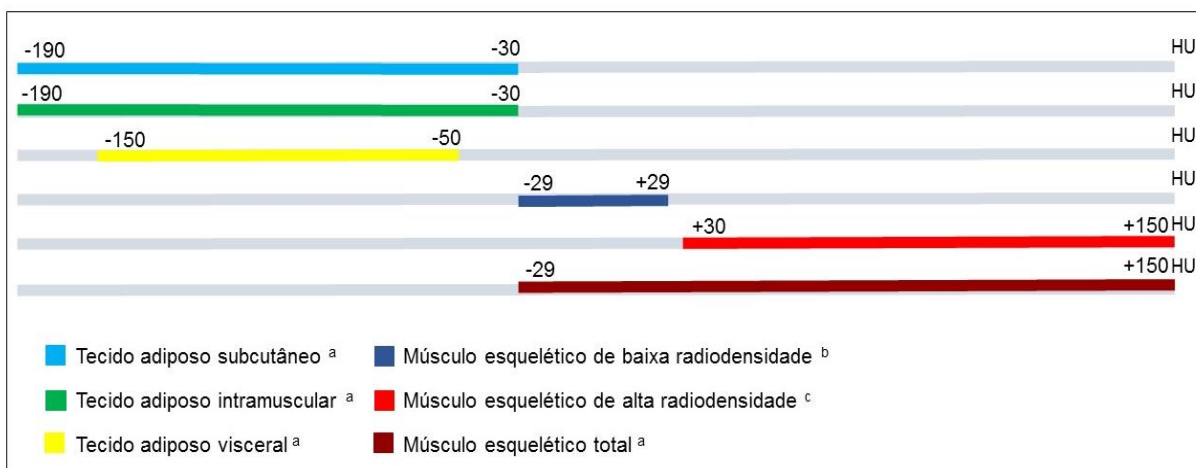
4.3 Avaliação da composição corporal

Para avaliação da composição corporal foram resgatadas imagens de TC de abdome e pelve disponíveis no sistema do serviço de radioterapia do INCA, respeitando o período anterior ao tratamento ou até 15 dias após o início da primeira terapêutica da paciente.

Foram selecionadas as imagens no nível da L3 que exibiam mais claramente ambos os processos transversos vertebrais. A imagem selecionada tinha que ser de qualidade suficiente para análise do ME, o que significa: (1) sem artefatos, (2) nenhum corte do músculo e (3) clara diferenciação entre músculo e tecido circundante. Para auxiliar na seleção das imagens, foi utilizado o *software SliceOmatic* versão 5.0 (Tomovision, Chemin Milletta, Magog, Canadá). O mesmo permite a demarcação específica dos tecidos, expressa em HU. Todas as imagens foram analisadas por um observador treinado e conferidas por um segundo observador.

Para identificação e quantificação dos tecidos, ME e tecido adiposo, foram utilizados valores de referência descritos por Mitsiopoulos et al. (1998), Aubrey et al. (2014), De Paula et al. (2018), conforme ilustrado na Figura 4.1.

Figura 4.1: Faixas de radiodensidade para demarcação dos tecidos adiposo e muscular esquelético no corte transversal da terceira vértebra lombar.



^a MITSIOPOULOS et al., 1998; ^b AUBREY et al., 2014; ^c PAULA et al., 2017.

Para quantificação do ME foram consideradas as regiões 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 ME total (-29 a +150 HU) (MITSIOPOULOS et al., 1998) foi normalizada pelo quadrado da estatura, gerando o IME, apresentado em centímetros quadrados por metro quadrado (cm²/m²).

A RME foi determinada utilizando o método proposto por De Paula et al. (2018), o qual consiste em dividir a faixa de radiodensidade do ME total em duas subfaixas. A área do ME na faixa de -29 a +29 HU (AUBREY et al., 2014), quando normalizada pelo quadrado da estatura, foi denominada índice de músculo esquelético de baixa radiodensidade (IMEBR), expresso em cm²/m² (DE PAULA et al., 2018). Este índice representa a área muscular com infiltração de gordura, ou seja, mioesteatose. Do mesmo modo, a área na faixa de +30 a +150 HU, normalizada pelo quadrado da estatura, foi denominada índice de músculo esquelético de alta radiodensidade (IMEAR), também apresentada em cm²/m² (DE PAULA et al., 2018), representando a área de tecido muscular provavelmente não infiltrada por gordura.

Adicionalmente, foi analisada a média da RME, esta 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 baixa média de

radiodensidade consiste em alta infiltração de gordura no tecido muscular (AUBREY et al., 2014).

Para quantificação do tecido adiposo foram considerados os compartimentos de tecido adiposo visceral, intramuscular e subcutânea. As áreas transversais do três tipos de tecidos foram calculadas automaticamente pela soma dos pixels dos tecidos e posteriormente normalizadas pelo quadrado da estatura. O resumo das variáveis referentes à composição corporal e a forma de categorizá-las estão apresentadas no Quadro 4.4.

Quadro 4.4: Descrição das variáveis referentes à composição corporal e forma de categorização.

Variáveis	Categorização
Índice de músculo esquelético (IME)	✓ Percentil de distribuição: <ul style="list-style-type: none"> ➤ p5 ➤ p50 ➤ p95 ✓ Média e desvio padrão
Índice de músculo esquelético de alta radiodensidade (IMEAR)	
Índice de músculo esquelético de baixa radiodensidade (IMEBR)	
Média da radiodensidade do músculo esquelético (RME)	
Índice tecido adiposo visceral (ITAV)	
Índice tecido adiposo subcutâneo (ITAS)	
Índice tecido adiposo intramuscular (ITAI)	

4.4 Aspectos éticos

O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do INCA, protocolo número 466.070/2013. Como trata-se de um estudo retrospectivo, foi solicitada a liberação da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

4.5 Análise dos dados

Os dados obtidos foram analisados de forma anônima com auxílio do programa estatístico *Statistical Package for Social Sciences* versão 22.0, SPSS (Chicago-EUA). A simetria da curva de normalidade das variáveis foi avaliada por comparação entre os valores de média e mediana de cada variável e pela confecção de histogramas, identificando-se distribuição normal para todas as variáveis numéricas.

Os dados categóricos (características sociodemográficas e clínico-patológicas) foram expressos em proporção para toda população e estratificados entre adultos *versus* idosos; e entre tipo histológico epitelial *versus* mesenquimal e

misto, sendo as diferenças entre proporções testadas utilizando o teste qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher. Os dados numéricos (parâmetros de composição corporal) foram apresentadas em média e desvio padrão, bem como em percentis 5, 50 e 95 de distribuição. Para comparação das médias entre dois e três ou mais grupos, foi utilizado T de *Student* e ANOVA ou ANOVA de duas vias seguida do teste *post hoc* Bonferroni, respectivamente.

A idade, IMC e estadiamento foram correlacionados com os parâmetros de composição corporal pela análise de regressão linear simples. Posteriormente ambas as variáveis foram testadas em um modelo múltiplo para cada parâmetro de composição corporal. Gráficos de diagnóstico residual foram usados para verificar as premissas da regressão linear e se os resíduos eram normalmente distribuídos.

As variáveis clínico-patológicas foram testadas pela análise de regressão linear simples para os parâmetros de ME. Aquelas que apresentaram p-valor menor que 0,1 nas regressões simples foram incluídas como ajuste nas regressões múltiplas. Sendo assim, gerados dois modelos múltiplos para o ME de baixa radiodensidade e quatro modelos para o ME de alta radiodensidade. O diagnóstico dos resíduos dos modelos foi conduzido analisando os gráficos de dispersão dos resíduos e os gráficos de quantis (Q-Q plot). Para todas as análises, o p-valor menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

5 RESULTADOS

5.1 Artigo 1

O artigo foi submetido à revista *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* em 10 de Julho de 2019 com parecer de não aceito para publicação em 05 de novembro de 2019. Os comprovantes de submissão encontram-se nos Anexos 1 e 2. O mesmo foi submetido a uma segunda revista, *Nutrition*, em 13 de novembro de 2019. Os comprovantes de submissão encontram-se nos Anexo 3 e 4.

5.1.1 Title: Percentiles for body composition parameters based on computed tomography in endometrial cancer patients

5.1.2 Abstract

Objective: Our aim was to provide the percentiles of distribution of body composition parameters according to cancer staging and body mass index (BMI) stratum, as well as to identify the contribution of age, BMI and cancer staging in the variation of the different parameters of body composition in a population of patients with endometrial cancer. **Methods:** We enrolled 545 patients who had pre-treatment computed tomography (CT) images, which were used to assess total skeletal muscle (SM), low and high-radiodensity SM and visceral, subcutaneous and intramuscular adipose tissue, and mean skeletal muscle radiodensity (SMD). All the body composition parameters were normalized by the square of the stature. They were then presented on average and at the 5th, 50th and 95th percentiles. The correlation of these parameters with age, BMI and cancer staging was tested, and then a multiple linear regression analysis was performed. The p values ≤ 0.05 were accepted as statistically significant. **Results:** BMI was associated to body fat parameters and for low-radiodensity SM index, while cancer staging was associated to SM index, mean SMD and high-radiodensity SM index. **Conclusion:** The values presented in the study can contribute to the interpretation of the data originated from CT and can be used to categorize the individuals in different phenotypes of body composition.

Keywords: gynecologic cancer; myosteatorsis; skeletal muscle radiodensity; body mass index; adiposity; aging.

5.1.3 Introduction

Despite the convincing evidence that overweight is associated with a higher incidence of several types of cancer, the association between body mass index (BMI) and cancer prognosis is still inconsistent (LAUBY-SECRETAN et al., 2016; GREENLEE et al., 2017; BROWN; CESPEDES FELICIANO; CAAN, 2018), possibly due to its inability to differentiate muscular and adipose tissue (ROTHMAN, 2008; OKORODUDU et al., 2010). Therefore, more accurate measures of body composition can improve the prognostic evaluation in oncology (PRADO; HEYMSFIELD, 2014; CENICCOLA et al., 2019).

Literature has shown that the cross-sectional areas of skeletal muscle (SM) and adipose tissue, originated from a single computed tomography (CT) slice, at the level of third lumbar vertebra (L3), are strongly correlated to lean and body fat mass (MITSIOPOULOS et al., 1998; SHEN et al., 2004; MOURTZAKIS et al., 2008). At the same time, CT can provide quantitative and qualitative SM measurements through area and radiodensity measurements, respectively. The reduction of skeletal muscle index (SMI) characterizes myopenia (FEARON; EVANS; ANKER, 2011), and the low skeletal muscle radiodensity (SMD) is an indirect indicator of fat infiltration in SM, or myosteatorsis (AUBREY et al., 2014).

These two muscular abnormalities can occur in any class of BMI (PRADO et al., 2008; MARTIN et al., 2013) and are often observed during aging (DELMONICO et al., 2009; KIEFER et al., 2018). In cancer patients, in addition to the metabolic and inflammatory mechanisms, which predispose to sarcopenia, the prevalence of overweight and obesity is increased (RYAN et al., 2016). Thus, the coexistence of these two conditions has become increasingly frequent, since excess weight is one of the determining factors of increased lipids in the SM (GOODPASTER et al., 2000; LEE; GIOVANNUCCI, 2019). On the other hand, body fat can mask muscle loss, which in turn, when undiagnosed and untreated, impairs treatment response (DALY; PRADO; RYAN, 2018).

Both quantitative and qualitative SM measurements have been widely studied and are considered a prognostic factor in cancer (DE PAULA et al., 2018; RODRIGUES; CHAVES, 2018; LEE et al., 2019). However, despite its emergent use, one of the methodological challenges is to uncover the physiological, prognostic and statistical interactions between muscle and adiposity (BROWN; CESPEDES FELICIANO; CAAN, 2018). The interpretation of body composition parameters

becomes complex because reference values are lacking, even for healthy population (CEDERHOLM et al., 2017). There are few studies that evaluated the percentile distribution of body composition parameters in healthy population (XIAO et al., 2017), of which only one used CT measurements at L3 level (VAN DER WERF et al., 2018). So far, there are no studies that described such parameters in cancer population.

Based on consideration above, the purpose of this study was to provide the percentiles of distribution of body composition indicators according to the cancer stage and BMI stratum, as well as to identify the contribution of age, BMI and staging in the variation of the different parameters of body composition in a population of patients with endometrial cancer.

5.1.4 Methods

This cross-sectional study included all women with diagnosis of endometrial cancer, confirmed by histologic report, referred to a leading cancer treatment institute in Brazil between October 1, 2008 and December 31, 2017. Of these, patients who had CT images at the time of L3 before treatment or up to 15 days after the start of the first therapy were included. Patients who underwent some type of previous cancer treatment, with synchronous tumors, previous history of cancer or who did not have stature reported in medical records were excluded from the study.

Data were collected in the physical and electronic case records, and comprised age, comorbidities, clinical and histopathological information (histologic type, histologic subtype, tumour grade and staging of cancer), as well as anthropometric variables (weight and height).

The staging was performed based on the International Federation of Gynecology and Obstetrics characteristics for gynecological cancer (PECORELLI, 2009). BMI was calculated based on weight and height and then classified according to the criteria of the World Health Organization (WHO, 2000). For the statistical analysis, the patients were grouped into three categories of BMI: $\leq 24.99 \text{ kg/m}^2$ (normal weight), $25-29.99 \text{ kg/m}^2$ (overweight) e $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesity) (WHO, 2000). Thus, patients with BMI $< 18.50 \text{ kg/m}^2$ (n=15) were included in the category BMI $\leq 24.99 \text{ kg/m}^2$.

Body composition was assessed using the transverse CT image at the L3 level that most clearly exhibited both vertebral transverse processes. Images must comprise the following quality characteristics: no artefacts, no cut-off of muscle, and

clear differentiation between muscle and surrounding tissue. All body composition parameters were measured with SliceOmatic software program version 5.0 (Tomovision, Chemin Milletta, Magog, Canada). The software enables specific demarcation of each tissue, expressed in Hounsfield Units (HU). All images were evaluated by the same trained observer and checked by a second observer.

SM assessment included psoas muscle, paraspinals, quadratus lumborum, transversus abdominus, internal and external obliques and rectus abdominus. For identification and quantification of body composition parameters, the following radiodensity ranges were used:

- SM: -29 to +150 HU (MITSIOPOULOS et al., 1998).
- Low-radiodensity SM: -29 to +29 HU (AUBREY et al., 2014).
- High-radiodensity SM: +30 to +150 HU (DE PAULA et al., 2018).
- Visceral adipose tissue: -150 to -50 HU (MITSIOPOULOS et al., 1998).
- Subcutaneous and intramuscular adipose tissue: -190 to -30 HU (MITSIOPOULOS et al., 1998).

The areas (cm²) of the respective tissue regions were computed automatically by summing the given tissues' pixels and multiplying by the pixel surface area. After, all parameters were normalized by the square of the stature (HEYMSFIELD et al., 2007) and presented in square centimeters per square meter (cm²/m²). Besides low and high-radiodensity SM area, we also assessed the mean SMD.

Statistical analysis was performed with the aid of the statistical program Statistical Package for Social Sciences, version 22.0, SPSS (IBM, Chicago-USA). The categorical variables (clinical-pathological characteristics) were expressed as the proportions, and stratified between adults and the elderly, the associations were analyzed using the chi-square test (χ^2) or Fisher's exact test. Adherence to the normal curve was tested and a normal distribution was identified for all numeric variables.

Such variables were expressed as the mean and standard deviation; and at the 5th, 50th and 95th percentiles. Mean differences between two and three or more groups were tested by Student's T test and ANOVA followed by the post-hoc Bonferroni test, respectively. Age, BMI and cancer stage were correlated to the body composition parameters by simple linear regression analysis. Both variables were then tested in a multiple model for each body composition parameter. Residual diagnostics plots were used to check the linear relationship assumptions and whether

the residuals were normally distributed. For all statistical analysis, a p-value below 0.05 was considered statistically significant.

The study was approved by the ethics and research committee of the Brazilian National Cancer Institute under number 466.070/2013.

5.1.5 Results

The study population consisted of 545 women with endometrial cancer, the clinical-pathological features are presented in Table 5.1.1. Mean age was 64.5 ± 9.8 years (ranging from 22 to 95 years) and 51.4% (n=280) were older than 65 years. The majority of the population presented some type of comorbidity, with systemic arterial hypertension being the most frequent (58.6%). Epithelial histologic type and endometrioid histologic subtype were the most prevalent, both in adults and older adults. The mean BMI was $29.80 \pm 7.22\text{kg/m}^2$, and 73.4% (n=393) were overweight or obese.

Percentile distribution of the body composition parameters, stratified by BMI and cancer staging, are presented in Table 5.1.2. Regardless of age or percentile stratum (Supplementary Table 5.1.1 and 5.1.2), SMI and LRSMI increased gradually with the increase of BMI. However, HRSMI and mean SMD did not show substantial changes concerning BMI ranges. When evaluating the percentiles of SM parameters (SMI, HRSMI and LRSMI), a slightly lower values were observed in advanced stages. Assessing indicators of body fat mass, visceral adipose tissue index (VATI), subcutaneous adipose tissue index (SATI) and intramuscular adipose tissue index (IMAT) higher values were found in the higher classes of BMI, whereas lower values of these indicators were observed in stages III and IV.

The Table 5.1.3 shows means comparison of body composition parameters according to staging and BMI. Except for HRSMI and mean SMD, the mean of all other body composition parameters increased as BMI increased, with a significant difference ($p < 0.001$) between each BMI stratum. HRSMI did not differ between BMI ranges and the mean SMD of patients with normal weight and overweight were similar, differing only among obese women ($p < 0.001$). Only the HRSMI and SATI had significantly different means according to the cancer stage. Lower mean HRSMI was observed in the advanced stage, with significant difference between those in the normal weight stratum. Similarly, a lower mean of SATI was observed in stage III and IV, with a significant difference between patients with $\text{BMI} > 30\text{kg/m}^2$. No interactions

were observed between BMI and staging for any parameter of body composition (p>0.102).

Table 5.1.1: Clinical-pathological characteristics of the population (n=545).

