

Ministério da Saúde



Coordenação de ensino
Residência Multiprofissional em Oncologia

AMANDA PEREIRA MOTA

**UM NOVO OLHAR SOBRE COMPOSIÇÃO CORPORAL EM MULHERES
COM CÂNCER GINECOLÓGICO – EXPLORAÇÃO DE POSSÍVEIS
FENÓTIPOS**

Rio de Janeiro

2018

AMANDA PEREIRA MOTA

Trabalho de Conclusão de Residência
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer José Alencar Gomes da Silva
como requisito parcial para a conclusão
da Residência Multiprofissional em
Oncologia

Orientadora: Prof^a Dr^a Gabriela Villaça Chaves

Rio de Janeiro
2018

AMANDA PEREIRA MOTA

Dedico este trabalho a minha família que muito me apoiou e me incentivou a trilhar esse caminho.

AGRADECIMENTOS

A Deus pelas bênçãos constantes em minha vida e por ter me dado saúde, sabedoria e força para superar às dificuldades. Aos meus pais e irmã, pelo amor incondicional e que, com muito carinho e apoio, não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa da minha vida.

À minha orientadora, Prof^ª. Dr^ª. Gabriela Villaça Chaves, pela orientação, paciência, confiança, por acreditado na minha capacidade profissional e científica.

Ao Grupo de Pesquisa em Nutrição em Oncologia, pelo acolhimento e oportunidade de participar da pesquisa. A Nathália Silva de Paula, responsável pela pesquisa a qual este trabalho está inserido, pela força, paciência e incentivo a todo momento.

Aos meus colegas da nutrição, por compartilharmos os momentos de alegrias e de tristezas que essa trajetória proporcionou. Aos meus amigos que conquistei ao longo desse tempo, vocês foram verdadeiros presentes que a vida me deu. Ao meu amor, que de forma especial e carinhosa me deu força e coragem, me apoiando em todos os momentos.

“Só sabemos com exatidão quando sabemos pouco; à medida que vamos adquirindo conhecimentos, instala-se a dúvida” (Johann Goethe)

RESUMO

Introdução: A obesidade, a sarcopenia e, mais recentemente, as alterações na qualidade do músculo esquelético (ME) - tais como o acúmulo de gordura no músculo, têm sido associados a piores desfechos clínicos em pacientes com câncer. Uma vez que é possível coexistirem diferentes fenótipos relacionados à quantidade e a qualidade da ME, faz-se necessária sua exploração. **Objetivo:** Descrever os diferentes fenótipos possíveis de composição corporal e ME e relacionar com as características clínicas e sócio-demográficas de mulheres com câncer de endométrio. **Materiais e métodos:** Foram incluídas pacientes com diagnóstico de câncer de endométrio, matriculadas entre 2008 e 2015 que possuíam tomografia computadorizada (TC) pré tratamento neoplásico. Foram coletados dados sociodemográficos, informações clínicas e antropométricas. O índice de musculatura esquelética (IME, cm^2/m^2), obtido pelo corte da terceira vértebra lombar, foi utilizado para avaliação quantitativa do ME. A qualidade do ME foi definida utilizando o intervalo de -29 a +29 HU para demarcação da área denominada índice de músculo esquelético de baixa radiodensidade (IMEBR, cm^2 / m^2), supondo que esta faixa discrimina a área muscular infiltrada por gordura. Foram criados quatro fenótipos de ME pela combinação da classificação dos IME e IMEBR de acordo com a mediana. Também foram propostos quatro fenótipos de composição corporal, associando o Índice de Massa Corporal (IMC) e o IME. As variáveis foram consideradas estatisticamente significativas quando o p-valor foi $<0,05$. **Resultados:** Foram 316 mulheres elegíveis para o estudo. O fenótipo de composição corporal mais frequente foi “Sem sarcopenia + Excesso de peso”. Os fenótipos de composição corporal não apresentaram associação estatística com as características clínicas das pacientes. Em relação ao fenótipo de qualidade do ME, o fenótipo “Sem sarcopenia + Alto IMEBR” associou-se à idade avançada, obesidade e presença de comorbidades. Destaca-se que, das pacientes sem sarcopenia, a obesidade foi fator determinante no alto IMEBR. **Conclusão:** O IMC e a idade se associaram com os diferentes perfis de fenótipos de qualidade muscular e as pacientes com câncer de endométrio apresentaram baixa qualidade de ME. Explorar fenótipos de composição corporal torna-se importante em estudos futuros.

Palavras-chave: Musculatura esquelética; sarcopenia; tomografia computadorizada.

ABSTRACT

Introduction: Obesity, sarcopenia, and, more recently, changes in skeletal muscle (SM) quality - such as muscle fat accumulation - have been associated with worse clinical outcomes in cancer patients. Since it is possible to coexist different phenotypes related to the quantity and quality of SM, it is necessary to explore them. **Objective:** To describe the different possible phenotypes of body composition and SM and to relate to the clinical and socio-demographic characteristics of women with endometrial cancer. **Materials and methods:** Patients with diagnosis of endometrial cancer, enrolled between 2008 and 2015 who had pre-treatment computed tomography (CT) were included. Sociodemographic, clinical and anthropometric data were collected. The skeletal muscle index (SMI, cm² / m²), obtained by the cut of the third lumbar vertebra, was used for quantitative evaluation of SM. The quality of the SM was defined using the range of -29 to +29 HU for the demarcation of the area called low-radiodensity skeletal muscle index (LRSMI, cm² / m²), assuming that this range discriminates the muscle area infiltrated by fat. Four SM phenotypes were created by combining the classification of the SMI and LRSMI according to the median. Four phenotypes of body composition were also proposed, associating BMI and SMI. The variables were considered statistically significant when the p-value was <0.05. **Results:** There were 316 women eligible for the study. The most frequent phenotype of body composition was "No sarcopenia + Excess weight". The phenotypes of body composition did not present statistical association with the clinical characteristics of the patients. In relation to the SM quality phenotype, the phenotype "Without sarcopenia + High LRSMI" was associated with advanced age, obesity and the presence of comorbidities. It is noteworthy that, of the patients without sarcopenia, the obesity was a determining factor in the high LRSMI. **Conclusion:** BMI and age were associated with different profiles of muscle quality phenotypes and patients with endometrial cancer presented low quality of SM. Exploring phenotypes of body composition becomes important in future studies.

Keywords: Skeletal musculature; sarcopenia; computed tomography.

Lista de abreviaturas e siglas

ME	Músculo Esquelético
TC	Tomografia Computadorizada
HU	Unit Hounsfield
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
TRH	Terapia de Reposição Hormonal
IMC	Índice de Massa Corporal
IARC	Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer
IGF	Insulin-like growth factor
IGF1	Insulin-like growth factor 1
TNF-a	Fator de necrose tumoral-a
IL-1	Interleucina-1
IL-6	Interleucina-6
IFN-g	Interferon-g
PCR	Proteína C reativa
TAV	Tecido adiposo Visceral
TAS	Tecido adiposo subcutâneo
TAI	Tecido adiposo Intramuscular
ATP	Adenosina Trifosfato
RM	Ressonância Magnética
RMS	Ressonância Magnética espectroscopia
IMEBR	Índice de Músculo Esquelético de Baixa Radiodensidade
IMEAR	Índice de Músculo Esquelético de Alta Radiodensidade
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
DM	Diabetes Mellitus

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	11
2.1 Anatomia e fisiologia do útero.....	11
2.2 Epidemiologia do câncer de endométrio	12
2.3 Características clínicas, diagnóstico e tratamento do câncer de endométrio ...	13
2.4 Fatores de risco para câncer de endométrio.....	15
2.4.1 Obesidade como fator de risco para câncer de endométrio	20
2.5 Fatores de proteção para câncer de endométrio	16
2.6 Estado nutricional e câncer	17
2.7 Excesso de peso e câncer de endométrio	19
2.8 Qualidade do músculo esquelético: diagnóstico e fatores determinantes.....	22
2.9 Músculo esquelético e desfechos clínicos	24
2.10 Fenótipos de músculo esquelético e de composição corporal	26
3. OBJETIVO	26
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	27
4.1 Desenho do estudo	27
4.2 Coleta de dados	27
4.3 Aspectos éticos	28
4.4 Análise dos dados	29
5. RESULTADOS.....	29
6. DISCUSSÃO.....	33
7. CONCLUSÃO	37
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38

1. INTRODUÇÃO

O câncer de endométrio ocupa o sexto lugar entre as neoplasias que acometem as mulheres. No Brasil, segundo as estimativas para o ano de 2016, são esperados 6.950 casos novos desse tipo de câncer (INCA, 2015).