Characteristics	Total 545 (%)	Adult (<65years) 265 (%)	Elderly (≥65years) 280 (%)	P- values*
Comorbidity				
Yes	415 (76.1)	179 (67.5)	236 (84.3)	0.001
No	130 (23.9)	86 (32.5)	44 (15.7)	
Comorbidity type				
Systemic Arterial Hypertension (SAH)	243 (58.6)	106 (59.2)	137 (58.1)	0.363
Diabetes Mellitus	15 (3.6)	9 (5.0)	6 (2.5)	
SAH and Diabetes Mellitus	142 (34.2)	56 (31.3)	86 (36.4)	
Others**	15 (3.6)	8 (4.5)	7 (3.0)	
Histologic type				
Epithelial tumours	474 (87.0)	230 (86.8)	244 (87.1)	0.013
Mesenchymal tumours	21 (3.9)	16 (6.0)	5 (1.8)	
Mixed epithelial and mesenchymal tumours	50 (9.2)	19 (7.2)	31 (11.1)	
Histologic subtype				
Endometrioid	275 (59.0)	145 (64.4)	130 (53.9)	0.022
Serous	85 (18.2)	31 (13.8)	54 (22.4)	
Mixed	66 (14.2)	33 (14.7)	33 (13.7)	
Clear cell	29 (6.2)	9 (4.0)	20 (8.3)	
Others	11 (2.4)	7 (3.1)	4 (1.7)	
Tumour grade				
Grade I	81 (16.1)	50 (20.1)	31 (12.1)	0.003
Grade II	127 (25.1)	71 (28.5)	56 (21.9)	
Grade III	297 (58.8)	128 (51.4)	169 (66.0)	
Stage				
I	197 (40.3)	90 (36.9)	107 (43.7)	0.267
II	55 (11.2)	28 (11.5)	27 (11.0)	
III	133 (27.2)	66 (27.0)	67 (27.3)	
IV	104 (21.3)	60 (24.6)	44 (18.0)	
BMI (kg/m²)				
≤24.99	143 (26.7)	67 (25.8)	76 (27.5)	0.238
25.00-29.99	165 (30.8)	89 (34.2)	76 (27.5)	
≥30.00	228 (42.5)	104 (40.0)	124 (44.9)	

*Chi-square test (χ^2) or Fischer's exact tests. **Dyslipidemia, renal insufficiency, cardiovascular disease, chronic obstructive pulmonary disease. BMI: body mass index.

Table 5.1.2: Percentile 5, 50 and 95 distribution and mean standard deviation of the body composition parameters for body mass index and staging of cancer.

Parameters	n	Mean \pm SD	p5	p50	p95	
SMI						
Total	545	44.14 \pm 8.68	31.20	43.20	60.38	
Age	<65years	265	45.17 \pm 8.41	31.41	44.80	60.32
	\geq 65years	280	43.17 \pm 8.83	30.33	41.97	60.47
BMI (kg/m²)	<24.99	143	38.27 \pm 6.18	28.20	38.27	48.58
	25-29.99	165	43.00 \pm 6.61	32.18	42.62	53.71
Stage	>30	228	48.85 \pm 8.73	36.34	47.67	63.80
	I - II	252	46.14 \pm 8.44	34.55	44.87	63.17
III - IV	237	42.95 \pm 8.61	30.19	42.17	58.99	
HRSMI						
Total	545	21.68 \pm 8.18	9.06	21.03	36.49	
Age	<65years	265	24.56 \pm 8.17	10.80	24.07	38.52
	\geq 65years	280	18.96 \pm 7.21	7.66	18.64	30.96
BMI (kg/m²)	<24.99	143	20.21 \pm 7.13	7.67	20.41	31.20
	25-29.99	165	22.37 \pm 8.19	10.75	21.90	36.02
Stage	>30	228	22.24 \pm 8.73	8.40	20.84	38.26
	I - II	252	22.99 \pm 8.19	10.56	22.17	37.62
III - IV	237	21.37 \pm 8.07	9.39	20.59	35.93	
LRSMI						
Total	545	22.46 \pm 6.78	11.41	22.46	34.12	
Age	<65years	265	20.62 \pm 6.67	10.56	20.38	31.10
	\geq 65years	280	24.21 \pm 6.43	14.21	23.91	36.50
BMI (kg/m²)	<24.99	143	18.06 \pm 6.21	8.76	17.11	29.28
	25-29.99	165	20.64 \pm 5.53	12.36	20.46	31.53
Stage	>30	228	26.61 \pm 5.61	17.49	26.53	37.18
	I - II	252	23.15 \pm 6.88	11.52	23.24	34.44
III - IV	237	21.57 \pm 6.73	10.81	21.66	33.45	
Mean SMD						
Total	545	27.64 \pm 8.44	13.27	27.46	41.31	
Age	<65years	265	30.88 \pm 8.36	16.69	30.67	45.05
	\geq 65years	280	24.57 \pm 7.31	11.90	24.32	37.30
BMI (kg/m²)	<24.99	143	29.58 \pm 9.35	13.27	29.00	45.33
	25-29.99	165	28.81 \pm 7.99	16.62	28.69	41.36
Stage	>30	228	25.68 \pm 7.81	12.13	25.88	39.54
	I - II	252	28.22 \pm 8.35	13.34	28.19	41.36
III - IV	237	28.02 \pm 8.37	14.89	27.89	41.64	
VATI						
Total	545	50.16 \pm 29.75	7.03	46.49	100.16	
Age	<65years	265	47.40 \pm 28.70	5.66	43.39	94.34
	\geq 65years	280	52.78 \pm 30.52	8.78	48.08	105.89
BMI (kg/m²)	<24.99	143	23.32 \pm 17.87	2.33	19.32	58.93
	25-29.99	165	46.50 \pm 21.56	15.99	41.56	89.32
Stage	>30	228	70.31 \pm 26.27	29.38	69.66	116.48
	I - II	252	55.01 \pm 29.51	10.65	52.78	103.61
III - IV	237	43.78 \pm 28.81	4.68	39.93	97.74	
SATI						
Total	539	105.29 \pm 52.40	32.73	95.86	205.52	
Age	<65years	259	104.36 \pm 53.98	36.17	90.40	207.41
	\geq 65years	280	106.16 \pm 50.97	30.61	98.65	205.23
BMI (kg/m²)	<24.99	142	57.72 \pm 28.10	18.33	54.66	110.66
	25-29.99	164	88.89 \pm 27.78	51.30	85.80	128.52
Stage	>30	224	148.07 \pm 44.34	86.02	145.08	225.69
	I - II	247	117.40 \pm 50.79	49.04	106.10	207.77
III - IV	236	93.16 \pm 49.66	23.34	84.39	192.82	
IMATI						
Total	545	9.54 \pm 5.66	2.51	8.27	20.21	
Age	<65years	265	8.16 \pm 5.28	2.06	6.95	17.32
	\geq 65years	280	10.84 \pm 5.71	3.33	9.99	22.44
BMI (kg/m²)	<24.99	143	6.02 \pm 3.69	1.58	5.34	15.23
	25-29.99	165	8.15 \pm 4.10	3.30	7.37	15.90
Stage	>30	228	12.75 \pm 5.98	4.54	12.07	23.91
	I - II	252	10.10 \pm 5.36	2.85	9.18	20.56
III - IV	237	8.67 \pm 5.69	2.25	7.51	18.71	

BMI: body mass index; SMI: skeletal muscle index; HRSMI: high-radiodensity skeletal muscle index; LRSMI: low-radiodensity skeletal muscle index; SMD: skeletal muscle radiodensity; VATI: visceral adipose tissue index; SATI: subcutaneous adipose tissue index; IMATI: intramuscular adipose tissue index.

Table 5.1.3: Comparison of means of body composition parameters according to staging and body mass index (BMI) and their interaction (n=482).

Parameters	BMI (kg/m ²)	Stage		p-value BMI	p-value Stage	p-value BMI x Stage
		I - II	III - IV			
SMI	<24.99	39.82 ^a ± 5.26	38.22 ^a ± 6.52	0.000	0.056	0.973
	25-29.99	43.82 ^b ± 5.20	42.45 ^b ± 7.75			
	>30	49.62 ^c ± 9.13	48.44 ^c ± 8.48			
HRSMI	<24.99	22.85 ^A ± 6.51	19.78 ^B ± 7.28	0.320	0.044	0.417
	25-29.99	23.29 ^A ± 7.27	22.15 ^A ± 8.93			
	>30	22.87 ^A ± 9.24	22.35 ^A ± 7.90			
LRSMI	<24.99	16. ^{97a} ± 6.58	18.43 ^a ± 6.26	0.000	0.734	0.297
	25-29.99	20.52 ^b ± 5.34	20.30 ^a ± 5.58			
	>30	26.75 ^c ± 5.57	26.09 ^b ± 6.03			
Mean SMD	<24.99	32.57 ^a ± 9.12	28.96 ^a ± 9.49	0.000	0.085	0.112
	25-29.99	29.71 ^a ± 7.55	28.82 ^a ± 7.99			
	>30	25.91 ^b ± 7.89	26.36 ^a ± 7.82			
VATI	<24.99	23.38 ^a ± 18.60	21.51 ^a ± 17.15	0.000	0.334	0.102
	25-29.99	43.57 ^b ± 18.82	46.58 ^b ± 23.12			
	>30	72.32 ^c ± 25.72	64.86 ^c ± 26.93			
SATI	<24.99	63.77 ^{aA} ± 21.37	55.89 ^{aA} ± 32.41	0.000	0.034	0.132
	25-29.99	88.26 ^{bA} ± 21.71	89.08 ^{bA} ± 33.47			
	>30	152.20 ^{cA} ± 42.61	137.38 ^{cB} ± 44.27			
IMATI	<24.99	5.52 ^a ± 3.31	6.09 ^a ± 3.87	0,000	0,710	0,579
	25-29.99	8.32 ^b ± 4.18	7.72 ^a ± 3.87			
	>30	12.96 ^c ± 5.15	12.21 ^b ± 6,91			

Factorial ANOVA followed by the post-hoc Bonferroni test. Lowercase letters compare the BMI classes. Capital letters compare the stage I-II and III-IV. SD: Standard deviation; BMI: body mass index; SMI: skeletal muscle index; HRSMI: high-radiodensity skeletal muscle index; LRSMI: low-radiodensity skeletal muscle index; SMD: skeletal muscle radiodensity; VATI: visceral adipose tissue index; SATI: subcutaneous adipose tissue index; IMATI: intramuscular adipose tissue index.

According to the multiple linear regression models, BMI presents the greatest explanatory power for body fat parameters, especially SATI. Age and staging seems to have a lower influence on these parameters when compared to BMI, whereas age was positively correlated to these parameters and staging showed a negative correlation. R² above 0.7 was observed for the SATI model, indicating a high explanatory power of stage, BMI and age model for this compartments (Table 5.1.4).

For muscle parameters, staging presented a greater explanatory power when compared to BMI and age, except for the LRSMI, which seems to be more influenced by BMI. For all SM parameters, R² presented lower values, with the highest R² obtained for LRSMI (R²=0.420); therefore, indicating that the model considering only BMI, age and staging is not sufficient to properly explain muscle parameters (Table 5.1.4).

Table 5.1.4: Association between body mass index, age and staging to each body composition parameter according to the multiple linear regression models.

Parameters	R ²	p-values	Non-standard Beta Coefficient	CI 95%	T-test	p-values
SMI (n=480)						
Model	0.347	0.000				
Stage			-0.671	-1.199; -0.143	-2.497	0.013
BMI			0.644	0.554; 0.734	13.993	0.000
Age			-0.146	-0.211; -0.082	-4.450	0.000
HRSMI (n=478)						
Model	0.229	0.000				
Stage			-1.076	-1.608; -0.544	-3.977	0.000
BMI			0.055	-0.034; 0.144	1.214	0.225
Age			-0.374	-0.439; -0.308	-11.182	0.000
LRSMI (n=480)						
Model	0.420	0.000				
Stage			0.316	-0.085; 0.717	1.547	0.123
BMI			0.585	0.516; 0.653	16.735	0.000
Age			0.217	0.168; 0.266	8.702	0.000
Mean SMD (n=482)						
Model	0.237	0.000				
Stage			-0.875	-1.439; -0.310	-3.043	0.000
BMI			-0.278	-0.373; -0.183	-5.760	0.000
Age			-0.390	-0.459; -0.321	-11.089	0.000
VATI (n=478)						
Model	0.460	0.000				
Stage			-0.698	-2.323; 0.926	-0.845	0.399
BMI			2.737	2.457; 3.017	19.182	0.000
Age			0.406	0.207; 0.604	4.011	0.000
SATI (n=471)						
Model	0.702	0.000				
Stage			-2.688	-4.807; -0.568	-2.492	0.013
BMI			5.985	5.615; 6.355	31.764	0.000
Age			0.064	-0.194; 0.322	0.488	0.626
IMATI (n=480)						
Model	0.418	0.000				
Stage			-0.046	-0.360; 0.268	-0.287	0.774
BMI			0.434	0.380; 0.488	15.805	0.000
Age			0.185	0.147; 0.223	9.503	0.000

BMI: body mass index; SMI: skeletal muscle index; CI: confidence interval; HRSMI: high-radiodensity skeletal muscle index; LRSMI: low-radiodensity skeletal muscle index; SMD: skeletal muscle radiodensity; VATI: visceral adipose tissue index; SATI: subcutaneous adipose tissue index; IMATI: intramuscular adipose tissue index.

Table Supplementary 5.1.1: Percentile 5, 50 and 95 distribution of the body composition parameters for body mass index and staging of cancer (subgroups of adults).

Parameters		n	p5	p50	p95
SMI					
Total		265	31.41	44.80	60.32
BMI (kg/m²)	<24.99	67	28.84	38.92	50.74
	25-29.99	89	30.88	44.03	57.30
	>30	104	38.19	50.42	63.44
Stage	I - II	118	35.12	46.07	63.21
	III - IV	126	30.22	44.00	58.35
HRSMI					
Total		265	10.80	24.07	38.52
BMI (kg/m²)	<24.99	67	9.75	23.21	34.85
	25-29.99	89	10.81	25.08	38.92
	>30	104	11.75	24.24	39.78
Stage	I - II	118	14.43	26.29	39.12
	III - IV	126	10.33	23.35	37.61
LRSMI					
Total		265	10.56	20.38	31.10
BMI (kg/m²)	<24.99	67	7.78	14.86	27.75
	25-29.99	89	11.17	18.52	31.49
	>30	104	16.07	25.22	34.01
Stage	I - II	118	10.63	20.20	30.98
	III - IV	126	9.64	19.71	31.93
Mean SMD					
Total		265	16.69	30.67	45.05
BMI (kg/m²)	<24.99	67	19.63	33.64	47.64
	25-29.99	89	17.20	32.09	45.01
	>30	104	15.93	28.46	41.26
Stage	I - II	118	20.41	32.19	44.82
	III - IV	126	17.39	29.84	45.35
VATI					
Total		265	5.66	43.39	94.34
BMI (kg/m²)	<24.99	67	0.73	17.30	54.92
	25-29.99	89	12.88	39.33	83.19
	>30	104	28.81	69.83	108.42
Stage	I - II	118	7.78	52.59	100.79
	III - IV	126	2.35	37.59	86.93
SATI					
Total		259	36.17	90.40	207.41
BMI (kg/m²)	<24.99	66	13.05	54.71	103.83
	25-29.99	88	50.92	84.19	128.27
	>30	100	80.32	149.43	240.34
Stage	I - II	113	50.64	108.74	217.05
	III - IV	125	19.50	83.11	191.39
IMATI					
Total		265	2.06	6.95	17.32
BMI (kg/m²)	<24.99	67	0.41	4.33	11.11
	25-29.99	89	2.60	6.22	12.41
	>30	104	3.39	10.93	21.20
Stage	I - II	118	2.31	7.42	17.44
	III - IV	126	1.65	6.55	17.33

BMI: body mass index; SMI: skeletal muscle index; HRSMI: high-radiodensity skeletal muscle index; LRSMI: low-radiodensity skeletal muscle index; SMD: skeletal muscle radiodensity; VATI: visceral adipose tissue index; SATI: subcutaneous adipose tissue index; IMATI: intramuscular adipose tissue index.

Table Supplementary 5.1.2: Percentile 5, 50 and 95 distribution of the body composition parameters for body mass index and staging of cancer (subgroups of older adults).

Parameters		n	p5	p50	p95
SMI					
Total		280	30.33	41.97	60.47
BMI (kg/m²)	<24.99	76	26.04	38.16	46.44
	25-29.99	76	32.71	40.91	53.07
	>30	124	34.85	46.07	66.14
Stage	I - II	134	33.73	43.77	61.71
	III - IV	111	30.02	40.54	61.73
HRSMI					
Total		280	7.66	18.64	30.96
BMI (kg/m²)	<24.99	76	5.96	17.19	29.19
	25-29.99	76	10.65	20.04	30.97
	>30	124	7.94	18.89	33.16
Stage	I - II	134	9.66	19.36	31.91
	III - IV	111	6.87	18.43	30.66
LRSMI					
Total		280	14.21	23.91	36.50
BMI (kg/m²)	<24.99	76	10.84	19.95	29.99
	25-29.99	76	14.48	22.38	31.88
	>30	124	19.37	27.60	38.38
Stage	I - II	134	15.35	25.46	37.25
	III - IV	111	12.97	22.46	35.65
Mean SMD					
Total		280	11.90	24.32	37.30
BMI (kg/m²)	<24.99	76	10.37	26.97	39.69
	25-29.99	76	16.42	26.38	35.91
	>30	124	11.39	23.05	34.93
Stage	I - II	134	12.06	24.23	38.17
	III - IV	111	12.33	25.65	37.71
VATI					
Total		280	8.78	48.08	105.89
BMI (kg/m²)	<24.99	76	3.70	21.93	60.80
	25-29.99	76	17.39	47.31	93.24
	>30	124	28.67	67.71	118.86
Stage	I - II	134	12.30	53.18	106.01
	III - IV	111	6.67	43.79	102.15
SATI					
Total		280	30.61	98.65	205.23
BMI (kg/m²)	<24.99	76	19.71	53.86	115.56
	25-29.99	76	51.28	88.41	173.57
	>30	124	88.49	139.80	218.24
Stage	I - II	134	43.19	105.02	206.37
	III - IV	111	24.81	90.66	198.37
IMATI					
Total		280	3.33	9.99	22.44
BMI (kg/m²)	<24.99	76	2.50	5.94	15.90
	25-29.99	76	3.48	8.43	17.59
	>30	124	5.39	12.89	25.10
Stage	I - II	134	3.47	10.99	22.46
	III - IV	111	3.00	8.98	21.10

BMI: body mass index; SMI: skeletal muscle index; HRSMI: high-radiodensity skeletal muscle index; LRSMI: low-radiodensity skeletal muscle index; SMD: skeletal muscle radiodensity; VATI: visceral adipose tissue index; SATI: subcutaneous adipose tissue index; IMATI: intramuscular adipose tissue index.