O excesso de peso ou a obesidade são fatores de risco que estão claramente relacionados a um aumento da incidência de câncer (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2015). O *World Cancer Research Fund International* publicou que tais fatores configuram forte evidência para aumento de risco de câncer de endométrio (IARC; WHO, 2014).

É possível observar que além da obesidade, muitas mulheres apresentam esta condição associada à sarcopenia, ou seja, excesso de tecido adiposo com redução da massa muscular. Este cenário é desvantajoso, uma vez que associa dois fatores de risco importantes relacionados a saúde (KYLE et al., 2005; ROUBENOFF, 2003; VILLAREAL et al., 2004).

Recentemente, a avaliação da qualidade muscular a partir das alterações na radiodensidade muscular também têm atraído atenção dos pesquisadores, visto que parecem prever piores desfechos em pacientes oncológicos (AUBREY et al., 2014), e estão associadas à redução da função muscular, um dos componentes da sarcopenia (VISSER et al., 2002).

Assim como ocorre na obesidade sarcopênica, o binômio baixa quantidade/radiodensidade muscular pode coexistir, e esta associação já se mostrou ser o pior cenário para o desfecho mortalidade no primeiro ano pós-tratamento de pacientes com câncer de endométrio (RODRIGUES; CHAVES, 2018).

Embora a quantificação de músculo esquelético (ME) ainda não seja padrão na avaliação de indivíduos recém-diagnosticados com câncer, imagens de tomografia computadorizada (TC), frequentemente realizadas como rotina para o diagnóstico e acompanhamento da doença, podem ser usadas para avaliar tanto a quantidade quanto a radiodensidade do ME (SHACHAR et al., 2016).

A média da radiodensidade que caracteriza o ME, utilizando a faixa entre -29 e +150 unidades Hounsfield (HU), é a metodologia classicamente utilizada em estudos clínicos para classificação de ME de baixa densidade e, em geral, utiliza-se a média para classificar os indivíduos que possuem baixa ou alta radiodensidade muscular

(GOODPASTER; THAETE; KELLEY, 2000; MALIETZIS et al., 2016; TAAFFE et al., 2009; ZOICO et al., 2013). No entanto, esta metodologia não é capaz de identificar a extensão do ME de alta ou baixa radiodensidade.

Em uma coorte de mulheres com câncer ginecológico, uma nova metodologia para classificação da radiodensidade do ME foi testada, quantificando-se a área de ME de baixa ou alta radiodensidade, a partir da delimitação de sub-faixas de radiodensidade. Considerou-se a faixa entre -29 a + 29 HU para identificação da área de infiltração de gordura no ME (AUBREY et al., 2014), e a faixa entre +30 a +150 para definir radiodensidade muscular normal (alta radiodensidade). Os autores observaram que uma baixa quantidade de ME de alta radiodensidade parece predizer piores desfechos clínicos e cirúrgicos, independente da presença de sarcopenia e sugeriram que uma quantidade mínima necessária de ME de alta radiodensidade possa ter papel protetor para desfechos desfavoráveis (SILVA DE PAULA et al., 2017).

Assim, dividir o ME em subfaixas de radiodensidade permite ampliar as possibilidades de caracterizar este músculo, associando a avaliação meramente quantitativa, tradicionalmente utilizada na literatura para definir sarcopenia, com a avaliação indireta da extensão de infiltração de gordura no ME.

O presente estudo tem como pressuposto ampliar o conhecimento acerca dos diferentes fenótipos de composição corporal e de musculatura esquelética em uma população com câncer de endométrio.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Anatomia e fisiologia do útero

O útero, localizado no centro da cavidade pélvica, tem o formato de uma pêra, entortada em sua parte mais fina. Essa porção mais delgada é o colo do útero; a parte mais volumosa é o corpo. Colo e corpo são separados por uma cintura, o istmo. Possui cerca de 7,5 cm de comprimento e 5 cm de largura. O fundo é a porção do útero que se encontra acima de um plano imaginário horizontal que passa pelo local de inserção das tubas uterinas; abaixo do fundo uterino encontra-se o corpo, maior parte do órgão, que se limita inferiormente com o istmo. O istmo continua-se com o colo, que se projeta no interior da porção superior da vagina. No interior do corpo e do colo uterino, encontram-se,

respectivamente, a cavidade uterina e o canal endocervical (MACÉA MIM, 2002; SERAPIÃO JJ, 2001).

O corpo do útero pode ser dividido em três camadas: uma mucosa, o endométrio; uma túnica muscular espessa, o miométrio; e uma túnica serosa, o peritônio visceral, também chamado perimétrio. O endométrio é caracterizado pelo revestimento interno da cavidade uterina, pois se renova todos os meses após se preparar para o recebimento de eventual gestação (MACÉA MIM, 2002).

2.2 Epidemiologia do câncer de endométrio

O câncer é considerado uma questão de saúde pública principalmente entre os países em desenvolvimento e espera-se que, para o ano de 2025, o câncer tenha grande impacto nesses países (IARC; WHO, 2014). No Brasil, excetuando-se o câncer de pele não melanoma (incidência de aproximadamente 180 mil casos), são esperados cerca de 420 mil casos novos de câncer (INCA, 2015).

No que tange o câncer de endométrio, foram estimados, para o ano de 2012, 320 mil casos novos, o que representa aproximadamente 5% de todos os cânceres do sexo feminino no mundo. Cerca de 70% dos casos estimados ocorreram nos países com alto Índice de Desenvolvimento Humano (IDH). As maiores taxas de incidência encontraram-se na América do Norte e parte da Europa oriental e as menores taxas ocorreram na África e Ásia ocidental (INCA, 2015). Nos Estados Unidos, o câncer do endométrio é a neoplasia mais comum dos órgãos reprodutivos femininos. A estimativa da *American Cancer Society* prevê cerca de 61.380 novos casos de câncer do corpo do útero diagnosticados para o ano de 2017, nos Estados Unidos.

No Brasil, esse tipo de câncer ocupa o sexto lugar entre as neoplasias que acometem as mulheres. Esperam-se para o ano de 2016, 6.950 casos novos de câncer do corpo do útero, com um risco estimado de 6,74 casos a cada 100 mil mulheres (INCA, 2015).

Diferente de outros cânceres, para os quais não há grande diferença na magnitude entre as taxas de incidência e mortalidade, a taxa de mortalidade do câncer de corpo do útero é substancialmente mais baixa do que a taxa da incidência, apresentando altas taxas de sobrevida em 5 anos, em torno de 80% (INCA, 2015).

No mundo, foram estimados 76 mil óbitos no ano de 2016, o que representa 2% dos óbitos em mulheres. Além disso, estima-se que cerca de 10.920 mulheres morrerão

por câncer do corpo uterino – essas estimativas incluem câncer endometrial e sarcomas uterinos. Considerando que até 8% dos cânceres do corpo uterino são sarcomas, os números reais para casos de câncer de endométrio e óbitos são ligeiramente inferiores a estas estimativas (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018).

Segundo a literatura, a sobrevida do câncer de endométrio está relacionada aos fatores demográficos (idade, grupo étnico), clínicos e terapêuticos (COOK et al., 2006; GATTA; TRAMA; CAPOCACCIA, 2013; JENSEN et al., 2008). Todavia, existem poucos estudos que exploram os fatores associados à sobrevida de câncer de endométrio, no Brasil (PESSINI et al., 2007).