5.1.6 Discussion

The literature provides sufficient evidence that obesity is a risk factor for endometrial cancer and this association has a dose-response relationship, with the incidence of endometrial cancer increasing as BMI increases (IARC, 2002; BHASKARAN et al., 2014; LAUBY-SECRETAN et al., 2016). Although endometrial cancer commonly occurs in older women, corroborating our findings, it has been also diagnosed in younger women (ONSTAD; SCHMANDT; LU, 2016). The main cause of this change in the epidemiological pattern is related to the obesity epidemic (NEVADUNSKY et al., 2014; MOORE; BREWER, 2017). Such epidemic also resulted in other changes, such as increased incidence of more aggressive histologic subtypes related to increased BMI, besides endometrioid subtype (MCCULLOUGH et al., 2008).

In addition to obesity, diabetes mellitus and systemic arterial hypertension, comorbidities with high prevalence in our population, are also risk factors for endometrial cancer. Hypertension in women may have a 61% increased risk of developing endometrial cancer; however, further studies are needed to elucidate the possible effect of risk modification by age, BMI and diabetes (AUNE; SEN; VATTEN, 2017).

In aging process, a complex set of changes occurs in parallel in muscle and adipose tissue. Changes in the elderly's body composition are mainly characterized by increase of FM related to the FFM (WOODROW, 2009). Our findings corroborate such evidence, since elderly patients presented a significant lower mean of muscle indicators compared to adult patients. This loss of muscle tissue is called primary sarcopenia, as it is a physiological process of senescence (CRUZ-JENTOFT et al., 2010).

In addition to the reduction of muscle mass, the aging process is characterized by fatty infiltration of SM (DELMONICO et al., 2009; KIEFER et al., 2018). Despite being physiological in advanced age, this excess of muscle triglyceride, or myosteatorsis, is considered a pathological phenomenon, and it has also been observed in individuals with obesity, diabetes, insulin resistance and in cancer patients (GOODPASTER et al., 1997, 2000; MILJKOVIC; ZMUDA, 2010; AUBREY et al., 2014). Both obesity (KIM et al., 2000), hyperglycemia (AAS et al., 2011) and senescence (FIGUEIREDO et al., 2008; WANG et al., 2013; GONZALEZ-FREIRE et al., 2015) lead to changes in mitochondrial functioning. Consequently, fatty acids are

directed to mitochondria to esterification and storage, rather than oxidation, resulting in the accumulation of ectopic fat (KELLEY; GOODPASTER, 2001). This mitochondrial dysfunction is one of the hypotheses postulated on triggers of myosteatorsis (GUMUCIO et al., 2019; JANA et al., 2019). However, even with its increasing clinical relevance, the biological mechanisms and its determinants have not been well understood to date (CORREA-DE-ARAUJO et al., 2017).

Myosteatorsis, represented in the present study by LRSMI and mean SMD, determines the decrease of muscle radiodensity in imaging tests, such as CT. Thus, the higher the fat content, the lower SMD (AUBREY et al., 2014). The low-radiodensity of SM is an important factor related to muscle quality. It has emerged as a possible predictor of muscle function and metabolic status (MILJKOVIC; ZMUDA, 2010; CORREA-DE-ARAUJO et al., 2017), and an important prognostic factor in cancer patients. Furthermore, it seems to be a superior indicator to predict clinical outcomes when compared to SM mass alone (DALY; PRADO; RYAN, 2018; DE PAULA et al., 2018). All muscular quality parameters assessed in our study (HRSMI, LRSMI and mean SMD) presented a significant difference between adults and elderly (data not shown).

The changes in body composition due to senescence can be explained by the fact that the elderly tend to gain more weight, with redistribution of fat to the abdominal region, reflecting in the increase of visceral adipose tissue (SIERVO et al., 2012). Although staging has not been associated with VATI and IMATI in our regression models, these indicators, extracted from quantification of subcutaneous, visceral and intramuscular adipose tissue, are tools that broaden the view on adiposity, mainly in its metabolic implications. Obesity-related carcinogenesis mechanisms postulate that visceral adipose tissue increases the risk of cancer by promoting chronic subclinical inflammation. In addition, increasingly robust evidence shows the biological complexity of adiposity, and it is believed that the risks for carcinogenesis attributed to excess fat are, in part, more due to fat distribution than to total fat itself (RENEHAN; ZWAHLEN; EGGER, 2015).

Our findings also corroborate previous studies, which reported that lean body mass increased with increasing BMI (LEE et al., 2018) and patients with high BMI also had greater muscle mass on absolute scale (Kg) (JANSSEN et al., 2000). It is assumed that individuals with greater body weight require greater muscle mass for the movements, so they are expected to have more muscles than the leaner

individuals (JANSSEN et al., 2000). Like the indicators of muscular quantity, LRSMI is increased in the higher strata of BMI, being the strongest predictor for this parameter in the multiple linear regression. Studies over time have been demonstrated that the high amount of intramuscular triglycerides is related to higher BMI (GOODPASTER et al., 2000; WEST et al., 2019). In addition, it has been explored whether low muscle radiodensity precedes the development of sarcopenia, since it has been observed that the increase in lipid content occurs before the decline of muscle mass (CHU et al., 2015; HAYASHI et al., 2016).

Patients in advanced stages had significantly lower means of HRSMI when compared to those in initial stages. The same behavior was observed for the SMI, with a trend towards significance. Xiao et al. (2019) also observed lower SMI in stages II and III compared to stage I in patients with colorectal cancer. Although the muscular quantity indicator (SMI) even as the LRSMI increased with the increase in BMI, HRSMI did not change. Therefore, it is suggested that the increase of the SM in overweight individuals is given as a result of increase of the low-quality muscle. This finding has a high clinical relevance, since previous studies have already demonstrated that the indicators of muscular quality were better predictors of outcomes than simply the muscular amount (DE PAULA et al., 2018; AREDES et al., 2019; DE PAULA; RODRIGUES; CHAVES, 2019). In addition, some authors recommend differentiated cutoff points for SMI according to BMI stratum, without considering that the increase in BMI among overweight individuals may occur as a function of potentially dysfunctional muscle tissue (MARTIN et al., 2013). Using SM cutoffs according to BMI classification should be investigated in the future, in the light of our results.

To date, there are no reference values, for both healthy and oncological population, for body composition parameters determined by CT. However, it is known that several factors may contribute to alter these parameters, such as gender, age (JANSSEN et al., 2000; SCHUTZ; KYLE; PICHARD, 2002; COIN et al., 2008; MARTIN et al., 2013; BOSY-WESTPHAL; MÜLLER, 2015) and ethnicity (NEWMAN et al., 2003; GALLAGHER et al., 2005). Although ethnicity is described in the literature as a having a potential influence in body composition (GALLAGHER et al., 2005), this variable was not addressed in our study. We acknowledge this limitation, and we suggest that this variable should be evaluated in future studies. Other limitations of our study include the retrospective nature, which led to the exclusion of

a large number of patients because they did not have CT or had poor-quality images CT. In addition, data from only one type of tumor were used, from a single reference center, which makes it difficult to extrapolate the results to other populations.

However, this is the first study which evaluated the percentiles of distribution in a cancer population. These results allow understanding regarding the interaction between age, BMI and staging of cancer in body composition using a method of high accuracy and reproducibility (TSAI, 2012). The assessment of SM in two sub-ranges, of high and low radiodensity, allowed us to explore in more detail the behavior of the SM mass according to the variables analyzed. In addition, the use of body composition parameters normalized by stature allows the comparison between different subjects or groups, which differ in height, and also creates an analytical framework for future studies (HEYMSFIELD et al., 2007).

In conclusion, this study describes the percentiles distribution of the of body composition parameters for patients with endometrial cancer. Percentile values were established for adults and elderly, in addition to specific values for BMI classes and staging of cancer. BMI was associated to body fat parameters, and for LRSMI, while staging was associated to SMI, mean SMD and HRSMI. The values presented in the study can contribute to the interpretation of the data originated from CT and can be used to categorize the individuals in different phenotypes of body composition. It is suggested that future studies associate tumor-related characteristics with body composition parameters for better comprehension of distribution of muscle and adipose tissues at different cancer sites and histologic types, and, thus, to develop specific strategies in the prevention and treatment of cancer.

5.2 Artigo 2

Artigo não submetido à revista científica.

5.2.1 Título: Fatores associados à radiodensidade do músculo esquelético em mulheres com câncer de endométrio

5.2.2 Resumo

Base teórica e objetivo: A infiltração de gordura no músculo esquelético (ME) ou mioesteatose, medida pela radiodensidade do músculo esquelético (RME), tem um impacto negativo no prognóstico dos pacientes com câncer. No entanto, ainda é pouco conhecido quais os fatores que podem contribuir para a alteração da RME. Diante disso, o objetivo do estudo foi avaliar se variáveis clínico-patológicas contribuem para alteração do ME de baixa e alta radiodensidade em mulheres com câncer de endométrio. **Métodos:** Foram avaliadas 545 mulheres que possuíam imagens de tomografia computadorizada (TC) na altura da terceira vértebra lombar. As imagens foram utilizadas para a análise do ME de baixa e alta radiodensidade, média de RME e tecido adiposo visceral, subcutâneo e intramuscular. Foi realizada a análise de regressão linear simples, seguida da múltipla, gerando dois modelos múltiplos para o ME de baixa radiodensidade e quatro modelos para o ME de alta radiodensidade. O p-valor menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. **Resultados:** Os indicadores de adiposidade, índice de massa corporal (IMC), idade e hiperglicemia se associaram ao índice de ME de baixa radiodensidade (IMEBR); enquanto o índice de tecido adiposo intramuscular, idade, subtipo não endometrióide, hiperglicemia e IMC se associaram ao índice de ME de alta radiodensidade (IMEAR). No modelo que incluiu as variáveis inflamatórias, albumina sérica e razão neutrófilo linfócito associaram ao IMEAR. Enquanto no modelo estratificado por estadiamento avançado, o subtipo histológico e a hiperglicemia se associam ao IMEAR. **Conclusão:** O conhecimento dos fatores associados a alteração da RME, representado pelo IMEBR e o IMEAR, poderá permitir estratificar os pacientes em grupos de riscos e traçar estratégias diferenciadas e individualizadas, na busca de melhorar o prognóstico das pacientes com câncer de endométrio. **Palavras-chaves:** Mioesteatose, tomografia computadorizada; composição corporal; alterações musculares.

5.2.3 Introdução

A gordura ectópica no músculo esquelético (ME), ou mioesteatose, é uma condição patológica que afeta significativamente as funções primárias deste órgão como produção de força, homeostase metabólica, termorregulação, sinalização e produção de miocinas (MILJKOVIC; ZMUDA, 2010; PEDERSEN; FEBBRAIO, 2012; CORREA-DE-ARAUJO et al., 2017).

A tomografia computadorizada (TC) tem sido a ferramenta mais utilizada para identificação do conteúdo lipídico no ME e, apesar de ser uma medida indireta, a mesma apresenta uma estreita correlação com a biópsia - método padrão-ouro (GOODPASTER, 2002; MACHANN et al., 2003; LARSON-MEYER et al., 2006). A gordura é um dos fatores determinantes na diminuição da radiodensidade do ME (RME) e pode ser detectada por uma menor unidade de Hounsfield (HU) nos pixels da área muscular avaliada pela TC (AUBREY et al., 2014).

A faixa de radiodensidade para demarcação da área total do ME parece estar bem descrita na literatura (AMINI et al., 2019). No entanto, quando se trata da faixa de radiodensidade que caracteriza a mioesteatose, ainda são observadas divergências nos valores propostos (MARTIN et al., 2013; AUBREY et al., 2014; KAZEMI-BAJESTANI; MAZURAK; BARACOS, 2016), o que dificulta a comparação dos estudos (HOPKINS et al., 2018). Para esta avaliação, o método mais utilizado é a média de RME, expressa em HU. Contudo, esta metodologia não permite identificar de forma quantitativa a área do músculo infiltrada por gordura.

Nosso grupo vem demonstrando, em uma série de estudos com mulheres com câncer ginecológico, que a área do ME de alta radiodensidade (ME provavelmente sem infiltração de gordura), apresenta-se como um melhor indicador na previsão de desfechos, inclusive quando comparado à média de RME (DE PAULA et al., 2018; RODRIGUES; CHAVES, 2018; DE PAULA; RODRIGUES; CHAVES, 2019). Vale ressaltar que em um estudo de intervenção, em pacientes com câncer de colo de útero submetidas a tratamento quimiorradioterápico, esta metodologia permitiu detectar que a suplementação com ômega 3, apesar de não ter prevenido a perda total de ME, desempenhou um papel protetor na manutenção do ME de alta radiodensidade, além da prevenção de infiltração de gordura no músculo (AREDES et al., 2019). No entanto, ainda não há um ponto de corte validado para esta nova proposta metodológica, que também carece de confirmação bioquímica e

anatômica. Deste modo, o grupo vem desenvolvendo outros estudos na tentativa de validação do método.

O aumento de triglicerídeos no ME é observado principalmente em indivíduos com obesidade, diabetes, resistência à insulina e com idade avançada (GOODPASTER et al., 1997; GOODPASTER; THAETE; KELLEY, 2000; GALLAGHER et al., 2005). Considerando que estes fatores também são comuns às pacientes com câncer de endométrio (LIAO et al., 2014; JENABI; POOROLAJAL, 2015), primeiramente buscamos identificar a contribuição da idade e do índice de massa corporal (IMC) na variação dos parâmetros composição corporal nesta população (DE PAULA; CHAVES, 2019). No entanto, é desconhecido se as características relacionadas ao tumor, como tipo e subtipo histológico, estadiamento e perfil inflamatório podem afetar negativamente a RME. Recentemente, Xiao et al. (2019), observaram que além da idade e adiposidade, outros fatores como raça/etnia, sítio do tumor, perfil inflamatório e histórico de tabagismo estão associados a uma menor RME.

Portanto, considerando o impacto negativo da baixa RME no prognóstico de pacientes com câncer e buscando responder até que ponto outras variáveis podem contribuir para alterações da radiodensidade muscular desta população, o objetivo do presente estudo foi avaliar se variáveis clínico-patológicas contribuem para alteração do ME de baixa e alta radiodensidade em mulheres com câncer de endométrio.

5.2.4 Métodos

Foram incluídas neste estudo transversal, todas as mulheres matriculadas em um instituto de referência para o tratamento do câncer no Brasil, com diagnóstico de câncer de endométrio confirmado por laudo histopatológico, no período de 1 de outubro de 2008 a 31 de dezembro de 2017. As pacientes que possuíam imagens de TC na altura da terceira vértebra lombar (L3), anterior ao tratamento ou até 15 dias após o início da primeira terapêutica foram selecionadas para o estudo. Foram excluídas aquelas que não possuíam estatura relatada em prontuário, com tumores sincrônicos, história pregressa de câncer ou que havia realizado tratamento oncológico prévio. Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto Nacional do Câncer, protocolo número 466.070/2013.

Em prontuário físico e/ou eletrônico foram coletados os dados sociodemográficos (cor da pele, ocupação, estado civil e escolaridade), os dados clínicos e antropométricos (idade, comorbidades, peso, altura e exames laboratoriais - glicemia de jejum, neutrófilos, linfócitos e albumina), bem como as características histopatológicas do tumor (tipo, subtipo histológico e estadiamento). O estadiamento seguiu os critérios estabelecidos pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia para câncer de endométrio (PECORELLI, 2009).

A partir do peso e da altura, foi calculado o IMC, para posterior classificação segundo a Organização Mundial de Saúde: IMC $\leq 24,99\text{kg/m}^2$ (peso adequado), 25-29,99 kg/m^2 (sobrepeso), 30-34,99 kg/m^2 (obesidade grau I), 35-39,99 kg/m^2 (obesidade grau II) e $\geq 40\text{kg/m}^2$ (obesidade grau III) (WHO, 2000). Quinze pacientes apresentavam baixo peso (IMC $<18,50\text{kg/m}^2$) e foram incluídas na categoria de IMC $\leq 24,99\text{kg/m}^2$.

As imagens da TC para avaliação da composição corporal deveriam ter qualidade suficiente para análise do ME: sem artefatos, nenhum corte do músculo e clara diferenciação entre músculo e tecido circundante. Foi considerada toda a área muscular da região abdominal (músculo psoas, os músculos para-espinhais, quadrado lombar, abdominal transverso, oblíquo interno e externo e o reto abdominal) para avaliação do ME. Foram selecionadas com auxílio do *software SliceOmatic* versão 5.0 (Tomovision, Chemin Milletta, Magog, Canada), as imagens transversais da L3 que exibiam mais claramente ambos os processos transversos vertebrais. Todas as imagens foram avaliadas por um pesquisador treinado, cego para as informações da paciente, e conferidas por um segundo pesquisador.

O *software* utilizado para avaliação dos parâmetros de composição corporal permite a demarcação específica dos tecidos, expressa em HU. Para identificação e quantificação desses parâmetros foram utilizadas as seguintes faixas de radiodensidade: ME de -29 a +150 HU (MITSIOPOULOS et al., 1998), ME de baixa radiodensidade de -29 a +29 HU (AUBREY et al., 2014), ME de alta radiodensidade de +30 a +150 HU (DE PAULA et al., 2018), tecido adiposo visceral de -150 a -50 HU e tecido adiposo subcutâneo e intramuscular de -190 a -30 HU (MITSIOPOULOS et al., 1998).

As áreas transversais foram calculadas automaticamente pela soma dos pixels dos tecidos, multiplicando o resultado pela área de superfície tecidual. Posteriormente, todos os parâmetros foram normalizados pelo quadrado da estatura,

gerando os índices de ME de baixa e alta radiodensidade, IMEBR e IMEAR, respectivamente. Além do índice de tecido adiposo visceral (ITAV), índice de tecido adiposo subcutâneo (ITAS) e o índice de tecido adiposo intramuscular (ITAI). Todos os índices apresentados em centímetros quadrados por metro quadrado (cm^2/m^2) (HEYMSFIELD et al., 2007).

O ME também foi avaliado pela média de RME, obtida a partir da densidade de cada pixel da área do ME total, apresentado em HU. Comumente adota-se que uma baixa média consiste em alta infiltração de gordura no tecido muscular. Igualmente, o ME de baixa e alta radiodensidade representam a área muscular presumidamente infiltrada ou não por gordura, respectivamente (AUBREY et al., 2014; DE PAULA et al., 2018).

Os dados categóricos (características sociodemográficas e clínico-patológicas) foram expressos em proporções para a população total, e estratificados entre os tipos histológicos epitelial e mesenquimal/misto. As diferenças entre proporções foram testadas utilizando o teste qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher. Identificou-se que todas as variáveis numéricas seguiam distribuição normal. Os parâmetros de ME foram apresentados em média e desvio padrão. Para comparação das médias entre dois e três ou mais grupos, foi utilizado T de *Student* e ANOVA seguida do teste *post hoc* Bonferroni, respectivamente.