2.3 Características clínicas, diagnóstico e tratamento do câncer de endométrio

O câncer de endométrio pode ser classificado em dois tipos: tipo I e tipo II. Os tumores do tipo I, estrogênio-dependentes, com histologia de adenocarcinoma endometrióide, correspondem a aproximadamente 80% dos casos, geralmente são bem diferenciados e relacionados com a estimulação estrogênica. Os tumores do tipo II, de tipos histológicos seroso e de células claras, representam aproximadamente 10% dos casos, normalmente são mal diferenciados, não apresentam relação com a estimulação estrogênica, podem apresentar mutações no gene p53 e são mais agressivos, com maior risco de recidiva e metástases (BITENCOURT, 2011).

O sangramento uterino anormal, associado ou não com escape vaginal é o sintoma mais frequente de câncer de endométrio e é notado em cerca de 90% dos pacientes (geralmente durante a menopausa). Pacientes com doença avançada podem ter sintomas semelhantes aos de câncer de ovário avançado, como dor abdominal ou pélvica e distensão abdominal (MORICE et al., 2016).

A avaliação correta dos principais sintomas está relacionada ao diagnóstico precoce desta doença; a ultrassonografia transvaginal no período peri e pós-menopausa é um método confiável de rastreamento, fornecendo dados para seguimento e conduta. Em casos de espessamento endometrial (acima de 5 mm) é obrigatório completar a pesquisa por meio de outros métodos diagnósticos como histeroscopia, biópsia endometrial ou curetagem uterina (REIS AFF, 2001).

A histeroscopia é considerada padrão-ouro para o diagnóstico de câncer de endométrio e produz maior precisão do que a dilatação e curetagem cega. É indicada em

situações onde a visualização intra-uterina aumenta a capacidade diagnóstica, podendo definir a terapêutica e ser útil também para um melhor estadiamento clínico (MORICE et al., 2016; PESSINI et al., 2007). A biópsia endometrial é um procedimento que não requer dilatação cervical ou anestesia, com acurácia histopatológica de 87 a 100%. A combinação desses, se torna um bom método diagnóstico, tanto para lesões disfuncionais e hiperplásicas quanto para carcinoma endometrial, já que a visão endoscópica identifica lesões focais, orienta o local a ser realizada a biópsia e auxilia na identificação de outros fatores prognósticos (PESSINI et al., 2007). A curetagem uterina é o procedimento de escolha na ausência de endoscopia, embora somente 60 a 75% da superfície endometrial sejam retirados, apesar de necessitar de centro cirúrgico e ser mais onerosa do que a biópsia endometrial (PESSINI et al., 2007; REIS AFF, 2001).

O objetivo principal do estadiamento é definir grupos de pacientes com perspectivas semelhantes para padronizar o gerenciamento e permitir comparações de estratégias terapêuticas (MORICE et al., 2016). A Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) estabelece a classificação por estádios evolutivos: como estadio I, no qual o tumor é limitado à cavidade uterina; estadio II, quando atinge o canal cervical; estadio III, quando se propaga para fora do útero por extensão (metástases vaginais, pélvicas, citologia peritoneal positiva, linfonodos pélvicos ou paraórticos comprometidos); e estadio IV, quando atinge a mucosa da bexiga/reto, quando existe metástase à distância, ou ainda, com linfonodos inguinais metastáticos (INCA, 2008; SILVEIRA E PESSINI, 2001; SOBIN et al., 2010).

O estadiamento e o tratamento do carcinoma de endométrio são cirúrgicos, envolvendo a retirada do útero, dos anexos e de todo tumor visível. Normalmente, a cirurgia realizada é a laparotomia, com a coleta de material para citologia peritoneal, seguida pela histerectomia total com anexotomia bilateral. É recomendada a remoção dos anexos mesmo que estejam com aspecto normal, devido à possibilidade de micrometástases. Após a avaliação da peça, caso seja considerado como estadio IA, ou seja, tumor limitado ao endométrio, com tumor bem ou moderadamente diferenciado, o tratamento pode ser considerado curativo. Nos demais casos, é realizada a linfadenectomia pélvica. Além disso, apendicectomia e omentectomia podem ser realizadas nos estadiamentos mais avançados, com alto risco de metástases peritoniais (INCA, 2008; SILVEIRA E PESSINI, 2001)

As pacientes com estadiamento que não sejam IA (tumor limitado ao endométrio ou invadindo menos que a metade do miométrio) e IB (tumor que invade até 50% ou mais

da espessura do endométrio) são encaminhadas à radioterapia. Já a quimioterapia ou a hormonioterapia complementar são utilizadas quando há alto risco para doenças sistêmicas e recidivas (SILVEIRA E PESSINI, 2001, SOBIN et al., 2010).

A maioria das pacientes encontra-se em estadio inicial no momento do diagnóstico oscilando em torno de 75 a 85% a sobrevida global relacionada a esse tipo de câncer. Todavia, quando diagnosticados com doença avançada, a sobrevida decresce, variando de acordo com fatores prognósticos como grau de diferenciação celular, receptor de progesterona positivo, tipo histológico do tumor, e estadiamento (GATES et al., 2006; STEINER et al., 2003; UEDA et al., 2008).

Menos de 2% das hiperplasias sem atipia progridem para o câncer em um tempo médio de dez anos, enquanto 23% das hiperplasias atípicas progridem em torno de quatro anos (PESSINI et al., 2007). Sendo assim, o diagnóstico precoce é essencial para manutenção da sobrevida elevada, ainda que a história natural da doença apresente evolução lenta (CANARY et al., 1992).

2.4 Fatores de risco para câncer de endométrio

O processo de pós-menopausa, devido à diminuição estrogênica, provoca uma série de sintomas neurovegetativos e neuropsíquicos, tais como: ondas de calor, sudorese, palpitações, parestesias, insônia, depressão, falta de concentração e diminuição da libido (FERREIRA et al., 2001). Logo, a Terapia de Reposição Hormonal (TRH) é recomendada para controle desses sintomas, entretanto, também está relacionada aos outros efeitos sobre órgãos e sistemas do organismo feminino (WRITING GROUP FOR THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE INVESTIGATORS, 2002).

Normalmente o câncer de endométrio apresenta níveis de incidência quatro a cinco vezes menores em países em desenvolvimento do que em países desenvolvidos. A partir da década de 70, essa incidência aumentou, atribuindo-se ao uso indiscriminado de estrogênio no tratamento de sintomas relacionados à menopausa. Após a comprovação da relação entre o estrogênio e o câncer de endométrio na década de 80, além da proteção conferida pela progesterona, ficou estabelecida a obrigatoriedade de associá-la à estrogênio no climatério de mulheres com útero preservado, acarretando, então, na diminuição da incidência deste tipo de câncer (SILVEIRA E PESSINI, 2001).

A maioria dos casos ocorre em mulheres acima dos 50 anos; apenas 15% dos casos diagnosticados estão presentes em mulheres com a idade abaixo dos 50 anos e, desses,

somente 5% abaixo dos 40 anos. Além da idade, outros fatores de risco são: TRH, menarca precoce (<12 anos), menopausa tardia (>45 anos), e nuliparidade (IARC, 2014). Além disso, observa-se uma forte associação entre obesidade e o desenvolvimento do câncer endometrial. Esta associação parece ser agravada quando há associação com o *diabetes mellitus* (FADER et al., 2009; IARC; WHO, 2014).

Em 2002, a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer, apontou a obesidade como fator de risco convincente para este tipo de câncer. O *World Cancer Research Fund International* publicou que o excesso de peso e obesidade configuram forte evidência para aumento de risco de câncer de endométrio. Além disso, trouxe como evidência forte que a prática de atividade física e hábitos alimentares saudáveis contribui para sua prevenção (IARC, 2013).

2.5 Fatores de proteção para câncer de endométrio

Estudo prospectivo de incidência e mortalidade por câncer feito pela *American Cancer Society*, observou que todas as medidas de atividade física e a prevenção do comportamento sedentário foram associadas com uma redução significativa risco de câncer de endométrio (PATEL et al., 2008). A atividade física recreativa foi associada a um risco menor de 33%. Os autores concluíram que mesmo a atividade física leve e moderada, incluindo atividades da vida diária, estava associada ao menor risco de câncer de endométrio - especialmente entre mulheres com excesso de peso ou obesidade.

O benefício da atividade física sobre o risco de desenvolver câncer de endométrio pode estar relacionado à influência que o exercício físico tem nos níveis circulantes de estrogênio e nas vias mediadas por insulina, tanto por meio de seus efeitos sobre o equilíbrio energético quanto na adiposidade, e diretamente através de caminhos independentes (PATEL et al., 2008). Há evidências consistentes que mostram menor risco de câncer do endométrio com níveis mais altos de atividade física. Logo, a atividade física provavelmente protege contra o câncer de endométrio (IARC, 2013).

As intervenções de estilo de vida podem não só melhorar a saúde geral e a qualidade de vida das mulheres com câncer de endométrio, mas também melhorar a sobrevivência global (FADER et al., 2009). Praticar atividade física, perder peso e modificar hábitos alimentares, como, consumir pouca gordura animal, além de consumir fibras e vegetais, pode ajudar a reduzir o risco de câncer de endométrio tipo I, mas também reduzir

o risco de morte por todas as causas, incluindo o câncer de endométrio (DEMARK-WAHNEFRIED et al., 2005; FADER et al., 2009; NORMAN et al., 2007).

Em um estudo realizado com 386 pacientes que avaliaram exercício físico, IMC (Índice de Massa Corporal) e qualidade de vida, Courneya et al., (2005), demonstraram que a falta de exercício e o excesso de peso corporal influenciaram na qualidade de vida em sobreviventes de câncer de endométrio. Além disso, um estudo transversal de Beesley et al., (2008), ilustrou a importância de integrar a atividade física no acompanhamento de pacientes com câncer ginecológico, uma vez que há uma tendência linear positiva entre o nível de atividade física e a qualidade de vida dessas pacientes.

Diante disso, têm-se evidência provável de redução de risco de desenvolver câncer de endométrio para atividade física e que carga glicêmica dos alimentos está associada ao aumento de risco, bem como o excesso de peso sendo evidência convincente de aumento de risco (IARC, 2013).

2.6 Estado nutricional e câncer

Entre os problemas enfrentados pelo paciente com câncer, a desnutrição é considerada o mais frequente, sendo encontrada em 40-80% dos pacientes oncológicos durante o curso da doença (INCA, 2015). Esse agravo atinge em torno de 15-20% dos pacientes no momento do diagnóstico e até 80-90% dos pacientes em estágio avançado (DEANS et al., 2005).

A desnutrição ocorre quando as necessidades nutricionais do corpo não podem ser satisfeitas pela dieta (SHILS et al., 2009). Define-se por “estado de nutrição em que uma deficiência, excesso ou desequilíbrio de energia, proteína e outros nutrientes causam efeitos adversos no organismo com consequências clínicas e funcionais” (STRATTON et al., 2004). Os fatores que levam à desnutrição são: redução na ingestão calórica e proteica e o aumento da demanda para crescimento do tumor, além das alterações metabólicas provocadas pela doença e tratamento oncológico (INCA, 2015).

Com o agravo do quadro de desnutrição, pode instalar-se a caquexia associada ao câncer, definida como uma “síndrome multifatorial caracterizada por uma contínua perda de massa muscular esquelética, acompanhada ou não de perda de tecido adiposo, que não pode ser totalmente revertida pela terapia nutricional convencional, conduzindo ao comprometimento funcional progressivo do organismo” (FEARON et al., 2011; MUSCARITOLI et al., 2010).

Os critérios diagnósticos estabelecidos incluem perda involuntária de peso superior a 5%, ou 2% (em indivíduos já abaixo dos valores esperados de peso, segundo o $IMC < 20\text{kg}/\text{m}^2$) ou presença de sarcopenia (FEARON et al., 2011; MUSCARITOLI et al., 2010).

A literatura propõe a classificação desta síndrome, segundo a gravidade, em pré-caquexia, caquexia e caquexia refratária. O primeiro estágio é definido como aquele no qual, o paciente apresenta perda de peso igual ou superior a 5%, anorexia e alterações metabólicas; para inclusão do paciente no segundo estágio, considera-se perda de peso igual ou superior a 5%, ou de 2%, com $IMC < 20\text{kg}/\text{m}^2$, ou sarcopenia acompanhada de perda de peso corporal equivalente ou superior a 2%. Referem ainda presença frequente de redução da ingestão e de inflamação sistêmica. Já o terceiro estágio (caquexia refratária) inclui os pacientes com diferentes graus de caquexia, mas nos quais há intenso catabolismo e que não respondem ao tratamento oncológico. Os pacientes com baixo escore de desempenho e sobrevida esperada inferior a três meses devem ser incluídos neste último estágio (Consenso Brasileiro de Caquexia e Anorexia, 2011).

A característica mais expressiva da caquexia é a acentuada e rápida perda de peso, afetando cerca de metade de todos os pacientes com câncer. Tem participação direta na mortalidade, sendo responsável por cerca de 22% dos casos. Pacientes caquéticos têm grande comprometimento da qualidade de vida associado à síndrome, já que apresentam maior morbidade relacionada ao tratamento oncológico (Consenso Brasileiro de Caquexia e Anorexia, 2011).

A inflamação desempenha um papel fundamental na patogênese da caquexia e sua presença permite a diferenciação da caquexia de outras desordens nutricionais. Um desequilíbrio entre pró-inflamatório (por exemplo, fator de necrose tumoral- α [TNF- α], interleucina-1 [IL-1], interleucina-6 [IL-6], interferon-g [IFN-g]) e antiinflamatório (por exemplo IL-4, IL-12, IL-15) contribuem para a caquexia. Além disso, elevados níveis de IL-6 correlacionam-se com valores altos de proteína C reativa (PCR) e perda de peso corporal concomitante (MUSCARITOLI et al., 2010).

A caquexia, especialmente no paciente com câncer, permanece uma síndrome clínica desafiadora, cuja importância reside em sua alta prevalência e no profundo impacto sobre a qualidade de vida e sobrevida (BACHMANN, 2001).

Por outro lado, a sarcopenia pode ser definida como condição caracterizada pela perda de massa muscular e força muscular (MUSCARITOLI et al., 2010). O músculo representa 60% das reservas de proteína do corpo. A diminuição da massa muscular é

diretamente responsável pelo comprometimento funcional com perda de força, maior probabilidade de quedas e perda de autonomia (JANSEN et al., 2012).

Durante o processo de envelhecimento ocorre o declínio progressivo da massa muscular esquelética, que pode levar à diminuição da força e funcionalidade. A sarcopenia possui múltiplos fatores contribuintes - o processo de envelhecimento ao longo do curso de vida, hábitos alimentares, restrição ao leito ou estilo de vida sedentário, comorbidades agudas e crônicas, aumento de citocinas pró-inflamatórias e aumento do estresse oxidativo (MUSCARITOLI et al., 2010).

Ocorre de maneira mais acentuada em pacientes com câncer, podendo ser responsável pelo prejuízo funcional, aumentando risco de quedas, perda de autonomia, redução da capacidade respiratória e redução da imunidade (MUSCARITOLI et al., 2010). A perda de massa magra nos pacientes caquéticos pode ser considerada um dos causadores da perda de capacidade funcional, de modo que a massa muscular esquelética pode ser tanto um marcador para a caquexia quanto um alvo terapêutico no seu manejo (DELMONICO et al., 2009).