Antes da execução da análise de regressão, foi identificado e agrupado no modelo teórico hierarquizado (Quadro 5.2.1), as características sociodemográficas e clínico-patológicas que podem contribuir para a alteração da qualidade do ME. Para a análise de regressão múltipla não foi usado o bloco das variáveis distais. As variáveis que apresentaram p-valor menor que 0,1 nas regressões simples foram incluídas como ajuste nas regressões múltiplas, primeiramente inserindo o bloco das variáveis proximais, em seguida, o bloco das variáveis intermediárias. Foram gerados dois modelos múltiplos para o ME de baixa radiodensidade e quatro modelos para o ME de alta radiodensidade. O diagnóstico dos resíduos dos modelos foi conduzido analisando os gráficos de dispersão dos resíduos e os gráficos de quantis (Q-Q plot). Para todas as análises estatísticas foi utilizado o programa estatístico Statistical Package for Social Sciences versão 22.0, SPSS (Chicago-EUA) e o p-valor menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Quadro 5.2.1: Modelo teórico hierarquizado dos fatores associados a composição corporal.

Fatores distais	Fatores intermediários	Fatores proximais
<ul style="list-style-type: none"> • Atividade profissional • Estado civil • Cor da pele • Escolaridade 	<ul style="list-style-type: none"> • Subtipo histológico • Estadiamento • HAS 	<ul style="list-style-type: none"> • Idade • DM • Glicemia ≥ 126mg/dL • RNL • Albumina sérica • IMC • ITAV • ITAS • ITAI

5.2.5 Resultados

As características sociodemográficas e clínico-patológicas das 545 mulheres com câncer de endométrio que fizeram parte do estudo estão apresentadas na Tabela 5.2.1. A população foi composta na sua maioria por pacientes com idade acima de 65 anos (51,4%), de cor da pele branca (50,1%), sem atividade profissional remunerada (74,3%), sem companheiro (61,4%) e com baixa escolaridade (70,8%). A presença de comorbidades também foi uma característica predominante na população, sendo a hipertensão arterial sistêmica (HAS) a comorbidade mais frequente. Apesar do relato de diabetes mellitus ser observado em 37,8% da população, 61,4% apresentavam glicemia acima do valor desejável (≥ 100 mg/dL). O tipo histológico epitelial e subtipo endometrióide foram os de maior prevalência, assim como o diagnóstico da doença em estadiamento inicial. O excesso de peso (sobrepeso ou obesidade) foi observado em 73,4% (n=393), com a média de IMC de $29,80 \pm 7,22$ kg/m². Quando comparado o tipo histológico epitelial com o mesenquimal/misto, pode-se observar diferenças significativas para cor da pele, glicemia, razão neutrófilo/linfócito (RNL), albumina sérica e estadiamento da doença (Tabela 5.2.1).

Tabela 5.2.1: Características sociodemográficas e clínico-patológicas da população de estudo (n=545).

Características	Total n (%)	Tipo Histológico		p-valor
		Epitelial n (%)	Mesenquimal/Misto n (%)	
Idade				
< 64 anos	265 (48,6)	230 (48,5)	35 (49,3)	1,000*
≥ 65 anos	280 (51,4)	244 (51,5)	36 (50,7)	
Cor da pele				
Branca	273 (50,1)	252 (53,2)	21 (29,6)	0,001
Parda	184 (33,8)	150 (31,6)	34 (47,9)	
Negra	88 (16,1)	72 (15,2)	16 (22,5)	
Atividade profissional				
Não remunerada	268 (49,2)	224 (47,3)	44 (62,0)	0,061
Remunerada	140 (25,7)	125 (26,4)	15 (21,1)	
Aposentada	137 (25,1)	125 (26,4)	12 (16,9)	
Estado Civil				
Solteira	119 (21,8)	106 (22,4)	13 (18,3)	0,407
Casada	210 (38,5)	184 (38,8)	26 (36,6)	
Divorciada	49 (9,0)	39 (8,2)	10 (14,1)	
Viúva	167 (30,6)	145 (30,6)	22 (31,0)	
Anos de estudo				
≤ 8 anos	385 (70,8)	327 (69,1)	58 (81,7)	0,092
9 – 11 anos	116 (21,3)	106 (22,4)	10 (14,1)	
≥ 12 anos	43 (7,9)	40 (8,5)	3 (4,2)	
Comorbidades				
Sim	415 (76,1)	358 (75,5)	57 (80,3)	0,456*
Não	130 (23,9)	116 (24,5)	14 (19,7)	
Tipo de Comorbidade				
Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS)	238 (43,7)	202 (42,6)	36 (50,7)	0,203*
Diabetes Mellitus (DM)	15 (2,8)	12 (2,5)	3 (4,2)	0,428*
HAS e DM	144 (27,4)	128 (28,1)	16 (22,5)	0,391*
Glicemia (mg/dL)				
< 100	176 (38,6)	145 (36,7)	31 (50,8)	0,023
≥ 100 a >126	167 (36,6)	154 (39,0)	13 (21,3)	
≥ 126	113 (24,8)	96 (24,3)	17 (27,9)	
Razão neutrófilo/linfócito				
< 3,0	227 (47,7)	208 (50,2)	19 (30,6)	0,004*
≥ 3,0	249 (52,3)	206 (49,8)	43 (69,4)	
Albumina sérica (g/dL)				
≥ 3,5	101 (39,8)	94 (45,0)	7 (15,6)	0,000*
< 3,5	153 (60,2)	115 (55,0)	38 (84,4)	
Tipo Histológico				
Epitelial	474 (87,0)	-	-	-
Mesenquimal	21 (3,9)	-	-	
Misto	50 (9,2)	-	-	
Subtipo Histológico				
Endometrióide	275 (59,0)	-	-	-
Não endometrióide**	191 (41,0)	-	-	
Estadiamento				
I	197 (40,3)	182 (42,4)	15 (25,0)	0,048
II	55 (11,2)	49 (11,4)	6 (10,0)	
III	133 (27,2)	111 (25,9)	22 (36,7)	
IV	104 (21,3)	87 (20,3)	17 (28,3)	
Índice Massa Corporal (IMC) (kg/m²)				
≤ 24,99	143 (26,7)	120 (25,8)	23 (32,9)	0,079
25-29,99	165 (30,8)	145 (31,1)	20 (28,6)	
30,0-34,99	100 (18,7)	89 (19,1)	11 (15,7)	
35,0-39,9	73 (13,6)	59 (12,7)	14 (20,0)	
≥ 40	55 (10,3)	53 (11,4)	2 (2,9)	

*Teste exato de Fisher. ** Seroso (18,2%), Misto (14,2%), Células Claras (6,2%) e outros (2,4%).

Tabela 5.2.2: Comparação de médias dos parâmetros de musculatura esquelética (IMEBR, IMEAR e média de RME) e as variáveis clínico-patológicas da população categorizada por tipo histológico do tumor.

Parâmetros	IMEBR (Média ± DP)				IMEAR (Média ± DP)				Média de RME (Média ± DP)			
	Tipo Epitelial	p-valor	Tipo Mesenquimal/ Misto	p-valor	Tipo Epitelial	p-valor	Tipo Mesenquimal/ Misto	p-valor	Tipo Epitelial	p-valor	Tipo Mesenquimal/ Misto	p-valor
Idade												
< 65 anos	20,61 ± 6,75	0,000	20,69 ± 6,21	0,039	25,19 ± 8,24	0,000	20,42 ± 6,34	0,088	31,27 ± 8,56	0,000	28,31 ± 6,42	0,014
≥ 65 anos	24,28 ± 6,48		23,77 ± 6,11		19,15 ± 7,21		17,63 ± 17,63		24,63 ± 7,30		24,15 ± 7,47	
Subtipo Histológico												
Endometrióide	22,54 ± 6,80	0,833	-	-	23,55 ± 8,17	0,000	-	-	28,80 ± 8,18	0,034	-	-
Não endometrióide	22,40 ± 7,21		20,55 ± 8,05		27,00 ± 9,01							
Estadiamento												
I e II	23,40 ± 6,96	0,001	20,43 ± 5,32	0,075	23,17 ± 8,31	0,076	21,02 ± 6,54	0,403	28,17 ± 8,44	0,755	28,74 ± 7,39	0,123
III e IV	21,21 ± 6,74		23,43 ± 6,48		21,74 ± 8,24		19,48 ± 6,87		28,43 ± 8,69		25,95 ± 6,13	
Glicemia (mg/dL)												
< 100	21,35 ^a ± 7,07	0,000	21,17 ^a ± 5,37	0,057	21,56 ^{a,b} ± 8,04	0,010	19,60 ^a ± 7,17	0,818	28,28 ^a ± 9,37	0,000	26,98 ^a ± 6,82	0,275
≥ 100 a < 126	22,29 ^a ± 5,94		22,59 ^a ± 7,18		22,83 ^a ± 8,13		18,54 ^a ± 6,09		28,61 ^a ± 7,79		26,49 ^a ± 5,98	
≥ 126	25,73 ^b ± 6,80		25,66 ^a ± 5,30		19,70 ^b ± 7,04		18,39 ^a ± 7,65		24,37 ^b ± 7,22		23,75 ^a ± 7,03	
RNL												
<3,00	22,92 ± 6,68	0,695	23,16 ± 6,40	0,564	23,82 ± 7,94	0,000	22,89 ± 7,79	0,003	28,96 ± 7,59	0,001	28,07 ± 7,67	0,113
≥3,00	22,65 ± 6,88		22,18 ± 5,96		19,84 ± 7,96		17,26 ± 6,16		26,14 ± 8,99		25,07 ± 6,35	
Albumina sérica (g/dL)												
≥ 3,5	23,44 ± 7,45	0,700	23,04 ± 7,69	0,788	22,91 ± 7,38	0,000	20,60 ± 5,18	0,263	28,25 ± 8,01	0,000	28,23 ± 6,95	0,273
< 3,5	23,81 ± 6,31		22,37 ± 5,75		17,31 ± 7,07		17,53 ± 6,77		23,32 ± 7,85		25,02 ± 7,05	
IMC (kg/m²)												
≤ 24,99	18,09 ^a ± 6,26	0,000	17,90 ^a ± 6,06	0,000	20,72 ^a ± 7,28	0,093	17,57 ^a ± 5,67	0,412	29,86 ^a ± 9,61	0,000	28,09 ^a ± 7,89	0,048
25 - 29,99	20,60 ^b ± 5,59		20,89 ^a ± 5,17		22,64 ^a ± 8,35		20,35 ^a ± 6,72		28,97 ^a ± 8,27		27,63 ^a ± 5,60	
≥30	26,54 ^c ± 5,83		27,14 ^b ± 3,58		22,14 ^a ± 8,30		19,33 ^a ± 7,96		25,96 ^b ± 7,85		23,52 ^a ± 7,28	

IMEBR: índice de músculo esquelético de baixa radiodensidade. IMEAR: índice de músculo esquelético de alta radiodensidade. RME: Radiodensidade do músculo esquelético. RNL: Razão neutrófilo/linfócito. IMC: índice de massa corporal. p-valor da interação entre as variáveis idade x tipo histológico; estadiamento x tipo histológico; Glicemia x tipo histológico; RNL x tipo histológico; albumina sérica x tipo histológico e IMC x tipo histológico foi >0,05 para todas as análises (teste Anova fatorial).

A Tabela 5.2.2 expõe a comparação de médias dos parâmetros de musculatura esquelética com as variáveis clínico-patológicas da população, de acordo com o tipo histológico do tumor. A média do IMEBR foi significativamente maior entre as idosas e no IMC ≥ 30 , tanto para o tipo histológico epitelial quanto para o tipo mesenquimal/misto. No tipo histológico epitelial, foi observada uma maior média de IMEBR no estadiamento inicial e entre as pacientes com glicemia ≥ 126 . As menores médias de IMEAR foram encontradas nas idosas, no subtipo histológico mais agressivo (não endometrióide), bem como naquelas com glicemia elevada (glicemia ≥ 126) e pior perfil inflamatório (albumina sérica $<3,5$ e RNL ≥ 3). Vale ressaltar que, independentemente do tipo histológico, a média do IMEBR é maior na classe mais elevada do IMC (obesidade), característica não observada para o IMEAR. Para o tipo histológico mesenquimal/misto, a média de IMEAR só foi significativamente diferente naquelas com RNL $\geq 3,00$. A média de RME foi significativamente menor entre as idosas para ambos tipos histológicos. Para pacientes com subtipo histológico não endometrióide, glicemia elevada e pior perfil inflamatório foram observadas menores médias de RME, assim como no estrato mais elevado do IMC.

No subgrupo de mulheres que tinham disponíveis as variáveis de perfil inflamatório, pode-se observar que a elevada RNL estava associada ao estadiamento avançado (III e IV) e ao tipo mesenquimal/misto, enquanto albumina sérica abaixo do valor de referência estava associada ao tipo tumoral mais agressivo (mesenquimal/misto) (Tabela 5.2.3).

Tabela 5.2.3: Associação entre as variáveis inflamatórias, estadiamento e tipo histológico do tumor.

Parâmetros	Estadiamento		p-valor*	Tipo histológico		p-valor*
	I e II n (%)	III e IV n (%)		Epitelial n (%)	Mesenquimal/Misto n (%)	
RNL						
< 3,00	129 (59,7)	75 (36,2)	0,000	208 (50,2)	19 (30,6)	0,004
$\geq 3,00$	87 (40,3)	132 (63,8)		206 (49,8)	43 (69,4)	
Albumina sérica						
$\geq 3,5\text{g/dL}$	41 (51,2)	53 (38,1)	0,066	94 (45,0)	7 (15,6)	0,000
< 3,5g/dL	39 (48,8)	86 (61,9)		115 (55,0)	38 (84,4)	

*Teste exato de Fisher. RNL: razão neutrófilo/linfócito.

Considerando que os tumores mesenquimais e mistos são tumores raros, que apresentam diversidade histopatológica quando comparado aos tumores epiteliais, optou-se por realizar a regressão linear simples e múltipla apenas para o tipo epitelial. Deste modo, estão apresentados na Tabela 5.2.4 as associações entre as variáveis clínico-patológicas com o IMEBR e o IMEAR para o tipo histológico epitelial. Os resultados para a média de RME encontram-se em Tabela Suplementar 5.2.1.

Tabela 5.2.4: Associação entre as variáveis sociodemográficas, clínico-patológicas e os índices de músculo esquelético de baixa e alta radiodensidade (IMEBR e IMEAR) para o tipo histológico epitelial de acordo com a regressão linear simples.

Parâmetros	IMEBR					IMEAR				
	R ²	Beta padronizado	Beta não padronizado	IC 95%*	p-valor	R ²	Beta padronizado	Beta não padronizado	IC 95%*	p-valor
Idade	0,058	0,240	0,167	0,106; 0,229	0,000	0,177	-0,420	-0,355	-0,424; -0,286	0,000
Subtipo não endometrióide	0,000	-0,010	-0,146	-1,512; 1,219	0,833	0,031	-0,176	-3,000	-4,598; -1,403	0,000
Estadiamento III e IV	0,025	-0,157	-2,182	-3,488; -0,876	0,001	0,007	-0,086	-1,426	-3,003; 0,150	0,076
HAS (sem DM)	0,005	0,068	0,948	-0,302; 2,198	0,137	0,006	-0,076	-1,270	-2,780; -0,240	0,099
Glicemia ≥126mg/dL	0,054	0,233	3,670	2,150; 5,190	0,000	0,018	-0,136	-2,506	-4,318; -0,694	0,007
Razão neutrófilo/linfócito	0,001	0,023	0,023	-0,071; 0,116	0,635	0,083	-0,289	-0,337	-0,446; 0,229	0,000
Albumina <3,5g/dL	0,001	0,027	0,367	-1,510; 2,244	0,700	0,131	-0,362	-5,597	-7,574; -3,620	0,000
IMC (kg/m ²)	0,304	0,551	0,519	0,447; 0,590	0,000	0,010	0,098	0,111	0,008; 0,214	0,034
ITAV (cm ² /m ²)	0,242	0,492	0,115	0,096; 0,133	0,000	0,000	0,002	0,001	-0,025; 0,026	0,964
ITAS (cm ² /m ²)	0,241	0,491	0,064	0,054; 0,075	0,000	0,000	0,008	0,001	-0,013; 0,016	0,864
ITAI (cm ² /m ²)	0,468	0,684	0,807	0,730; 0,885	0,000	0,210	-0,458	-0,653	-0,768; -0,538	0,000

*Referente ao coeficiente Beta não padronizado. IC: intervalo de confiança. Atividade profissional: atividade não remunerada e aposentada. HAS: Hipertensão arterial sistêmica. IMC: índice de massa corporal. ITAV: índice de tecido adiposo visceral. ITAS: índice de tecido adiposo subcutâneo. ITAI: índice de tecido adiposo intramuscular. IMG: índice de massa gorda.

Modelos de regressão linear múltipla:

- IMEBR:

Os dois modelos de regressão linear múltipla para verificar a associação das variáveis independentes com o IMEBR diferem pela inclusão dos índices de tecido adiposo avaliado por TC, no Modelo 1a, e do IMC, no Modelo 2a. O Modelo 2a apresentou melhor poder explicativo ($R^2=0,643$) quando comparado ao Modelo 1a ($R^2=0,532$). As variáveis ITAI e IMC foram as que mais fortemente se associaram ao IMEBR nos modelos 1a e 2a, respectivamente (Beta padronizado: ITAI=0,528 e IMC=0,574). Em ambos os modelos, a glicemia ≥ 126 mg/dL e a idade foram associados ao IMEBR, no entanto, o estadiamento avançado não apresentou associação (Tabela 5.2.5).

Tabela 5.2.5: Associação entre variáveis clínicas e sociodemográficas e o índice de músculo esquelético de baixa radiodensidade (IMEBR) de acordo com os modelos de regressão linear múltipla.

Modelo 1a (n=398)	R ² : 0,532	Beta padronizado	Beta não padronizado	IC 95%*	p-valor
ITAI (cm ² /m ²)		0,528	0,640	0,534; 0,745	0,000
ITAV (cm ² /m ²)		0,164	0,038	0,018; 0,057	0,000
ITAS (cm ² /m ²)		0,119	0,015	0,004; 0,027	0,010
Idade		0,080	0,057	0,005; 0,109	0,033
Glicemia ≥ 126 mg/dL		0,076	1,176	0,082; 2,269	0,035
Estadiamento III e IV		0,038	0,504	-0,440; 1,448	0,295
Modelo 2a (n=397)	R ² : 0,643	Beta padronizado	Beta não padronizado	IC 95%*	p-valor
IMC (kg/m ²)		0,574	0,553	0,476; 0,629	0,000
Idade		0,266	0,191	0,135; 0,246	0,000
Glicemia ≥ 126 mg/dL		0,107	1,677	0,460; 2,895	0,007
Estadiamento III e IV		0,052	0,702	-0,356; 1,760	0,193

*Referente ao coeficiente Beta não padronizado. IC: intervalo de confiança. ITAI: índice de tecido adiposo intramuscular. ITAV: índice de tecido adiposo visceral. ITAS: índice de tecido adiposo subcutâneo. IMC: índice de massa corporal. Atividade profissional: atividade não remunerada e aposentada.