2.7 Excesso de peso e câncer de endométrio

Apesar da maior parte da população de pacientes com câncer de endométrio ser obesa, pode-se observar que muitas mulheres apresentam obesidade associada à sarcopenia, condição em que o excesso de tecido adiposo corporal e a redução da massa muscular ocorre simultaneamente (KYLE et al., 2005; ROUBENOFF, 2003; VILLAREAL et al., 2004).

O IMC é um índice antropométrico simples, baseado em peso e altura individuais, e é amplamente utilizado na prática clínica para avaliação da adiposidade corporal. No entanto, o IMC é limitado na medida em que não avalia os componentes do peso corporal isoladamente, como a distribuição regional da gordura ou o volume muscular (FUJIWARA et al., 2015).

Deste modo, a avaliação da composição corporal pode utilizar métodos alternativos, como os exames de imagem, a citar a TC, que são adequados para quantificar tanto o ME, como o tecido adiposo visceral (TAV), tecido adiposo subcutâneo (TAS) e tecido adiposo intramuscular (TAI). A precisão das medidas das áreas transversais dos tecidos com TC é excelente (0.4-1.5%), proporcionando sensibilidade para detectar mudanças ao longo do tempo. Aproveitando as imagens de TC adquiridas durante o

tratamento, a composição corporal de pacientes com câncer começou a ser explorada nos últimos 10 anos (KAZEMI-BAJESTANI; MAZURAK; BARACOS, 2016; THIBAUT; GENTON; PICHARD, 2012).

Além disso, a TC complementa o fornecimento de informações prognósticas e podem potencialmente melhorar estratégias de cálculo de dose de drogas utilizadas no tratamento oncológico. Assim, estudos foram realizados com o objetivo de validar a TC como método para quantificar a composição corporal. Os resultados sugeriram que a TC é capaz de detectar pequenas diferenças ou mudanças na composição de tecidos moles. Esse método é, portanto, adequado para quantificar a composição do ME e a distribuição do tecido adiposo em estudos transversais e longitudinais (AUBREY et al., 2014; MITSIOPOULOS et al., 1998).

2.7.1 Obesidade como fator de risco para câncer de endométrio

O câncer de endométrio foi o primeiro tipo a ser relacionado à obesidade (VON GRUENIGEN et al., 2005). A porcentagem de casos desse câncer atribuídos ao excesso de peso corporal é crescente, e estimativas recentes sugerem que até 90% dos pacientes com câncer de endométrio tipo I (dependentes de estrogênio) são obesos – aproximadamente 2 vezes o percentual de mulheres com câncer de mama (VON GRUENIGEN et al., 2005).

Já está bem documentado que a exposição a estrogênios endógenos e exógenos, associados à obesidade, é o principal fator de risco no desenvolvimento do câncer de endométrio (FADER et al., 2009; MORICE et al., 2016; SCHMANDT et al., 2011) e representa uma das maiores ameaças à saúde para os pacientes pós-tratamento.

Além disso, as mulheres com sobrepeso têm maior risco de apresentar câncer de endométrio em comparação às mulheres com IMC adequado. Estudos evidenciaram riscos relativos estatisticamente significativos de 3,88 a 6,36 para mulheres obesas em comparação a mulheres com peso adequado (LINDEMANN et al., 2008; SHOFF; NEWCOMB, 1998).

A Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer (IARC) publicou uma avaliação abrangente da literatura disponível acerca do sobrepeso e câncer. No último relatório, concluiu que evitar o aumento de peso reduz o risco de desenvolver pelo menos 13 tipos de câncer, incluindo de cólon e reto, mama, ovário, endométrio, rim, esôfago, entre outros (CALLE et al., 2003; LAUBY-SECRETAN et al., 2016). Estes achados são baseados em estudos epidemiológicos em indivíduos com sobrepeso e obesidade em

comparação com indivíduos mais magros. A associação entre IMC e câncer de endométrio foi maior para câncer de endométrio do tipo I. Houve uma forte relação dose-resposta, com risco de aproximadamente 1,5 para excesso de peso; 2,5 para obesidade grau I; 4,5 para obesidade grau II; e 7,1 para obesidade grau III (LAUBY-SECRETAN et al., 2016).

Embora saibamos que a obesidade está fortemente associada ao risco de câncer de endométrio, o papel da obesidade na mortalidade do câncer de endométrio não está claro. Em estudo prospectivo, CALLE et al., (2003), mostraram um aumento significativo do risco de morte em mulheres obesas com câncer de endométrio. Ainda mais marcante foi a tendência associada ao aumento do IMC; o risco relativo de morte relacionada ao câncer uterino para mulheres que foram consideradas obesas (IMC, 30-34,9 kg/m²) foi de 2,53; e para mulheres com obesidade grau III (IMC > 40 kg/m²), o risco relativo foi de 6,25. Não só a obesidade afeta a mortalidade relacionada ao câncer, mas, a sua associação com outras comorbidades, como diabetes *mellitus* e hipertensão arterial sistêmica (HAS), afeta consideravelmente a mortalidade por todas as causas (CALLE et al., 2003).

Estudos que avaliaram a associação entre diabetes e câncer de endométrio demonstraram uma chance de exposição ao fator de risco de aproximadamente 2 a 3 vezes maior entre mulheres com câncer de endométrio, sendo tais associações estatisticamente significativas. A associação entre diabetes e esse tipo de câncer foi investigada nas diferentes classificações de IMC (não sobrepeso, sobrepeso e obesidade), sendo que somente mulheres obesas com diabetes permaneceram com um risco estatisticamente mais elevado em comparação às obesas não diabéticas (LA VECCHIA et al., 1994; SHOFF; NEWCOMB, 1998).

Achados semelhantes sugerem que os sobreviventes de câncer de endométrio com obesidade e diabetes têm uma expectativa de vida diminuída quando comparados com pacientes não obesas e não diabéticas com a mesma doença maligna (ABU-ABID; SZOLD; KLAUSNER, 2002; KAAKS; LUKANOVA; KURZER, 2002).

Todavia, em revisão sistemática, observou-se inconsistência nos resultados dos estudos, visto que na maioria destes a associação entre mortalidade e câncer de endométrio não foi significativa. Os autores sugerem que são necessários estudos futuros para entender a mortalidade específica da doença, a importância do tempo de início da obesidade e se os mecanismos de mortalidade relacionados à obesidade nessa população diferem daqueles da população em geral (AREM; IRWIN, 2013).

Estudos propuseram três mecanismos hormonais para explicar os vínculos entre adiposidade e aumento do risco de câncer: metabolismo do hormônio sexual, sinalização de insulina e IGF e fisiopatologia de adipocinas (RENEHAN; ZWAHLEN; EGGER, 2015).

Em relação ao metabolismo do hormônio sexual, o risco aumentado do câncer de endométrio é explicado pelas maiores taxas de conversão de precursores androgênicos em estradiol através do aumento da atividade da enzima aromatase no tecido adiposo periférico, processo conhecido como aromatização (RENEHAN; ZWAHLEN; EGGER, 2015). O aumento dos níveis de estradiol não só aumenta a proliferação de células endometriais e inibe a apoptose (atributos que favorecem a carcinogênese), mas também estimula a síntese local de IGF1 no tecido endometrial (CALLE; KAAKS, 2004). Logo, a estimulação mitogênica constante do endométrio através da estimulação crônica dos estrogênios e a falta de diferenciação endometrial mediada por progesterona é considerada um fator importante (LACEY et al., 2008).

Outra hipótese é a de que os níveis circulantes de insulina se correlacionam positivamente com o aumento do IMC, e muitos indivíduos obesos são resistentes à insulina. A hiperinsulinemia pode contribuir para o desenvolvimento do câncer, com os aumentos resultantes nos níveis de IGF1 livre e mudanças concomitantes no ambiente celular que favorecem o desenvolvimento do tumor. A ativação do receptor de insulina e do receptor de IGF1 desencadeia cascatas de sinalização intracelular, incluindo a mitogênese, anti-apoptose, angiogênese e linfangiogênese associada a tumores, que favorecem o desenvolvimento e disseminação do tumor (POLLAK, 2012).