- *IMEAR*:

Na Tabela 5.2.6 são apresentados os quatro modelos de regressão linear múltipla para o *IMEAR*. O modelo 2b acrescenta ao modelo 1b as variáveis inflamatórias (albumina sérica e RNL). O modelo 1b estratificado por estadiamento inicial (I e II) e avançado (III e IV), resulta no modelo 3b e 4b, respectivamente. No modelo 1b, o ITAI, idade, subtipo não endometrióide e glicemia ≥ 126 mg/d apresentaram associação negativa significativa com o *IMEAR*, e o IMC se associou positivamente. O modelo 2b foi o que melhor explicou a variação do *IMEAR* (R^2 : 0,598). Neste modelo, o ITAV, idade, albumina sérica, RNL, subtipo não endometrióide e IMC associaram-se significativamente ao *IMEAR*.

No modelo 3b (estadiamento inicial), ITAI, idade e IMC apresentaram associação significativa com o *IMEAR*. Entretanto, no modelo 4b (estadiamento avançado), além dessas variáveis, o subtipo não endometrióide e glicemia ≥ 126 mg/dL também se associaram significativamente ao *IMEAR*. Ressalta-se que, em todos os modelos, o ITAI e o IMC foram as variáveis que melhor explicaram a variação do *IMEAR*, apresentando os maiores valores do coeficiente Beta padronizado, apesar do ITAI se associar negativamente e o IMC positivamente (Tabela 5.2.6).

Tabela 5.2.6: Associação entre variáveis clínicas e sociodemográficas e o índice de músculo esquelético de alta radiodensidade (IMEAR) de acordo com os modelos de regressão linear múltipla.

Modelo 1b (n=319)	R²: 0,480	Beta não padronizado	Beta padronizado	IC 95%*	P-valor
ITAI (cm ² /m ²)		-0,843	-0,626	-0,987; -0,699	0,000
Idade		-0,193	-0,232	-0,268; -0,118	0,000
Subtipo não endometrióide		-1,610	-0,098	-2,990; -0,230	0,022
Glicemia ≥ 126mg/dL		-1,700	-0,093	-3,282; -0,119	0,035
IMC (kg/m ²)		0,464	0,419	0,346; 0,581	0,000
Estadiamento III e IV		-0,743	-0,046	-2,131; 0,646	0,293
HAS (sem DM)		-1,007	-0,063	-2,397; 0,383	0,155
Modelo 2b (n=150)	R²: 0,598				
ITAI (cm ² /m ²)		-0,760	-0,587	-0,942; -0,578	0,000
Idade		-0,170	-0,207	-0,271; -0,069	0,001
Albumina ≤ 3,5g/dL		-3,117	-0,191	-4,994; -1,240	0,001
RNL		-0,190	-0,151	-0,343; -0,038	0,015
Subtipo não endometrióide		-3,629	-0,222	-5,470; -1,787	0,000
Glicemia ≥ 126mg/dL		-1,747	-0,102	-3,794; 0,299	0,094
IMC (kg/m ²)		0,431	0,381	0,264; 0,598	0,000
Estadiamento III e IV		-0,766	-0,047	-2,753; 1,220	0,447
HAS (sem DM)		0,008	0,000	-1,990; 2,006	0,994
Modelo 3b (n=188)	R²: 0,500				
ITAI (cm ² /m ²)		-0,925	-0,628	-1,131; -0,719	0,000
Idade		0,209	-0,251	-0,308; -0,110	0,000
Subtipo não endometrióide		-1,041	-0,060	-2,849; 0,767	0,257
Glicemia ≥ 126mg/dL		-0,498	-0,028	-2,546; 1,549	0,632
IMC (kg/m ²)		0,433	0,393	0,288; 0,578	0,000
HAS (sem DM)		-0,639	-0,041	-2,429; 1,152	0,482
Modelo 4b (n=131)	R²: 0,470				
ITAI (cm ² /m ²)		-0,806	-0,656	-1,019; -0,593	0,000
Idade		-0,154	-0,184	-0,273; -0,034	0,012
Subtipo não endometrióide		-2,444	-0,151	-4,626; -0,263	0,028
Glicemia ≥ 126mg/dL		-3,074	-0,163	-5,646; -0,503	0,020
IMC (kg/m ²)		0,522	0,438	0,319; 0,726	0,000
HAS (sem DM)		-0,956	-0,057	-3,244; 1,322	0,410

ITAI: índice de tecido adiposo intramuscular. Atividade profissional: atividade não remunerada e aposentada. IMC: índice de massa corporal. HAS: hipertensão arterial sistêmica. RNL: razão neutrófilo/linfócito. Modelo 3b: Modelo 1b para o estadiamento I e II. Modelo 4b: Modelo 1b para o estadiamento III e IV.

Tabela Suplementar 5.2.1: Associação entre as variáveis sociodemográficas, clínico-patológicas e a média da radiodensidade do músculo esquelético para o tipo histológico epitelial de acordo com a regressão linear simples.

Parâmetros	R ²	Beta padronizado	Beta não padronizado	IC 95%*	p-valor
Idade	0,168	-0,410	-0,359	-0,431; -0,286	0,000
Subtipo não endometrióide	0,010	-0,102	-1,802	-3,472; -0,133	0,034
Estadiamento III e IV	0,000	0,015	0,259	-1,370; 1,888	0,755
HAS (sem DM)	0,009	-0,094	-1,627	-3,190; -0,064	0,041
Glicemia ≥ 126mg/dL	0,043	-0,207	-4,080	-5,988; -2,172	0,000
Razão neutrófilo linfócito	0,045	-0,212	-0,255	-0,369; -0,141	0,000
Albumina < 3,5g/dL	0,088	-0,297	-4,922	-7,093; -2,750	0,000
IMC (kg/m ²)	0,031	-0,177	-0,209	-0,314; -0,103	0,000
ITAV (cm ² /m ²)	0,062	-0,249	-0,073	-0,098; -0,047	0,000
ITAS (cm ² /m ²)	0,037	-0,192	-0,032	-0,046; -0,017	0,000
ITAI (cm ² /m ²)	0,419	-0,647	-0,957	-1,059; -0,855	0,000

*Referente ao coeficiente Beta não padronizado. IC: intervalo de confiança. IMC: índice de massa corporal. ITAV: índice de tecido adiposo visceral. ITAS: índice de tecido adiposo subcutâneo. ITAI: índice de tecido adiposo intramuscular.

5.2.6 Discussão

O conhecimento dos fatores de risco que modificam a RME no paciente com câncer pode auxiliar na previsão do prognóstico deste grupo, além de poder fomentar estratégias para melhorar os fatores modificáveis relacionados a essas condições (XIAO et al., 2019). Nossos resultados reforçam a literatura sobre os fatores associados à infiltração de gordura no ME, como IMC elevado e o excesso de tecido adiposo, a idade avançada e a hiperglicemia (GOODPASTER et al., 1997; GOODPASTER; THAETE; KELLEY, 2000; GALLAGHER et al., 2005; LEE et al., 2005). O subtipo histológico do tumor, apesar de não modificar o ME de baixa radiodensidade, é um fator que contribui para a alteração do ME de alta radiodensidade, principalmente na presença de variáveis inflamatórias e estadiamento avançado da doença.

Dentre as principais características da população do estudo, pode-se destacar a forte presença de alguns fatores de risco para o câncer de endométrio, como a obesidade (JENABI; POOROLAJAL, 2015), o diabetes mellitus (LIAO et al., 2014) e a hipertensão arterial (AUNE; SEN; VATTEN, 2017). A obesidade pode influenciar tanto a síntese quanto a biodisponibilidade de esteroides sexuais, um dos principais fatores de risco para este tipo de câncer (WORLD CANCER REPORT, 2014). Além disso, o excesso de tecido adiposo está associado à inflamação crônica de baixo grau causada pela secreção anormal de citocinas que, por sua vez, ativam as vias

de sinalização pró-inflamatórias, influenciando diretamente o processo de carcinogênese (DENG et al., 2016).

Estas características foram igualmente observadas em indivíduos que apresentavam aumento de triglicédeos no ME (GOODPASTER et al., 1997; MILJKOVIC; ZMUDA, 2010; AUBREY et al., 2014). A obesidade (KIM et al., 2000), a hiperglicemia (AAS et al., 2011) e a senescência (FIGUEIREDO et al., 2008; WANG et al., 2013; GONZALEZ-FREIRE et al., 2015), podem proceder a mioesteatose pela alteração no funcionamento das mitocôndrias. Estas direcionam os ácidos graxos à esterificação e ao armazenamento, em vez de oxidação, resultando no acúmulo de gordura no tecido muscular (KELLEY; GOODPASTER, 2001; GUMUCIO et al., 2019; JANA et al., 2019).

Nossos achados sustentam tais evidências uma vez que o ME infiltrado por gordura, representado pelo IMEBR, esteve correlacionado significativamente ao IMC e aos demais indicadores de adiposidade, bem como à idade, hiperglicemia e diabetes. Na regressão linear múltipla, o IMC, o ITAI e a idade foram as variáveis de maior poder explicativo da variação do IMEBR. Xiao et al. (2019), estudando pacientes com câncer colorretal, também encontraram que a idade avançada e a adiposidade estavam fortemente associadas com a baixa RME.

A infiltração de gordura no ME é uma característica fisiológica do envelhecimento (DELMONICO et al., 2009; KIEFER et al., 2018). Além dos mecanismos envolvendo a alteração da biogênese mitocondrial (FIGUEIREDO et al., 2008; WANG et al., 2013; GONZALEZ-FREIRE et al., 2015), outros mecanismos foram propostos. Um destes foi relacionados a mudanças na ativação, proliferação e diferenciação de células-tronco precursoras de ME quiescentes em adipócitos, resultante dos estímulos que ocorrem com o avanço da idade (SINANAN; BUXTON; LEWIS, 2006). Contudo, a fisiopatologia exata deste processo ainda não foi identificada.

Alguns estudos postulam que a obesidade atua no ME favorecendo a infiltração de gordura através de mecanismos como a diminuição da captação de glicose, alteração do *turnover* de proteínas, desregulação do metabolismo lipídico e disfunção das mitocôndrias, com conseqüente diminuição do conteúdo mitocondrial e redução da capacidade oxidativa (KIM et al., 2000; HEO et al., 2017). Outros sugerem que o balanço energético positivo, associado a uma dieta hiperlipídica, pode favorecer a hipertrofia de adipócitos e o armazenamento de gordura ectópica

(HEILBRONN; SMITH; RAVUSSIN, 2004; HEO et al., 2017; JANA et al., 2019). Embora associação da obesidade com a mioesteatose seja bem evidenciada (GOODPASTER et al., 2000; XIAO et al., 2018), os mecanismos fisiológicos envolvidos ainda são pouco esclarecidos.

Xiao et al. (2018) observaram, em pacientes com câncer colorretal, a associação entre baixa RME e seis tipos de comorbidades, dentre estas o diabetes. Destaca-se que estes achados foram independentes do IMC ou da adiposidade total. Além disso, o estudo mostrou que pacientes com comorbidades apresentavam baixa RME, na presença ou não de comprometimento da quantidade muscular (baixo IME). Do mesmo modo, Sabel et al. (2013), em coorte de pacientes com câncer de cólon relataram menores médias de RME naqueles pacientes com diabetes em comparação com os pacientes sem a doença. No presente estudo, a hiperglicemia, assim como o diabetes, associaram-se significativamente ao ME de baixa radiodensidade em análise multivariada (dados não mostrados para diabetes).

É importante destacar que o ME é o órgão fundamental para a homeostase de glicose no corpo humano, sendo responsável por aproximadamente 80% da captação e descarte da glicose estimulada por insulina em condições normais (KELLEY et al., 1993). O desequilíbrio dessa homeostase, que ocorre na hiperglicemia e no diabetes, foi estudado como potencial contribuinte para a infiltração de gordura no ME (KELLEY; GOODPASTER, 2001; MILJKOVIC; ZMUDA, 2010). Os níveis de glicose acima do desejável e de forma crônica podem levar a alterações nos processos metabólicos mitocondriais, como β -oxidação, ciclo do ácido tricarboxílico e a cadeia transportadora de elétrons. Conseqüentemente, pode haver uma menor oxidação dos ácidos graxos, favorecendo o acúmulo de triglicerídeos intramiocelular (AAS et al., 2011). Foi sugerido também que os processos inflamatórios fazem parte da patogênese do desenvolvimento de comorbidades como o diabetes e, como visto anteriormente, a resposta inflamatória sistemática está independentemente associada à redução da RME (MALIETZIS et al., 2016; MCSORLEY et al., 2018).

Para o IMEAR, nossos achados indicaram uma associação entre ITAI, idade, subtipo não endometrióide, hiperglicemia e o IMC. Quando variáveis inflamatórias, albumina sérica e RNL, foram inseridas no modelo, ambas se associaram ao IMEAR. A redução da RME é um fator prognóstico emergente no câncer de endométrio (DE PAULA et al., 2018; RODRIGUES; CHAVES, 2018; LEE et al.,

2019;) e em outros tipos de cânceres (MARTIN et al., 2013; SJØBLOM et al., 2016; CHU et al., 2017;). No entanto, permanece a lacuna sobre os mecanismos que resultam na diminuição da radiodensidade muscular no paciente com câncer (XIAO et al., 2019). No presente estudo, observamos uma diferença significativa na média do ME de alta radiodensidade a depender do subtipo histológico do tumor. Além disso, o subtipo histológico se associou ao IMEAR no modelo que incluiu pacientes em estadiamento avançado, o que não foi observado para o modelo do estadiamento inicial. De maneira similar, Xiao et al. (2019), observaram que a chance de ter baixa média de RME diferiu de acordo com a localização do tumor. Nota-se que ainda são necessários mais estudos para investigar a relação entre os diferentes sítios tumorais, tipo e subtipos histológicos e sua relação com a alteração da RME nos pacientes com câncer.

A elevada RNL e a hipoalbuminemia podem refletir alterações inflamatórias sistêmicas e foram associadas a um pior prognóstico em pacientes com doenças crônicas (MALIETZIS et al., 2014; ARQUES, 2018; ZHU et al., 2018). A inflamação sistêmica estimula mediadores que aceleram o catabolismo muscular e (SHINKO et al., 2017), portanto, estão diretamente relacionados à depleção do ME (miopenia) (MALIETZIS et al., 2016; XIAO et al., 2019). Além da redução da massa muscular, alguns estudos têm apoiado a hipótese que a inflamação sistêmica pode também estar relacionada a infiltração de gordura no ME (MALIETZIS et al., 2016; XIAO et al., 2019). Malietzis et al. (2016) observaram que a elevada RNL (>3,0) foi preditor independente de baixa média de RME em pacientes com câncer colorretal, o que não ocorreu no presente estudo. Vimos que a hipoalbuminemia e a RNL se associaram ao IMEAR no modelo de regressão linear múltiplo. O que corrobora com as médias mais baixas observadas para o IMEAR em função das variáveis inflamatórias, tanto hipoalbuminemia quanto a RNL alterada (Tabela 5.2.2).

Diferentes e crescentes discussões têm sido elaboradas sobre a dimensão de raça, etnia e cor da pele nos processos de saúde e doença (MILJKOVIC et al., 2009; SUAREZ-KURTZ et al., 2012; DE MOURA et al., 2015). Em relação a composição corporal, Xiao et al. (2019), observaram diferenças de raça/etnia nas anormalidades musculares, com maior RME em afrodescendentes e asiáticos quando comparado aos caucasianos. No entanto, em estudos anteriores com população não-oncológica, foi demonstrado que homens e mulheres de descendência africana, apresentaram maior infiltração de gordura no ME do que os caucasianos (RYAN; NICKLAS;

BERMAN, 2002; GALLAGHER et al., 2005; MILJKOVIC et al., 2009). No presente estudo a cor da pele não foi associada à alteração da radiodensidade muscular. Uma hipótese para justificar os achados pode ser a miscigenação genética do povo brasileiro (DE MOURA et al., 2015), bem como o fato de ter sido utilizado no estudo a cor autodeclarada pela paciente, o que gera uma subdeclaração da cor da pele negra.

Esse é o primeiro trabalho a descrever a associação entre variáveis clínico-patológicas e as alterações no ME de baixa e alta radiodensidade em uma coorte de mulheres com câncer de endométrio. Além de ter sido utilizada a TC para avaliação da RME, que é considerada uma ferramenta altamente precisa, de boa acurácia, reprodutibilidade e clinicamente relevante (TSAI, 2012; PRADO; HEYMSFIELD, 2014). Vale destacar, ainda, o comportamento da média de RME em relação as variáveis do estudo. Ao considerar a análise de comparação de médias observou-se que a média de RME ora se comportava semelhante ao IMEBR, ora ao IMEAR. Quando avaliada sua associação com as variáveis clínico-patológicas pela regressão linear simples (Tabela Suplementar 5.2.1), nota-se que a média de RME se associou significativamente com praticamente todas as variáveis analisadas. Isso provavelmente ocorreu pelo fato de a média de RME representar o total da radiodensidade muscular, compreendendo tanto as áreas de ME de alta como a de baixa radiodensidade, o que torna os resultados obtidos por este parâmetro inespecíficos. Tais informações reforçam o emprego da metodologia que subdivide o ME em duas faixas de radiodensidade (DE PAULA et al., 2018) pois permite explorar de forma mais detalhada o comportamento da musculatura esquelética em função destas variáveis independentes. Já visto que variação do IMEBR foi melhor explicada por variáveis relacionadas à resistência insulínica e o IMEAR por aquelas relacionadas ao perfil inflamatório e gravidade da doença.

Os nossos resultados devem ser interpretados com cautela, visto que o desenho transversal não permite o estabelecimento de inferências causais. Logo, não sabemos se as variáveis clínico-patológicas levam a alterações no ME ou vice-versa, uma vez que o momento da alteração muscular não pôde ser determinado. Outra limitação inerente é a ausência de informação relativa a outros fatores que podem contribuir para alteração do ME, como tabagismo, atividade física e ingestão alimentar. Além disso, o elevado número de pacientes que não tinham exames

bioquímicos disponíveis limitou o tamanho amostral para a análise ajustada para o perfil inflamatório.