Além disso, alguns hormônios como a leptina são potencialmente relevantes para o desenvolvimento do câncer: tem efeitos pleiotrópicos, é mitogênica, é anti-apoptótica, medeia a supressão imune e é pró-angiogênica. Já a adipnectina tem efeitos que resultam em síntese reduzida de ácidos graxos e proteínas, diminuição do crescimento celular, proliferação e mutagênese de DNA e aumento da parada e apoptose do ciclo celular, influenciando assim negativamente a carcinogênese (RENEHAN; ZWAHLEN; EGGER, 2015).

2.8 Qualidade do músculo esquelético: diagnóstico e fatores determinantes

O tecido adiposo é considerado um órgão endócrino que influencia vários processos fisiológicos e patológicos. Durante o aumento de peso e com o envelhecimento,

os adipócitos podem atingir a capacidade máxima de armazenar gordura, o que aumenta o armazenamento ectópico de gordura em torno e dentro dos órgãos do tecido não adiposo, como ME, fígado e pâncreas (AUBREY et al., 2014; MILJKOVIC; ZMUDA, 2010). Há evidências crescentes para sugerir que este armazenamento de gordura ectópica pode levar a funções prejudicadas dos tecidos e órgãos circundantes (MILJKOVIC; ZMUDA, 2010).

As principais alterações metabólicas que determinam a infiltração de lipídios nos compartimentos inter e intramiocelular, incluem a redução da oxidação da gordura e baixas concentrações basais de ATP (GOODPASTER; THAETE; KELLEY, 2000). Estudos sugerem que os depósitos de gordura no ME de indivíduos obesos podem ser menos facilmente metabolizados, uma vez que o acúmulo de gordura é maior na região central das fibras musculares, onde a concentração das mitocôndrias é menor (MALENFANT et al., 2001). Outros autores propuseram que o acúmulo de gordura do ME pode ser devido a uma redução na utilização de ácidos graxos, aumento do transporte de ácidos graxos ou excesso de disponibilidade de lipídios (RODEN, 2005).

A associação entre a composição ou a qualidade do ME e o declínio da força em pessoas idosas é mal compreendida. Evidências sugerem que o acúmulo de gordura no ME está associado a fraqueza muscular (GOODPASTER; THAETE; KELLEY, 2000), má função (VISSER et al., 2002) e maior limitação de mobilidade (VISSER et al., 2002). Estudos relataram anteriormente que os valores mais baixos de radiodensidade muscular, estão associados à menor força e função muscular (GOODPASTER; THAETE; KELLEY, 2000).

A quantificação de ambos os depósitos de gordura do ME pode ser determinada com o uso de diferentes métodos. A biópsia é o método padrão ouro para quantificação do conteúdo lipídico, porém trata-se de uma abordagem invasiva. Mais recentemente, métodos de imagens têm sido utilizados para este fim, dentre eles a ressonância magnética (RM), RM espectroscopia (RMS) e TC (AUBREY et al., 2014). A TC é útil para quantificar indiretamente o acúmulo de gordura, por meio da radiodensidade muscular, também chamada de atenuação muscular (AUBREY et al., 2014). Entretanto, apesar de ser utilizada frequentemente em estudos epidemiológicos, a TC tem como limitação não distinguir a gordura intermiocelular e intramiocelular (LARSON-MEYER et al., 2006; MILJKOVIC; ZMUDA, 2010).

Atualmente, a mioesteatose, caracterizada pela infiltração de gordura no ME, emergiu como um importante fator relacionado à resistência à insulina, ao *Diabetes*

Mellitus (MILJKOVIC; ZMUDA, 2010), sedentarismo (TAAFFE et al., 2009) e obesidade (LEE et al., 2005). A mioesteatose é o termo utilizado para definir o acúmulo de gordura inter e intramiocelular e está associada à idade avançada, piores taxas de sobrevida e maiores complicações cirúrgicas (KUK et al., 2009) (Aubrey *et al.*, 2014; Kaibori *et al.*, 2015; Rollins *et al.*, 2016).

A qualidade do ME vem sendo avaliada por meio da densidade muscular radiológica utilizando a TC. Logo, como a radiodensidade muscular é proporcional à quantidade de lipídios intramuscular, a baixa radiodensidade muscular reflete a mioesteatose (Goodpaster, Thaete e Kelley, 2000).

Os estudos que avaliam a qualidade do ME utilizam a média da radiodensidade do ME, sugerindo que uma radiodensidade do tecido muscular mais baixa está relacionada com piores desfechos. No entanto, os referidos trabalhos não quantificaram a área de tecido muscular de baixa radiodensidade (GOODPASTER; THAETE; KELLEY, 2000; MALIETZIS et al., 2016; TAAFFE et al., 2009; ZOICO et al., 2013).

Autores sugerem a utilização da faixa de densidade entre -29 a + 29 HU para identificação da infiltração de gordura no ME (AUBREY et al., 2014), uma vez que a faixa estipulada mais aceita para tecido adiposo é a de -190 a -30 HU, e que a radiodensidade muscular considerada normal é +30 a +150 HU (MITSIOPOULOS et al., 1998).

Recentemente foi proposto que o cálculo da área representativa de ME com alta e baixa radiodensidade seria mais adequado para caracterizar a qualidade muscular do que classificar o indivíduo de acordo com a média de radiodensidade muscular, uma vez que é possível identificar a magnitude da área do ME com aumento e redução de infiltração de gordura na ME (RODRIGUES; CHAVES, 2018; SILVA DE PAULA et al., 2017). Esses autores consideraram a faixa de -29 a +29 HU para demarcação do índice de músculo esquelético de baixa radiodensidade (IMEBR, cm^2 / m^2) e a faixa de + 30 a +150 HU para o índice de músculo esquelético de alta radiodensidade (IMEAR, cm^2 / m^2). Essa classificação mostrou-se útil para prever piores desfechos cirúrgicos e de sobrevida, conforme será exposto a seguir.

2.9 Músculo esquelético e desfechos clínicos

A presença de sarcopenia em indivíduos com câncer tem sido associada ao aumento da toxicidade a quimioterapia, complicações pós-operatórias e menor sobrevida global (KAZEMI-BAJESTANI; MAZURAK; BARACOS, 2016).

Diversos estudos que avaliaram o impacto das alterações nos parâmetros de composição corporal por TC na sobrevida de pacientes oncológicos concluíram que a presença de sarcopenia, a alteração na densidade muscular, e o aumento da massa gorda são fatores preditores independentes de menor sobrevida (MIYAMOTO et al., 2015; TAMANDL et al., 2016; VORON et al., 2015), bem como determinam desfechos pós-operatórios desfavoráveis (LIEFFERS et al., 2012). Em recente meta-análise, os autores demonstraram que a sarcopenia ao diagnóstico está associado a menor sobrevida em pacientes oncológicos (SHACHAR et al., 2016).

A literatura recente sugere que a baixa radiodensidade muscular pode ser um marcador prognóstico de maior impacto negativo no câncer quando comparado à sarcopenia. Em um estudo de 1473 pacientes consecutivos com câncer pulmonar e abdominal, a presença de baixa radiodensidade muscular foi preditor negativo significativo (MARTIN et al., 2013).

Mais recentemente, estudo realizado por Silva de Paula et al., 2018, quando avaliaram mulheres com câncer ginecológico, concluíram que a qualidade do ME foi um fator de risco de complicações cirúrgicas mais importante que a quantidade do músculo, caracterizada pela sarcopenia.

Rollins et al., 2016, avaliaram o impacto da composição corporal na sobrevida em pacientes com câncer de pâncreas não ressecável e colangiocarcinoma distal e mostrou que, embora a sarcopenia isolada não tenha influenciado a sobrevida, a presença de ME de baixa radiodensidade foi associada significativamente com a presença de inflamação sistêmica e menor sobrevivência. O ME de baixa radiodensidade associou-se significativamente com o aumento da inflamação sistêmica, anemia e uréia sanguínea. Eles concluíram que o ME de baixa radiodensidade, mas não a sarcopenia, foi significativamente preditora de mortalidade.