Sugere-se que estudos futuros explorem outros sítios tumorais e outras características relacionadas ao tumor, como o grau de diferenciação, além de fatores relacionados ao estilo de vida e características sociodemográficas. São necessários também estudos que investiguem as vias metabólicas que estão relacionadas aos fatores identificados neste estudo que alteram a RME. Além de estudos prospectivos para que se possa elucidar as relações entre o metabolismo do câncer a alteração na musculatura esquelética dos pacientes. Nossos achados abrem caminhos para investigações dos mecanismos fisiopatológicos que levam a alteração da radiodensidade muscular. Reconhecer as características que podem alterar negativamente a RME permitirá delinear estratégias especializadas e individualizadas na busca de melhores resultados clínicos para os grupos de pacientes em risco.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos resultados apresentados, pode-se perceber a associação entre diferentes variáveis clínico-patológicas e o ME de baixa e alta radiodensidade, indicando que a alteração da radiodensidade muscular está possivelmente envolvida em um complexo mecanismo fisiopatológico. Ao mesmo tempo, descrever os percentis de distribuição dos parâmetros de composição corporal e explorar a contribuição da idade e do IMC nestes parâmetros é uma forma de subsidiar e auxiliar os próximos estudos na interpretação dos dados originados pelo método da TC.

Apesar do emergente reconhecimento da composição corporal, ainda são necessárias mais pesquisas para apoiar seu apropriado uso como medida de resultado na prática clínica. A identificação dos diferentes fenótipos de composição corporal é uma estratégia que reflete os diferentes níveis do estado nutricional e, por consequência, pode contribuir para as recomendações dietéticas mais específicas e individualizadas (PRADO; HEYMSFIELD, 2014).

Sugerimos que estudos futuros avaliem os percentis de distribuição dos parâmetros de composição corporal por TC em outros tipos de tumores. Estes percentis podem servir como uma ferramenta útil para uma triagem mais refinada da composição corporal dos pacientes com câncer. Além de explorar outros tipos tumorais, é necessário investigar outras características relacionadas ao câncer e ao estilo de vida que possam contribuir para alteração da composição corporal e mais especificamente da radiodensidade muscular.

Dentro do cenário oncológico, o uso de suplementos dietéticos ainda é controverso, principalmente devido aos poucos estudos de intervenção, o que dificulta as recomendações para essa população. No entanto, apesar do nível de evidência ser baixo, as últimas recomendações sugerem que a suplementação com ácido graxo ômega-3 ou óleo de peixe para os pacientes com câncer avançado e com risco de perda de peso ou desnutrição, pode contribuir na estabilização ou melhora da massa magra, aumento do apetite e do peso corporal (ARENDS et al., 2017).

Em relação à composição corporal, e mais especificamente à musculatura esquelética, em estudo pré-clínico, foi observado que uma dieta enriquecida com ômega-3 pode ser eficaz na redução da mioesteatose (ALMASUD et al., 2017). Do

mesmo modo, pacientes suplementados com este ácido graxo durante o tratamento oncológico apresentaram manutenção da quantidade e média da RME, ao passo que aqueles não suplementados apresentaram uma redução significativa, de ambos os indicadores (MURPHY et al., 2011a, 2011b). Aredes et al. (2019), utilizando a metodologia referida no presente estudo, que subdivide o ME em duas faixas de radiodensidade, observaram que apesar da redução da média da RME após suplementação com ômega-3, houve manutenção do IMEBR no grupo suplementado, enquanto no grupo sem suplementação foi observado um aumento significativo desse índice, demonstrando maior infiltração de gordura intramuscular após o tratamento quimiorradioterápico no grupo não suplementado e preservação da RME no grupo suplementado. Os autores sugerem que o ômega-3 pode ser utilizado como uma terapia adicional nos pacientes com câncer devido ao papel protetor do ômega-3 na qualidade do ME.

Além da suplementação com o ômega-3, também é recomendado aos pacientes com câncer a manutenção ou um nível aumentado de atividade física com intuito de auxiliar na massa muscular, função física e padrão metabólico (ARENDS et al., 2017). Já foi visto que a atividade física pode alterar a radiodensidade muscular (TAAFFE et al., 2009), e estudos recentes confirmaram que a RME estava associada à aptidão física em pacientes com câncer (BARBALHO et al., 2019; WEST et al., 2019)

Foi sugerido, portanto, que um programa de atividade de resistência, pode auxiliar tanto na sarcopenia quanto na mioesteatose, consequentemente melhorando a qualidade muscular (TAAFFE et al., 2009). Deste modo, visto que a atividade e aptidão física mais elevadas após o diagnóstico de câncer ou o tratamento oncológico podem melhorar prognóstico e qualidade de vida (WEST et al., 2014; VAN BLARIGAN; MEYERHARDT, 2015; BURKE et al., 2017; KERR; ANDERSON; LIPPMAN, 2017), intervenções multimodais que incluam exercícios é uma estratégia que pode fornecer benefícios adicionais aos pacientes com câncer (WEST et al., 2019).

Em suma, apesar dos crescentes estudos sobre a composição corporal em pacientes com câncer, as recomendações para intervenção multimodal nessa área ainda são pouco evidenciadas, o que implica na necessidade de estudos prospectivos e ensaios clínicos, para que se possa inferir os fatores causais da alteração da radiodensidade muscular e estabelecer as estratégias de intervenção

mais adequadas para melhorar o prognóstico dessa população com câncer. Por fim, são imprescindíveis estudos pré-clínicos que investiguem as vias metabólicas relacionada a fisiopatologia da alteração da RME.

7 REFERÊNCIAS

- AAS, V. et al. Chronic hyperglycemia reduces substrate oxidation and impairs metabolic switching of human myotubes. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease**, v. 1812, n. 1, p. 94–105, jan. 2011.
- ABELER, V. M. et al. Uterine sarcomas in Norway. A histopathological and prognostic survey of a total population from 1970 to 2000 including 419 patients. **Histopathology**, v. 54, n. 3, p. 355–364, fev. 2009.
- ADA (American Diabetes Association). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. **Diabetes Care**, v. 42, n. Supplement 1, p. S13–S28, 17 jan. 2019.
- ADDISON, O. et al. Intermuscular Fat: A Review of the Consequences and Causes. **International Journal of Endocrinology**, v. 2014, p. 1–11, 2014.
- ALMASUD, A. A. et al. Fish oil mitigates myosteatorsis and improves chemotherapy efficacy in a preclinical model of colon cancer. **PLoS ONE**, v. 12, n. 8, p. 1–17, 23 ago. 2017.
- AMANT, F. et al. Endometrial cancer. **The Lancet**, v. 366, n. 9484, p. 491–505, ago. 2005.
- AMERICAN CANCER SOCIETY. Cancer Facts & Figures 2017. p. 1–74, 2017.
- AMINI, B. et al. Approaches to Assessment of Muscle Mass and Myosteatorsis on Computed Tomography: A Systematic Review. **The Journals of Gerontology: Series A**, v. 74, n. 10, p. 1671–1678, 15 set. 2019.
- ANANDAVADIVELAN, P. 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.
- ANDREOLI, A. et al. Body composition in clinical practice. **European Journal of Radiology**, v. 85, n. 8, p. 1461–1468, ago. 2016.
- ANKER, S. D.; MORLEY, J. E.; VON HAEHLING, S. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 7, n. 5, p. 512–514, dez. 2016.

ANTOUN, S. et al. Association of Skeletal Muscle Wasting With Treatment With Sorafenib in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma: Results From a Placebo-Controlled Study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 28, n. 6, p. 1054–1060, 20 fev. 2010.

ANTOUN, S. et al. Skeletal muscle density predicts prognosis in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with targeted therapies. **Cancer**, v. 119, n. 18, p. 3377–3384, set. 2013.

AREDES, M. A. et al. Efficacy of ω -3 supplementation on nutritional status, skeletal muscle, and chemoradiotherapy toxicity in cervical cancer patients: A randomized, triple-blind, clinical trial conducted in a middle-income country. **Nutrition**, v. 67–68, p. 110528, nov. 2019.

ARENDS, J. et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. **Clinical Nutrition**, v. 36, n. 1, p. 11–48, fev. 2017.

ARGILÉS, J. M. et al. Cachexia and sarcopenia: mechanisms and potential targets for intervention. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 22, p. 100–106, jun. 2015.

ARNOLD, M. et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. **The Lancet Oncology**, v. 16, n. 1, p. 36–46, jan. 2015.

ARQUES, S. Human serum albumin in cardiovascular diseases. **European Journal of Internal Medicine**, v. 52, p. 8–12, jun. 2018.

ARTS, I. M. P. et al. Normal values for quantitative muscle ultrasonography in adults. **Muscle & Nerve**, v. 41, n. 1, p. 32–41, jan. 2010.

AUBREY, J. 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.

AUNE, D.; SEN, A.; VATTEN, L. J. Hypertension and the risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 44808, 7 dez. 2017.

AUST, S. 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. 1–13, 12 out. 2015.

BANNISTER, N.; BROGGIO, J. Cancer survival by stage at diagnosis for England (experimental statistics): Adults diagnosed 2012 , 2013 and 2014 and followed up to 2015. **Office of National Statistics**, p. 1–23, 2016.

BARBALHO, E. R. et al. Is skeletal muscle radiodensity able to indicate physical function impairment in older adults with gastrointestinal cancer? **Experimental Gerontology**, v. 125, out. 2019.

BAZZOCCHI, A. et al. Accuracy, Reproducibility and Repeatability of Ultrasonography in the Assessment of Abdominal Adiposity. **Academic Radiology**, v. 18, n. 9, p. 1133–1143, set. 2011.

BERGER, A. Magnetic resonance imaging. **BMJ**, v. 324, p. 35, 5 jan. 2002.

BHASKARAN, K. et al. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5-24 million UK adults. **The Lancet**, v. 384, p. 755–765, ago. 2014.

BOER, B. C. et al. Skeletal muscle mass and quality as risk factors for postoperative outcome after open colon resection for cancer. **International Journal of Colorectal Disease**, v. 31, n. 6, p. 1117–1124, 15 jun. 2016.

BOKHMAN, J. V. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. **Gynecologic Oncology**, v. 15, n. 1, p. 10–17, 1983.

BOSY-WESTPHAL, A.; MÜLLER, M. J. Identification of skeletal muscle mass depletion across age and BMI groups in health and disease—there is need for a unified definition. **International Journal of Obesity**, v. 39, n. 3, p. 379–386, 1 mar. 2015.

BRAITHWAITE, R. S. et al. Meta-analysis of Vascular and Neoplastic Events Associated with Tamoxifen. **Journal of General Internal Medicine**, v. 18, p. 937–947, 2003.

BROWN, J. C.; CESPEDES FELICIANO, E. M.; CAAN, B. J. The evolution of body composition in oncology-epidemiology, clinical trials, and the future of patient care: facts and numbers. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 9, n. 7, p. 1200–1208, dez. 2018.

BUA, E. et al. Mitochondrial DNA–Deletion Mutations Accumulate Intracellularly to Detrimental Levels in Aged Human Skeletal Muscle Fibers. **The American Journal of Human Genetics**, v. 79, n. 3, p. 469–480, set. 2006.

BULCKE, J. A. et al. Computed tomography of the human skeletal muscular system. **Neuroradiology**, v. 17, n. 3, p. 127–136, 23 mar. 1979.

BURKE, S. et al. Physical Activity and Quality of Life in Cancer Survivors: A Meta-Synthesis of Qualitative Research. **Cancers**, v. 9, n. 12, p. 1–29, 20 maio 2017.

BURKE, W. M. et al. Endometrial cancer: A review and current management strategies: Part i. **Gynecologic Oncology**, v. 134, n. 2, p. 385–392, 2014a.

BURKE, W. M. et al. Endometrial cancer: A review and current management strategies: Part II. **Gynecologic Oncology**, v. 134, n. 2, p. 393–402, 2014b.

CADE, W. T. The manifold role of the mitochondria in skeletal muscle insulin resistance. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 21, n. 4, p. 267–272, jul. 2018.

CEDERHOLM, T. et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. **Clinical Nutrition**, v. 36, n. 1, p. 49–64, fev. 2017.

CENICCOLA, G. D. et al. Current technologies in body composition assessment: advantages and disadvantages. **Nutrition**, v. 62, p. 25–31, jun. 2019.

CHAN, J. K. et al. Endometrial stromal sarcoma: a population-based analysis. **British Journal of Cancer**, v. 99, n. 8, p. 1210–1215, 23 out. 2008.

CHEMAMA, S. et al. Sarcopenia is Associated with Chemotherapy Toxicity in Patients Undergoing Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis from Colorectal Cancer. **Annals of Surgical Oncology**, v. 23, n. 12, p. 3891–3898, 28 nov. 2016.

CHOI, M. H. et al. Preoperative sarcopenia and post-operative accelerated muscle loss negatively impact survival after resection of pancreatic cancer. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 9, n. 2, p. 326–334, abr. 2018.

CHU, M. P. et al. Skeletal Muscle Radio-Density Is an Independent Predictor of Response and Outcomes in Follicular Lymphoma Treated with Chemoimmunotherapy. **PLOS ONE**, v. 10, n. 6, p. 1–11, 1 jun. 2015.

CHU, M. P. et al. Skeletal muscle density is an independent predictor of diffuse large B-cell lymphoma outcomes treated with rituximab-based chemoimmunotherapy. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 8, n. 2, p. 298–304, abr. 2017.

COHN, S. H. et al. Improved models for determination of body fat by in vivo neutron activation. **The American journal of clinical nutrition**, v. 40, n. 2, p. 255–259, 1 ago. 1984.

COIN, A. et al. Fat-free mass and fat mass reference values by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) in a 20–80 year-old Italian population. **Clinical Nutrition**, v. 27, n. 1, p. 87–94, fev. 2008.

COOK, L. S. et al. Endometrial cancer survival among U.S. black and white women by birth cohort. **Epidemiology**, v. 17, n. 4, p. 469–472, jul. 2006.

CORREA-DE-ARAUJO, R. 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, p. 1–19, 15 fev. 2017.

CRUZ-JENTOFT, A. J. 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.

CRUZ-JENTOFT, A. J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. **Age and Ageing**, v. 48, n. 1, p. 16–31, 1 jan. 2019.

CUSHEN, S. J. et al. Impact of body composition parameters on clinical outcomes in patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer treated with docetaxel. **Clinical Nutrition ESPEN**, v. 13, p. e39–e45, jun. 2016.

D'ANGELO, E.; SPAGNOLI, L. G.; PRAT, J. Comparative clinicopathologic and immunohistochemical analysis of uterine sarcomas diagnosed using the World Health Organization classification system. **Human Pathology**, v. 40, n. 11, p. 1571–1585, nov. 2009.

DAGENAIS, G. R.; TANCREDI, R. G.; ZIERLER, K. L. Free fatty acid oxidation by forearm muscle at rest, and evidence for an intramuscular lipid pool in the human forearm. **Journal of Clinical Investigation**, v. 58, n. 2, p. 421–431, 1 ago. 1976.

- DALY, L. E. et al. The impact of body composition parameters on ipilimumab toxicity and survival in patients with metastatic melanoma. **British Journal of Cancer**, v. 116, n. 3, p. 310–317, 10 jan. 2017.
- DALY, L. E. et al. Loss of skeletal muscle during systemic chemotherapy is prognostic of poor survival in patients with foregut cancer. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 9, n. 2, p. 315–325, abr. 2018.
- DALY, L. E.; PRADO, C. M.; RYAN, A. M. A window beneath the skin: how computed tomography assessment of body composition can assist in the identification of hidden wasting conditions in oncology that profoundly impact outcomes. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 77, n. 2, p. 135–151, 10 maio 2018.
- DE MOURA, R. R. et al. Meta-analysis of Brazilian genetic admixture and comparison with other Latin America countries. **American Journal of Human Biology**, v. 27, n. 5, p. 674–680, 10 set. 2015.
- DE PAULA, N. S. 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. 2018.
- DE PAULA, N. S.; RODRIGUES, C. S.; CHAVES, G. V. Comparison of the prognostic value of different skeletal muscle radiodensity parameters in endometrial cancer. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 73, n. 4, p. 524–530, 25 abr. 2019.
- DE PAULA, N. S., CHAVES, G. V. Percentiles for body composition parameters based computed tomography in endometrial cancer patients. **Nutrition**. Submetido em nov. 2019.
- DELMONICO, M. J. et al. Longitudinal study of muscle strength, quality, and adipose tissue infiltration. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 90, n. 6, p. 1579–1585, 1 dez. 2009.
- DENG, T. et al. Obesity, Inflammation, and Cancer. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, v. 11, n. 1, p. 421–449, 23 maio 2016.

- DÉRIAZ, O. et al. Skeletal muscle low attenuation area and maximal fat oxidation rate during submaximal exercise in male obese individuals. **International Journal of Obesity**, v. 25, n. 11, p. 1579–1584, 30 nov. 2001.
- DI SEBASTIANO, K. M.; MOURTZAKIS, M. A critical evaluation of body composition modalities used to assess adipose and skeletal muscle tissue in cancer. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v. 37, n. 5, p. 811–821, out. 2012.
- DOBBINS, R. L. et al. Prolonged Inhibition of Muscle Carnitine Palmitoyltransferase-1 Promotes Intramyocellular Lipid Accumulation and Insulin Resistance in Rats. **Diabetes**, v. 50, n. 1, p. 123–130, 1 jan. 2001.
- DOEPKE, M. Accounting for Fertility Decline During the Transition to Growth. **Journal of Economic Growth**, v. 9, p. 347–383, 2004.
- FEARON, K.; EVANS, W. J.; ANKER, S. D. Myopenia-a new universal term for muscle wasting. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 2, n. 1, p. 1–3, mar. 2011.
- FELIX, A. S. et al. Intrauterine devices and endometrial cancer risk: A pooled analysis of the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium. **International Journal of Cancer**, v. 136, n. 5, p. E410–E422, 1 mar. 2015.
- FIGUEIREDO, P. A. et al. The role of mitochondria in aging of skeletal muscle. **Biogerontology**, v. 9, n. 2, p. 67–84, 4 abr. 2008.
- FOLEY, R. N. et al. Kidney Function and Sarcopenia in the United States General Population: NHANES III. **American Journal of Nephrology**, v. 27, n. 3, p. 279–286, 2007.
- FUJIWARA, N. et al. Sarcopenia, intramuscular fat deposition, and visceral adiposity independently predict the outcomes of hepatocellular carcinoma. **Journal of Hepatology**, v. 63, n. 1, p. 131–140, jul. 2015.
- GALLAGHER, D. et al. Adipose tissue in muscle: a novel depot similar in size to visceral adipose tissue. **The American journal of clinical nutrition**, v. 81, n. 4, p. 903–10, 1 abr. 2005.

GATTA, G.; TRAMA, A.; CAPOCACCIA, R. Variations in Cancer Survival and Patterns of Care Across Europe: Roles of Wealth and Health-Care Organization. **JNCI Monographs**, Journal of the National Cancer Institute - Monographs. v. 2013, n. 46, p. 79–87, 1 ago. 2013.

GENTON, L. et al. Dual-energy X-ray absorptiometry and body composition: differences between devices and comparison with reference methods. **Nutrition**, v. 18, n. 1, p. 66–70, jan. 2002.

GIUNTOLI, R. L. et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy ☆. **Gynecologic Oncology**, v. 89, n. 3, p. 460–469, jun. 2003.

GLOBOCAN. **Estimated age-standardized mortality and mortality rates (World) in 2018, worldwide, females, all ages**. Disponível em: <http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2018&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=asr&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&g>. Acesso em: 13 dez. 2018.

GONZALEZ-FREIRE, M. et al. Reconsidering the Role of Mitochondria in Aging. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 70, n. 11, p. 1334–1342, nov. 2015.

GOODPASTER, B. H. et al. Subcutaneous Abdominal Fat and Thigh Muscle Composition Predict Insulin Sensitivity Independently of Visceral Fat. **Diabetes**, v. 46, n. 10, p. 1579–1585, 1 out. 1997.

GOODPASTER, B. H. 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.

GOODPASTER, B. H. Measuring body fat distribution and content in humans. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 5, n. 5, p. 481–487, set. 2002.

GOODPASTER, B. H.; THAETE, F. L.; KELLEY, D. E. Thigh adipose tissue distribution is associated with insulin resistance in obesity and in type 2 diabetes mellitus. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 71, n. 4, p. 885–892, 1 abr. 2000.

GREENLEE, H. et al. Association between Body Mass Index and Cancer Survival in a Pooled Analysis of 22 Clinical Trials. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 26, n. 1, p. 21–29, jan. 2017.

GROUP, C.; CANCER, E. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. **The Lancet Oncology**, v. 16, n. 9, p. 1061–1070, set. 2015.

GUGLIELMI, G. et al. The role of DXA in sarcopenia. **Aging Clinical and Experimental Research**, v. 28, n. 6, p. 1047–1060, 2 dez. 2016.

GUMUCIO, J. P. et al. Reduced mitochondrial lipid oxidation leads to fat accumulation in myosteatosis. **The FASEB Journal**, v. 33, p. 1–19, 2 abr. 2019.

HAYASHI, N. et al. Low skeletal muscle density is associated with poor survival in patients who receive chemotherapy for metastatic gastric cancer. **Oncology Reports**, v. 35, n. 3, p. 1727–1731, mar. 2016.

HEILBRONN, L.; SMITH, S. R.; RAVUSSIN, E. 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, 13 dez. 2004.

HEO, J. W. et al. Effects of exercise on obesity-induced mitochondrial dysfunction in skeletal muscle. **Korean Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 21, n. 6, p. 567–577, 2017.

HERNANDEZ, A. V. et al. Insulin resistance and endometrial cancer risk: A systematic review and meta-analysis. **European Journal of Cancer**, v. 51, n. 18, p. 2747–2758, dez. 2015.

HEYMSFIELD, S. B. et al. Human body composition: advances in models and methods. **Annual review of nutrition**, v. 17, n. 1, p. 527–558, jul. 1997.

HEYMSFIELD, S. B. et al. Scaling of human body composition to stature: new insights into body mass index. **The American journal of clinical nutrition**, v. 86, n. 1, p. 82–91, 1 jul. 2007.

HEYMSFIELD, S. B. et al. Assessing skeletal muscle mass: Historical overview and state of the art. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 5, n. 1, p. 9–18, 2014.

HEYMSFIELD, S. B. et al. Multi-component molecular-level body composition reference methods: evolving concepts and future directions. **Obesity Reviews**, v. 16, n. 4, p. 282–294, abr. 2015.

HEYWARD, V. H. Evaluation of Body Composition. **Sports Medicine**, v. 22, n. 3, p. 146–156, set. 1996.

HOPKINS, J. J. et al. Barriers to the Interpretation of Body Composition in Colorectal Cancer: A Review of the Methodological Inconsistency and Complexity of the CT-Defined Body Habitus. **Annals of Surgical Oncology**, v. 25, n. 5, p. 1381–1394, 27 maio 2018.

HOPKINS, J. J.; SAWYER, M. B. Interactions of lean soft-tissue and chemotherapy toxicities in patients receiving anti-cancer treatments. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 82, n. 1, p. 1–29, 6 jul. 2018.

IDOATE, F. et al. Noncoronary Vascular Calcification, Bone Mineral Density, and Muscle Mass in Institutionalized Frail Nonagenarians. **Rejuvenation Research**, v. 20, n. 4, p. 298–308, ago. 2017.

INCA (Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva). Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2017. 128 p. Disponível em: <ISBN 978-85-7318-362-7>

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). Weight Control and Physical Activity. **IARC Handbooks of Cancer Prevention/ World Health Organization, International Agency for Research on Cancer**, v. 6, p. 1–315, 2002.

IRVING, B. A. et al. NIH ImageJ and Slice-O-Matic Computed Tomography Imaging Software to Quantify Soft Tissue*. **Obesity**, v. 15, n. 2, p. 370–376, fev. 2007.

- JANA, B. A. et al. Cytosolic lipid excess-induced mitochondrial dysfunction is the cause or effect of high fat diet-induced skeletal muscle insulin resistance: a molecular insight. **Molecular Biology Reports**, v. 46, n. 1, p. 957–963, 8 fev. 2019.
- JANSSEN, I. et al. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18–88 yr. **Journal of Applied Physiology**, v. 89, n. 1, p. 81–88, 1 jul. 2000.
- JENABI, E.; POOROLAJAL, J. The effect of body mass index on endometrial cancer: a meta-analysis. **Public Health**, v. 129, n. 7, p. 872–880, jul. 2015.
- JENSEN, K. E. et al. Social inequality and incidence of and survival from cancer of the female genital organs in a population-based study in Denmark, 1994–2003. **European Journal of Cancer**, v. 44, n. 14, p. 2003–2017, set. 2008.
- JIANG, X. et al. Clinical significance of plasma anti-TOPO48 autoantibody and blood survivin-expressing circulating cancer cells in patients with early stage endometrial carcinoma. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 299, n. 1, p. 229–237, 19 jan. 2019.
- JORDAN, S. J. et al. Breastfeeding and Endometrial Cancer Risk. **Obstetrics & Gynecology**, v. 129, n. 6, p. 1059–1067, jun. 2017.
- KAAKS, R.; LUKANOVA, A.; KURZER, M. S. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. **Cancer epidemiology, biomarkers & prevention**, v. 11, p. 1531–1543, dez. 2002.
- KAZEMI-BAJESTANI, S. M. R.; MAZURAK, V. C.; BARACOS, V. 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.
- KELLEY, D. E. et al. Effects of insulin on skeletal muscle glucose storage, oxidation, and glycolysis in humans. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 258, n. 6, p. E923–E929, 1 jun. 1990.
- KELLEY, D. E. et al. Interaction between glucose and free fatty acid metabolism in human skeletal muscle. **Journal of Clinical Investigation**, v. 92, n. 1, p. 91–98, 1 jul. 1993.

- KELLEY, D. E.; GOODPASTER, B. H. Skeletal Muscle Triglyceride: An aspect of regional adiposity and insulin resistance. **Diabetes Care**, v. 24, n. 5, p. 933–941, 1 maio 2001.
- KELLEY, D. E.; MANDARINO, L. J. Fuel selection in human skeletal muscle in insulin resistance: a reexamination. **Diabetes**, v. 49, n. 5, p. 677–683, 1 maio 2000.
- KELLEY, D. E.; SLASKY, B. S.; JANOSKY, J. Skeletal muscle density: effects of obesity and non-insulin-dependent diabetes mellitus. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 54, n. 3, p. 509–515, 1 set. 1991.
- KERR, J.; ANDERSON, C.; LIPPMAN, S. M. Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer: an update and emerging new evidence. **The Lancet Oncology**, v. 18, n. 8, p. e457–e471, 2017.
- KIEFER, L. S. et al. Assessment of the degree of abdominal myosteatosis by magnetic resonance imaging in subjects with diabetes, prediabetes and healthy controls from the general population. **European Journal of Radiology**, v. 105, p. 261–268, ago. 2018.
- KIM, J.-Y. et al. Lipid oxidation is reduced in obese human skeletal muscle. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 279, n. 5, p. E1039–E1044, 1 nov. 2000.
- KOVES, T. R. et al. Mitochondrial Overload and Incomplete Fatty Acid Oxidation Contribute to Skeletal Muscle Insulin Resistance. **Cell Metabolism**, v. 7, n. 1, p. 45–56, jan. 2008.
- KREBS, M.; RODEN, M. Nutrient-Induced Insulin Resistance in Human Skeletal Muscle. **Current Medicinal Chemistry**, v. 11, n. 7, p. 901–908, 1 abr. 2004.
- KÜHLBRANDT, W. et al. Conversão de energia: mitocôndrias e cloroplastos. In: ALBERTS, B. et al. **Biologia molecular da célula** [recurso eletrônico]. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. p. 753-812.
- KUROKI, L. M. et al. Pre-operative Assessment of Muscle Mass to Predict Surgical Complications and Prognosis in Patients With Endometrial Cancer. **Annals of Surgical Oncology**, v. 22, n. 3, p. 972–979, 5 mar. 2015.

- LARSON-MEYER, D. E. et al. Muscle-associated Triglyceride Measured by Computed Tomography and Magnetic Resonance Spectroscopy*. **Obesity**, v. 14, n. 1, p. 73–87, jan. 2006.
- LAUBY-SECRETAN, B. 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 ago. 2016.
- LEE, C.-H. et al. The Clinicopathologic Features of YWHAE-FAM22 Endometrial Stromal Sarcomas. **The American Journal of Surgical Pathology**, v. 36, n. 5, p. 641–653, maio 2012.
- LEE, D. H. et al. Predicted lean body mass, fat mass, and all cause and cause specific mortality in men: prospective US cohort study. **BMJ**, v. 362, p. 1–10, 3 jul. 2018.
- LEE, D. H.; GIOVANNUCCI, E. L. The Obesity Paradox in Cancer: Epidemiologic Insights and Perspectives. **Current Nutrition Reports**, v. 8, n. 3, p. 175–181, 25 set. 2019.
- LEE, J. et al. Muscle radiodensity loss during cancer therapy is predictive for poor survival in advanced endometrial cancer. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 10, n. 4, p. 814–826, 15 ago. 2019.
- LEE, S. et al. Exercise without weight loss is an effective strategy for obesity reduction in obese individuals with and without Type 2 diabetes. **Journal of Applied Physiology**, v. 99, n. 3, p. 1220–1225, set. 2005.
- LIAO, C. et al. Is diabetes mellitus associated with increased incidence and disease-specific mortality in endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis of cohort studies. **Gynecologic Oncology**, v. 135, n. 1, p. 163–171, out. 2014.
- LIU, R. et al. Impaired Mitochondrial Dynamics and Bioenergetics in Diabetic Skeletal Muscle. **PLoS ONE**, v. 9, n. 3, p. 1–8, 21 mar. 2014.
- LORTET-TIEULENT, J. et al. International Patterns and Trends in Endometrial Cancer Incidence, 1978–2013. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 110, n. 4, p. 354–361, 1 abr. 2018.

MACHANN, J. et al. Lipid content in the musculature of the lower leg assessed by fat selective MRI: Intra- and interindividual differences and correlation with anthropometric and metabolic data. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, v. 17, n. 3, p. 350–357, mar. 2003.

MACHANN, J. et al. Diagnostic imaging in obesity. **Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 27, n. 2, p. 261–277, 2013.

MADSEN et al. Influence of orthopaedic metal and high-density detection on body composition as assessed by dual-energy X-ray absorptiometry. **Clinical Physiology**, v. 19, n. 3, p. 238–245, jun. 1999.

MALIETZIS, G. et al. The Emerging Role of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Determining Colorectal Cancer Treatment Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Annals of Surgical Oncology**, v. 21, n. 12, p. 3938–3946, 28 nov. 2014.

MALIETZIS, G. et al. Low Muscularity and Myosteatosis 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, fev. 2016.

MANINI, T. M. 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, 1 fev. 2007.

MARGADANT, C. C. et al. Lower muscle density is associated with major postoperative complications in older patients after surgery for colorectal cancer. **European Journal of Surgical Oncology (EJSO)**, v. 42, n. 11, p. 1654–1659, nov. 2016.

MARTIN, L. 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 abr. 2013.

MATTSSON, S.; THOMAS, B. J. Development of methods for body composition studies. **Physics in Medicine and Biology**, v. 51, n. 13, p. R203–R228, 7 jul. 2006.

MBATANI, N.; OLAWAIYE, A. B.; PRAT, J. Uterine sarcomas. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 143, p. 51–58, out. 2018.

- MCCULLOUGH, M. L. et al. Body Mass and Endometrial Cancer Risk by Hormone Replacement Therapy and Cancer Subtype. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 17, n. 1, p. 73–79, 9 jan. 2008.
- MCSORLEY, S. T. et al. The relationship between tumour stage, systemic inflammation, body composition and survival in patients with colorectal cancer. **Clinical Nutrition**, v. 37, n. 4, p. 1279–1285, ago. 2018.
- MILJKOVIC, I. et al. Greater Adipose Tissue Infiltration in Skeletal Muscle among Older Men of African Ancestry. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 94, n. 8, p. 2735–2742, 1 ago. 2009.
- MILJKOVIC, I.; ZMUDA, J. M. Epidemiology of myosteatorsis. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 13, n. 3, p. 260–264, maio 2010.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). **Taxas de mortalidade por câncer de CORPO DO UTERO, brutas e ajustadas por idade, pelas populações mundial e brasileira de 1991, por 100.000 mulheres, no Brasil, no ano de 2015**. Disponível em: <<https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo05/consultar.xhtml#panelResultado>>. Acesso em: 13 dez. 2018.
- MITCHELL, H. H. ET AL. The chemical composition of the adult human body and its bearing on the biochemistry of growth. **J. Biol. Chem**, v. 158, p. 625–637, 1945.
- MITSIOPOULOS, N. 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, jul. 1998.
- MONTANO-LOZA, A. J. et al. Severe muscle depletion predicts postoperative length of stay but is not associated with survival after liver transplantation. **Liver Transplantation**, v. 20, n. 6, p. 640–648, jun. 2014.
- MOORE, K.; BREWER, M. A. Endometrial Cancer: Is This a New Disease? **American Society of Clinical Oncology Educational Book**, v. 37, p. 435–442, 2017.
- MORLEY, J. E. et al. Frailty, sarcopenia and diabetes. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 15, n. 12, p. 853–9, dez. 2014.

MOURTZAKIS, M. 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, out. 2008.

MOURTZAKIS, M.; WISCHMEYER, P. Bedside ultrasound measurement of skeletal muscle. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 17, n. 5, p. 389–395, set. 2014.

MUINELO-ROMAY, L.; CASAS-ARZAMENA, C.; ABAL, M. Liquid Biopsy in Endometrial Cancer: New Opportunities for Personalized Oncology. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, p. 1–12, 7 ago. 2018.

MÜLLER, M. J. et al. Application of standards and models in body composition analysis. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 75, n. 02, p. 181–187, 6 maio 2016.

MUOIO, D. M.; NEWGARD, C. B. Obesity-Related Derangements in Metabolic Regulation. **Annual Review of Biochemistry**, v. 75, n. 1, p. 367–401, jun. 2006.

MUOIO, D. M.; NEWGARD, C. B. Molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and β -cell failure in type 2 diabetes. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 9, n. 3, p. 193–205, mar. 2008.

MURALI, R.; SOSLOW, R. A.; WEIGELT, B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. **The Lancet Oncology**, v. 15, n. 7, p. e268–e278, jun. 2014.

MURPHY, R. A. et al. Nutritional intervention with fish oil provides a benefit over standard of care for weight and skeletal muscle mass in patients with nonsmall cell lung cancer receiving chemotherapy. **Cancer**, v. 117, n. 8, p. 1775–1782, 15 abr. 2011a.

MURPHY, R. A. et al. Influence of eicosapentaenoic acid supplementation on lean body mass in cancer cachexia. **British Journal of Cancer**, v. 105, n. 10, p. 1469–1473, 4 nov. 2011b.

NEVADUNSKY, N. S. et al. Obesity and Age at Diagnosis of Endometrial Cancer. **Obstetrics & Gynecology**, v. 124, n. 2, PART 1, p. 300–306, ago. 2014.

NEWMAN, A. B. et al. Strength and muscle quality in a well-functioning cohort of older adults: the Health, Aging and Body Composition Study. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 51, n. 3, p. 323–330, mar. 2003.

OKORODUDU, D. O. et al. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Obesity**, v. 34, n. 5, p. 791–799, 2 maio 2010.

OKUMURA, S. 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, 11 abr. 2017.

OLIVA, E. Cellular Mesenchymal Tumors of the Uterus. **International Journal of Gynecological Pathology**, v. 33, n. 4, p. 374–384, jul. 2014.

ONSTAD, M. A.; SCHMANDT, R. E.; LU, K. H. Addressing the Role of Obesity in Endometrial Cancer Risk, Prevention, and Treatment. **Journal of Clinical Oncology**, v. 34, n. 35, p. 4225–4230, 10 dez. 2016.

ONU (Organização das Nações Unidas). Assembleia Mundial sobre envelhecimento: resolução 39/125. Viena: Organização das Nações Unidas; 1992.

PECORELLI, S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 105, n. 2, p. 103–104, maio 2009.

PEDERSEN, B. K.; FEBBRAIO, M. A. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 8, n. 8, p. 457–465, 3 ago. 2012.

PITTENGER, M. F. Multilineage Potential of Adult Human Mesenchymal Stem Cells. **Science**, v. 284, p. 143–147, 2 abr. 1999.

POLTRONIERI, T. S.; CHAVES, G. V. **Qualidade do músculo esquelético avaliada por tomografia computadorizada: revisão integrativa das perspectivas metodológicas e evolução conceitual**. 2019. 36 f. Trabalho de conclusão de residência (Especialização em Oncologia) - Programa de residência multiprofissional em oncologia, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), Rio de Janeiro, 2019.

PRADO, C. M. 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, 2008.

PRADO, C. M. et al. Sarcopenia and cachexia in the era of obesity: clinical and nutritional impact. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 75, n. 2, p. 188–198, 8 maio 2016.

PRADO, C. M. M. 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 abr. 2009.