A relação entre o ME de baixa radiodensidade e a resposta inflamatória sistêmica do hospedeiro em uma grande série de pacientes com câncer colorretal encontrou associação direta entre os dois fatores (MALIETZIS et al., 2016). Há hipótese de que a infiltração de lipídios nos compartimentos inter e intramiocelulares tenha efeitos tóxicos globais e contribua para a resistência à insulina que, por sua vez, pode exacerbar a inflamação sistêmica (MILJKOVIC; ZMUDA, 2010; SHAW et al., 2012). Por outro lado, é possível que a inflamação sistêmica devido à natureza inflamatória do câncer de pâncreas, leve ao desenvolvimento do ME de baixa radiodensidade (MILJKOVIC; ZMUDA, 2010).

2.10 Fenótipos de músculo esquelético e de composição corporal

O fenótipo que tem sido amplamente descrito na literatura é a obesidade sarcopênica, em que obesidade associada à redução da massa muscular ocorrem simultaneamente (GONZALEZ et al., 2014a; PRADO et al., 2008). Esta condição representa o pior cenário para o indivíduo, visto que combina dois fatores riscos desfavoráveis à saúde. Estudos mostram que a sarcopenia em pacientes obesos com câncer foi significativamente associada à baixa habilidade física e à mortalidade, em comparação com aqueles que não apresentaram sarcopenia (PRADO et al., 2008). Além disso, a obesidade sarcopênica resultaria em um volume desproporcionalmente pequeno de distribuição de drogas para pacientes que recebem medicamentos calculados pela distribuição do compartimento do corpo, como tem sido sugerido por pesquisas anteriores (PRADO et al., 2008).

Em estudo realizado por Prado et al., 2008, a obesidade sarcopênica foi um preditor independente de sobrevida independentemente da idade, sexo e estado funcional. Gonzalez et al., 2014, relataram que a identificação da depleção de massa muscular isolada (sarcopenia) ou combinada à obesidade (obesidade sarcopênica) deve ser identificada precocemente na trajetória da doença para promover melhores resultados clínicos.

A importância da avaliação de diferentes fenótipos de ME foi sugerida pela primeira vez na literatura no estudo de Silva de Paula et al., 2017, após descrever que, frente a uma quantidade mínima adequada de ME de alta radiodensidade, a sarcopenia deixou de ser preditora de complicação cirúrgica grave em pacientes com câncer ginecológico submetidas a cirurgia eletiva. Posteriormente, Rodrigues e Chaves, 2018, observaram, também em mulheres com câncer de endométrio, que a associação do ME de baixa radiodensidade com a sarcopenia foi o mais forte preditor de mortalidade em um ano de acompanhamento após início do tratamento.

Assim, entende-se como necessária a exploração destes diferentes fenótipos relacionados à quantidade e qualidade do ME associados aos fenótipos já descritos na literatura anteriormente, que considera apenas a relação entre o índice de massa corporal e o conteúdo total de ME.

3. OBJETIVO GERAL

Descrever os diferentes fenótipos possíveis de composição corporal e ME.

4. OBJETIVO ESPECÍFICO

- Relacionar com as características clínicas e sociodemográficas de mulheres com câncer de endométrio.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Desenho do estudo

Trata-se de estudo observacional, do tipo transversal, onde foram incluídas todas as pacientes com idade acima de 18 anos matriculadas no Hospital do Câncer II (HCII/INCA) entre os anos de 2008 a 2015 com diagnóstico de câncer de endométrio, virgens de tratamento oncológico e que tinham imagens de TC abdominal antes do início do tratamento.

5.2 Coleta de dados

Em prontuário foram coletados dados sócio-demográficos e referentes à história clínica, como (laudo histopatológico, estadiamento, comorbidades, e história patológica pregressa) e estes registrados em ficha de coleta de dados.

Para avaliação da composição corporal, utilizou-se as imagens de TC antes do início do tratamento. As imagens foram analisadas com o auxílio do *software SliceOmatic* versão 5.0 (Tomovision, Canadá), que permite demarcação específica dos tecidos, expressa em *Hounsfield Unit* (HU).

Para identificar e quantificar a área total do ME, utilizou-se o valor de referência conforme descrito por Mitsiopoulos et al., 1998, que considera a faixa de radiodensidade variando de -29 a 150 HU. Assim, após normalização pelo quadrado da estatura, o índice do músculo esquelético (IME, cm^2/m^2) foi utilizado para classificar a sarcopenia, conforme o ponto de corte estabelecido para as mulheres ($\leq 38,9 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) (MOURTZAKIS et al., 2008).

Além da classificação do IME, classicamente adotada na literatura para definição de sarcopenia, foi utilizado o intervalo de -29 a +29 HU para demarcação da área denominada índice de músculo esquelético de baixa radiodensidade (IMEBR, cm^2 / m^2), partindo-se do pressuposto de que esta faixa discrimina a área muscular infiltrada por gordura (AUBREY et al., 2014), (figura 1).



Figura 1: Esquema de quantificação da musculatura esquelética e do tecido adiposo descritos por Mitsiopoulos et al. (1998) e Aubrey et al. (2014).

Foram propostos quatro diferentes fenótipos de ME a partir dos índices IME e IMEBR. Alto ou baixo IMEBR foram classificados acima ou abaixo da mediana da população em estudo, e alto ou baixo IME foram determinados considerando o ponto de corte estabelecido para sarcopenia (MOURTZAKIS et al., 2008). Também foram propostos quatro fenótipos de composição corporal, associando o IMC e o IME. Os pacientes foram classificados, de acordo com o IMC, em eutróficos ($18,5 \text{ kg/m}^2 \leq \text{IMC} < 24,9 \text{ kg/m}^2$) ou com excesso de peso ($\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$), segundo OMS, (1998). E a classificação do IME seguiu a mesma metodologia citada acima. Os fenótipos estão apresentados no Quadro 1.

Quadro 1: Descrição dos fenótipos de músculo esquelético e composição corporal.

FENÓTIPOS DE MÚSCULO ESQUELÉTICO	FENÓTIPOS DE COMPOSIÇÃO CORPORAL
Sem sarcopenia + Alto IMEBR	Sem sarcopenia + Excesso de peso
Sem sarcopenia + Baixo IMEBR	Com sarcopenia + Excesso de peso
Com sarcopenia + Alto IMEBR	Sem sarcopenia + Eutrofia
Com sarcopenia + Baixo IMEBR	Com sarcopenia + Eutrofia

5.3 Aspectos éticos

O presente projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do INCA, protocolo número 466.070/2013.

5.4 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).

Na descrição da amostra, os dados foram expressos em média e desvio padrão para a variável contínua idade, visto que a mesma apresentou distribuição normal no teste de aderência à curva normal de Kolmogorov-Smirnov; e em percentual para as variáveis categóricas. As associações entre as variáveis categóricas foram analisadas pelo teste do qui-quadrado (χ^2). Para todas as análises, o p-valor menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

6. RESULTADOS

Foram 316 mulheres elegíveis para o estudo, com média de idade de $64,43 \pm 9,49$ anos, e predominância de indivíduos idosos. Cerca de 75,6% das pacientes apresentaram algum tipo de comorbidade, sendo mais frequente a hipertensão arterial sistêmica (HAS), seguida da associação de HAS e *Diabetes Mellitus* (DM). O excesso de peso foi expressivo, representando 74% nessa população.

O tipo histológico com maior predominância foi o adenocarcinoma e o subtipo, o endometrióide. A Tabela 1 apresenta as características sociodemográficas, clínicas e parâmetros da composição corporal das pacientes.

Em relação à avaliação da composição corporal, 25,6% apresentava sarcopenia. O fenótipo de composição corporal mais frequente foi o “*Sem sarcopenia + Excesso de peso*”, e os demais tiveram distribuição similar (Gráfico 1).