PRADO, C. M. M. et al. Sarcopenic obesity: A Critical appraisal of the current evidence. **Clinical Nutrition**, v. 31, n. 5, p. 583–601, out. 2012.

PRADO, C. M. M.; HEYMSFIELD, S. B. Lean Tissue Imaging. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 38, n. 8, p. 940–953, 19 nov. 2014.

RANGWALA, S. M.; LAZAR, M. A. T <sc>RANSCRIPTIONAL</sc> C <sc>ONTROL OF</sc> A <sc>DIPOGENESIS</sc>. **Annual Review of Nutrition**, v. 20, n. 1, p. 535–559, jul. 2000.

REISINGER, K. W. et al. Functional compromise reflected by sarcopenia, frailty, and nutritional depletion predicts adverse postoperative outcome after colorectal cancer surgery. **Annals of surgery**, v. 261, n. 2, p. 345–52, fev. 2015.

RENEHAN, A. G.; ZWAHLEN, M.; EGGER, M. Adiposity and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology. **Nature Reviews Cancer**, v. 15, n. 8, p. 484–498, 24 ago. 2015.

RODRIGUES, C. S.; CHAVES, G. 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, 8 fev. 2018.

ROTHMAN, K. J. BMI-related errors in the measurement of obesity. **International Journal of Obesity**, v. 32, n. S3, p. S56–S59, 11 ago. 2008.

ROUBENOFF, R. et al. Use of dual-energy x-ray absorptiometry in body-composition studies: not yet a “gold standard”. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 58, n. 5, p. 589–591, 1 nov. 1993.

RUTTEN, I. J. G. et al. The influence of sarcopenia on survival and surgical complications in ovarian cancer patients undergoing primary debulking surgery. **European Journal of Surgical Oncology**, v. 43, n. 4, p. 717–724, abr. 2017.

RYAN, A. M. et al. Cancer-associated malnutrition, cachexia and sarcopenia: the skeleton in the hospital closet 40 years later. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 75, n. 2, p. 199–211, 20 maio 2016.

RYAN, A. S.; NICKLAS, B. J.; BERMAN, D. M. Racial Differences in Insulin Resistance and Mid-Thigh Fat Deposition in Postmenopausal Women. **Obesity Research**, v. 10, n. 5, p. 336–344, maio 2002.

SABEL, M. S. et al. Analytic morphometric assessment of patients undergoing colectomy for colon cancer. **Journal of Surgical Oncology**, v. 108, n. 3, p. 169–175, set. 2013.

SANDERSON, P. A. et al. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. **Human Reproduction Update**, v. 23, n. 2, p. 232–254, 4 dez. 2016.

SBD (Sociedade Brasileira de Diabetes). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016). p. 1–348, 2016.

SCAFOGLIERI, A. et al. Assessment of regional adipose tissue depots: A DXA and CT comparison in cadavers of elderly persons. **Experimental Gerontology**, v. 48, n. 9, p. 985–991, set. 2013.

SCHMID, D. et al. A systematic review and meta-analysis of physical activity and endometrial cancer risk. **European Journal of Epidemiology**, v. 30, n. 5, p. 397–412, 24 maio 2015.

SCHUTZ, Y.; KYLE, U.; PICHARD, C. Fat-free mass index and fat mass index percentiles in Caucasians aged 18–98 y. **International Journal of Obesity**, v. 26, n. 7, p. 953–960, 25 jul. 2002.

SHACHAR, S. S. 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, abr. 2016.

SHACHAR, S. S. 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.

SHAFIEE, G. et al. Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta- analysis of general population studies. **Journal of Diabetes & Metabolic Disorders**, v. 16, n. 21, p. 1–10, 16 dez. 2017.

SHEN, W. et al. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. **Journal of Applied Physiology**, v. 97, n. 6, p. 2333–2338, dez. 2004.

SHINKO, D. et al. Cancer-Related Systemic Inflammation: The Challenges and Therapeutic Opportunities for Personalized Medicine. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 102, n. 4, p. 599–610, out. 2017.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2016. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 66, n. 1, p. 7–30, jan. 2016.

SIERVO, M. et al. Ageing, adiposity indexes and low muscle mass in a clinical sample of overweight and obese women. **Obesity Research & Clinical Practice**, v. 6, n. 1, p. e63–e70, jan. 2012.

SILVERBERG, S. G. ET AL. Tumours of the Uterine Corpus. **WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs.**, p. 217–257, 2014.

SINANAN, A. C. M.; BUXTON, P. G.; LEWIS, M. P. Muscling in on stem cells. **Biology of the Cell**, v. 98, n. 4, p. 203–214, 2006.

SJØBLOM, B. et al. Skeletal muscle radiodensity is prognostic for survival in patients with advanced non-small cell lung cancer. **Clinical Nutrition**, v. 35, n. 6, p. 1386–1393, dez. 2016.

SMITH-RYAN, A. E. et al. Reproducibility and Validity of A-Mode Ultrasound for Body Composition Measurement and Classification in Overweight and Obese Men and Women. **PLoS ONE**, v. 9, n. 3, p. 1–8, 11 mar. 2014.

SPARKS, L. M. et al. A High-Fat Diet Coordinately Downregulates Genes Required for Mitochondrial Oxidative Phosphorylation in Skeletal Muscle. **Diabetes**, v. 54, n. 7, p. 1926–1933, 1 jul. 2005.

STENE, G. B. et al. Changes in skeletal muscle mass during palliative chemotherapy in patients with advanced lung cancer. **Acta Oncologica**, v. 54, n. 3, p. 340–348, 16 mar. 2015.

SUAREZ-KURTZ, G. et al. Pharmacogenomic Diversity among Brazilians: Influence of Ancestry, Self-Reported Color, and Geographical Origin. **Frontiers in Pharmacology**, v. 3, p. 1–7, 2012.

TAAFFE, D. R. et al. Alterations in Muscle Attenuation following Detraining and Retraining in Resistance-Trained Older Adults. **Gerontology**, v. 55, n. 2, p. 217–223, fev. 2009.

TANG, Y. et al. Metformin Use Is Associated with Reduced Incidence and Improved Survival of Endometrial Cancer: A Meta-Analysis. **BioMed Research International**, v. 2017, p. 1–9, 2017.

TANNER, E. J. et al. High grade undifferentiated uterine sarcoma: Surgery, treatment, and survival outcomes. **Gynecologic Oncology**, v. 127, n. 1, p. 27–31, out. 2012.

TISDALE, M. J. Catabolic mediators of cancer cachexia. **Current Opinion in Supportive and Palliative Care**, v. 2, n. 4, p. 256–261, dez. 2008.

TORRE, L. A. et al. Global Cancer in Women: Burden and Trends. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 26, n. 4, p. 444–457, abr. 2017.

TSAI, S. Importance of Lean Body Mass in the Oncologic Patient. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 27, n. 5, p. 593–598, 16 out. 2012.

VAN BLARIGAN, E. L.; MEYERHARDT, J. A. Role of Physical Activity and Diet After Colorectal Cancer Diagnosis. **Journal of Clinical Oncology**, v. 33, n. 16, p. 1825–1834, 2015.

VAN DE BOOL, C. et al. Muscle Quality is More Impaired in Sarcopenic Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 17, n. 5, p. 415–420, 1 maio 2016.

VAN DER WERF, A. et al. Percentiles for skeletal muscle index, area and radiation attenuation based on computed tomography imaging in a healthy Caucasian population. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 72, n. 2, p. 288–296, 15 fev. 2018.

VAN DIJK, D. P. J. et al. Low skeletal muscle radiation attenuation and visceral adiposity are associated with overall survival and surgical site infections in patients with pancreatic cancer. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 8, n. 2, p. 317–326, abr. 2017.

VAN RIJSSEN, L. B. et al. Skeletal Muscle Quality is Associated with Worse Survival After Pancreatoduodenectomy for Periampullary, Nonpancreatic Cancer. **Annals of Surgical Oncology**, v. 24, n. 1, p. 272–280, 8 jan. 2017.

VANDERVEEN, B. N.; FIX, D. K.; CARSON, J. A. Disrupted Skeletal Muscle Mitochondrial Dynamics, Mitophagy, and Biogenesis during Cancer Cachexia: A Role for Inflammation. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2017, p. 1–13, 2017.

VELLAS, B. et al. Implications of ICD-10 for Sarcopenia Clinical Practice and Clinical Trials: Report by the International Conference on Frailty and Sarcopenia Research Task Force. **The Journal of frailty & aging**, v. 7, n. 1, p. 2–9, 2018.

VERSTEEG, K. S. et al. Higher Muscle Strength Is Associated with Prolonged Survival in Older Patients with Advanced Cancer. **The oncologist**, v. 23, n. 5, p. 580–585, maio 2018.

VON HAEHLING, S. The wasting continuum in heart failure: from sarcopenia to cachexia. **The Proceedings of the Nutrition Society**, v. 74, n. 4, p. 367–77, 12 nov. 2015.

VOSS, M. A. et al. Should grade 3 endometrioid endometrial carcinoma be considered a type 2 cancer—A clinical and pathological evaluation. **Gynecologic Oncology**, v. 124, n. 1, p. 15–20, jan. 2012.

WANG, C. et al. Oxidative stress response elicited by mitochondrial dysfunction: Implication in the pathophysiology of aging. **Experimental Biology and Medicine**, v. 238, n. 5, p. 450–460, maio 2013.

WANG, X.; LIU, W.; XIE, X. Energy imbalance and cancer: Cause or consequence? **IUBMB life**, v. 69, n. 10, p. 776–784, out. 2017.

WANG, Z. M.; PIERSON, R. N.; HEYMSFIELD, S. B. The five-level model: a new approach to organizing body-composition research. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 56, n. 1, p. 19–28, 1 jul. 1992.

WEST, M. A. et al. The effects of neoadjuvant chemoradiotherapy on physical fitness and morbidity in rectal cancer surgery patients. **European Journal of Surgical Oncology**, v. 40, n. 11, p. 1421–1428, 2014.

WEST, M. A. et al. Myosteatosis is associated with poor physical fitness in patients undergoing hepatopancreatobiliary surgery. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 10, n. 4, p. 860–871, 21 ago. 2019.

WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. **World Health Organization technical report series**, v. 894, p. i–xii, 1–253, 2000.

WHO. **Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs** **World Health Organization classification of tumours**. Lyon - France: [s.n.]. Disponível em: <<https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Iarc-Classification-Of-Tumours/Pathology-And-Genetics-Of-Tumours-Of-The-Breast-And-Female-Genital-Organs-2003>>.

WOODROW, G. Body composition analysis techniques in the aged adult: indications and limitations. **Current opinion in clinical nutrition and metabolic care**, v. 12, n. 1, p. 8–14, jan. 2009.

WORLD CANCER REPORT. **World Cancer Report 2014**. Lyon - France: [s.n.].

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) LIBRARY CATALOGUING. **Global Status Report on noncommunicable diseases 2014**, 2014.

WRONSKA, A.; KMIEC, Z. Structural and biochemical characteristics of various white adipose tissue depots. **Acta Physiologica**, v. 205, n. 2, p. 194–208, jun. 2012.

- WU, I.-C. et al. Epidemiology of sarcopenia among community-dwelling older adults in Taiwan: A pooled analysis for a broader adoption of sarcopenia assessments. **Geriatrics & Gerontology International**, v. 14, n. SUPPL.1, p. 52–60, fev. 2014.
- WU, Q.-J. et al. Parity and endometrial cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies. **Scientific Reports**, v. 5, n. 1, p. 1–17, 16 nov. 2015.
- XIAO, J. et al. Associations of pre-existing co-morbidities with skeletal muscle mass and radiodensity in patients with non-metastatic colorectal cancer. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 9, n. 4, p. 654–663, ago. 2018.
- XIAO, J. et al. The association of medical and demographic characteristics with sarcopenia and low muscle radiodensity in patients with nonmetastatic colorectal cancer. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 109, n. 3, p. 615–625, 1 mar. 2019.
- XIAO, Z. et al. Sex- and age-specific percentiles of body composition indices for Chinese adults using dual-energy X-ray absorptiometry. **European Journal of Nutrition**, v. 56, n. 7, p. 2393–2406, 29 out. 2017.
- ZHANG, G. et al. Incidence and risk factor analysis for sarcopenia in patients with cancer. **Oncology letters**, v. 11, n. 2, p. 1230–1234, fev. 2016.
- ZHOU, Q. et al. Coffee consumption and risk of endometrial cancer: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. **Scientific Reports**, v. 5, n. 1, p. 1–12, 25 out. 2015.
- ZHU, Y. et al. Prognostic value of systemic inflammatory markers in ovarian Cancer: A PRISMA-compliant meta-analysis and systematic review. **BMC Cancer**, v. 18, n. 1, p. 1–10, 2018.

ANEXO 1

Journal of Parenteral and Enteral Nutrition

Percentiles for body composition parameters based on computed tomography in endometrial cancer patients.

Journal:	<i>Journal of Parenteral and Enteral Nutrition</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Original Communication
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	de Paula, Nathalia; Instituto Nacional de Câncer Chaves, Gabriela; Instituto Nacional de Câncer, Nutrition and Dietetics Department
Keywords:	gynecologic cancer, Body composition < Research and Diseases, computed tomography, myosteatosi, skeletal muscle radiodensity
Abstract:	<p>Purpose: Our aim was to provide the percentiles of distribution of body composition parameters according to the age range and body mass index (BMI) stratum, as well as to identify the contribution of age and BMI in the variation of the different parameters of body composition in a population of patients with endometrial cancer. Methods: We enrolled 545 patients who had pre-treatment computed tomography (CT) images, which were used to assess total skeletal muscle (SM), low and high-radiodensity SM and visceral, subcutaneous and intramuscular adipose tissue, and average muscle radiation attenuation (AMA). All parameters were normalized by the square of the stature. The fat-free mass (FFM) and fat mass (FM) were estimated from pre-established regression equations. The parameters were presented on average and at the 5, 10, 25, 50, 75, 90 and 95 distribution percentiles, the correlation of these with age and BMI was tested, and then a multiple linear regression analysis was performed. The p values ≤ 0.05 were accepted as statistically significant. Results: All body composition parameters correlated significantly with age and BMI, except for the subcutaneous adipose tissue index. The BMI presented the greatest explanatory power for FM index, total SM index and low-radiodensity SM index; while age explained better high-radiodensity SM index and AMA. Conclusion: The values presented in the study can contribute to the interpretation of the data originated from CT and can be used to categorize the individuals in different phenotypes of body composition.</p>

SCHOLARONE™
Manuscripts

ANEXO 2



Nathalia silva <nathsilva.paula@gmail.com>

Journal of Parenteral and Enteral Nutrition Manuscript ID - JPEN-2019-07-216

1 mensagem

Carolyn deCourt <onbehalf@manuscriptcentral.com>
Responder a: jpen@nutritioncare.org
Para: gabrielavc@gmail.com
Cc: nathsilva.paula@gmail.com, gabrielavc@gmail.com

10 de julho de 2019 08:20

10-Jul-2019

Dear Dr. Chaves:

Your manuscript entitled "Percentiles for body composition parameters based on computed tomography in endometrial cancer patients." has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in the Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.

Your manuscript ID is JPEN-2019-07-216.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to ScholarOne Manuscripts at <https://mc.manuscriptcentral.com/jpen> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <https://mc.manuscriptcentral.com/jpen>.

Thank you for submitting your manuscript to the Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.

Sincerely,
Journal of Parenteral and Enteral Nutrition Editorial Office

ANEXO 3

Elsevier Editorial System(tm) for Nutrition
or its open access mirror

Manuscript Draft

Manuscript Number: NUT-D-19-01057

Title: Percentiles for body composition parameters based on computed tomography in endometrial cancer patients

Article Type: Original Investigation

Keywords: gynecologic cancer; myosteatorsis; skeletal muscle radiodensity; body mass index; adiposity; aging.

Corresponding Author: Professor Gabriela Villação Chaves, Ph.D

Corresponding Author's Institution: Brazilian National Cancer Institute

First Author: Nathália S de Paula, Masters student

Order of Authors: Nathália S de Paula, Masters student; Gabriela Villação Chaves, Ph.D

Abstract: Objective: Our aim was to provide the percentiles of distribution of body composition parameters according to the age range and body mass index (BMI) stratum, as well as to identify the contribution of age and BMI in the variation of the different parameters of body composition in a population of patients with endometrial cancer. Methods: We enrolled 545 patients who had pre-treatment computed tomography (CT) images, which were used to assess total skeletal muscle (SM), low and high-radiodensity SM and visceral, subcutaneous and intramuscular adipose tissue, and mean skeletal muscle radiodensity (SMD). All parameters were normalized by the square of the stature. The fat-free mass (FFM) and fat mass (FM) were estimated from pre-established regression equations. The parameters were presented on average and at the 5th, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th and 95th distribution percentiles, the correlation of these with age and BMI was tested, and then a multiple linear regression analysis was performed. The p values ≤ 0.05 were accepted as statistically significant. Results: All body composition parameters correlated significantly with age and BMI, except for the subcutaneous adipose tissue index. The BMI presented the greatest explanatory power for FM index, total SM index and low-radiodensity SM index; while age explained better high-radiodensity SM index and mean SMD. Conclusion: The values presented in the study can contribute to the interpretation of the data originated from CT and can be used to categorize the individuals in different phenotypes of body composition.

ANEXO 4



Nathalia silva <nathsilva.paula@gmail.com>

Fwd: Submission Confirmation

1 mensagem

Gabriela Villaça <gabrielavc@gmail.com>
Para: Nathalia silva <nathsilva.paula@gmail.com>

18 de novembro de 2019 13:08

----- Forwarded message -----

De: <eesserver@eesmail.elsevier.com>

Date: qua., 13 de nov. de 2019 às 19:49

Subject: Submission Confirmation

To: <gabrielavc@gmail.com>

*** Automated email sent by the system ***

Dear Professor Chaves,

Thank you for sending your paper Percentiles for body composition parameters based on computed tomography in endometrial cancer patients for consideration in Nutrition.

We agree to consider this manuscript, with the understanding that the article and any figures or tables associated with the article have not been published elsewhere and will not be submitted elsewhere during the period of review by this journal. Your paper will be sent for peer review. You can be sure that every effort will be made to expedite the review process and to notify you of the Journal's decision as soon as possible.

You may check on the progress of your paper by logging on to the Elsevier Editorial System as an author. The URL is <https://ees.elsevier.com/nut/>.

Your username is: gabrielavc@gmail.com

If you need to retrieve password details please go to: http://ees.elsevier.com/nut/automail_query.asp

Your manuscript will be given a reference number once an Editor has been assigned.

Thank you for submitting your work to this journal.

Yours sincerely,

Elsevier Editorial System
Nutrition