Os fenótipos de composição corporal não apresentaram associação estatística com as características clínicas das pacientes (Tabela 2). Já em relação ao fenótipo de qualidade do ME, o fenótipo “*Sem sarcopenia + Alto IMEBR*” associou-se à idade avançada, obesidade e presença de comorbidades HAS e DM (Tabela 3).

Destaca-se que, das pacientes sem sarcopenia, 59,3% apresentavam alto IMEBR, ou seja, elevada infiltração de gordura no ME. Ao passo que, dentre as mulheres eutróficas, apenas 10,5% apresentou sarcopenia e elevado IMEBR (Tabela 4/Gráfico 2).

Tabela 1: Características sociodemográficas, clínicas e parâmetros de composição corporal das pacientes (n=316).

Variáveis	N (%)
Idade	
<65 anos	152 (48,1)
≥ 65 anos	164 (51,9)
Etnia	
Branca	168 (53,2)
Parda	103 (32,6)
Negra	45(14,2)
Escolaridade	
Analfabeta	29 (9,2)
Ensino Fundamental	196 (62,0)
Ensino Médio	63 (19,9)
Ensino Superior	27 (8,5)
Estado civil	
Solteira	64 (20,3)
Casada	122 (38,6)
Divorciada	33 (10,4)
Viúva	97 (30,7)
Profissão	
Do lar	172 (54,4)
Em atividade	99 (31,3)
Aposentada	45 (14,2)
Comorbidades	
Não	77 (24,4)
Sim	239 (75,6)
Tipo de comorbidades	
HAS	141 (44,6)
DM	7 (2,2)
HAS + DM	85 (26,9)
Outras	7 (2,2)
Tipo histológico	
Adenocarcinoma	275 (87)
Sarcoma	41 (13)
Subtipo histológico	
Endometrióide	159 (50,3)
Misto	45 (14,2)
Seroso	36 (11,4)
Células Claras	18 (5,7)
Outros	19 (6,0)
Grau de diferenciação	
GI	59 (18,7)
GII	91 (28,8)
GIII	119 (37,7)
Não relatado	14 (4,4)
Estadiamento	
E I	118 (37,3)
E II	34 (10,8)
E III	82 (25,9)
E IV	56 (17,7)
Não relatado	13 (4,1)
IMC (Kg/m²)	
Eutrófico	75 (23,8)
Sobrepeso	93 (29,4)
Obesidade	141 (44,6)

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DM: Diabetes Mellitus IMC: Índice de Massa Corporal

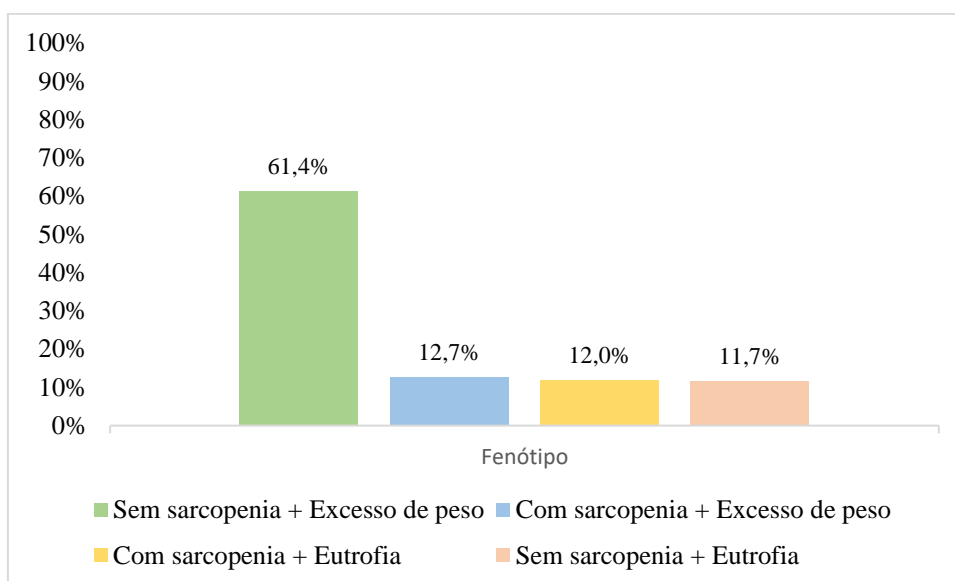


Gráfico 1: Descrição do fenótipo de composição corporal em mulheres com câncer de endométrio (n=316).

Tabela 2: Associação dos diferentes fenótipos de composição corporal com idade, tipo histológico, subtipo histológico e comorbidades (n=316).

Fenótipos	Sem sarcopenia + Excesso de peso	Com sarcopenia + Excesso de peso	Com sarcopenia + Eutrofia	Sem sarcopenia + Eutrofia	p*
Características					
Idade, n (%)					
<65 anos	102 (68,9)	17 (11,5)	14 (9,5)	15 (10,1)	0,184
≥ 65 anos	92 (57,1)	23 (14,3)	24 (14,9)	22 (13,7)	
Tipo histológico, n (%)					
Adenocarcinoma	171 (63,6)	34 (12,6)	29 (10,8)	35 (13)	0,106
Sarcoma	23 (57,5)	6 (15)	9 (22,5)	2 (5,0)	
Subtipo histológico, n (%)					
Tipo I	127 (66,1)	20 (10,4)	18 (9,4)	27 (14,1)	0,330
Tipo II	22 (64,7)	4 (11,8)	6 (17,6)	2 (5,9)	
Comorbidades, n (%)					
DM	63 (69,2)	12 (13,2)	6 (6,6)	10 (11)	0,563
HAS e DM	59 (70,2)	11 (13,1)	4 (4,8)	10 (11,9)	0,233

*Teste qui-quadrado (χ^2): IME: Índice de Musculatura Esquelética (cm²/m²); IMEBR: Índice de musculatura de baixa radiodensidade; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DM: Diabetes Mellitus

Tabela 3: Associação dos fenótipos de musculatura esquelética com idade, com o tipo histológico, subtipo histológico, comorbidades e IMC (n=316).

Fenótipos	Sem sarcopenia + Alto IMEBR	Com sarcopenia + Alto IMEBR	Com sarcopenia + Baixo IMEBR	Sem sarcopenia + Baixo IMEBR	p*
Características					
Idade, n (%)					
<65 anos	57 (37,5)	3 (2,0)	30 (19,7)	62 (40,8)	0,000
≥ 65 anos	76 (46,3)	22 (13,4)	26 (15,9)	40 (24,4)	
Tipo histológico, n (%)					
Adenocarcinoma	114 (41,6)	20 (7,3)	45 (16,4)	95 (34,7)	0,125
Sarcoma	19 (46,3)	5 (12,2)	11 (26,8)	6 (14,6)	
Subtipo histológico, n (%)					
Tipo I	83 (42,6)	12 (6,2)	27 (13,8)	73 (37,4)	0,714
Tipo II	14 (40,0)	3 (8,6)	7 (20,0)	11 (31,4)	
Comorbidades, n (%)					
DM	52 (56,5)	7 (7,6)	11 (12,0)	22 (23,9)	0,144
HAS e DM	50 (58,8)	7 (8,2)	8 (9,4)	20 (23,5)	
IMC (kg/m²), n (%)					
Eutrófico	15 (21,1)	4 (5,6)	31 (43,7)	21 (29,6)	0,000
Sobrepeso	19 (20,4)	10 (10,8)	16 (17,2)	48 (51,6)	
Obesidade	96 (68,1)	11 (7,8)	3 (2,1)	31 (22,0)	

* Teste qui-quadrado (χ^2): IME: Índice de Musculatura Esquelética (cm²/m²); IMEBR: Índice de Musculatura de baixa radiodensidade; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DM: Diabetes Mellitus

Tabela 4: Associação entre os diferentes fenótipos de composição corporal e fenótipos de musculatura esquelética (n=316).

Fenótipos de composição corporal	Alto IMEBR	Baixo IMEBR	p*
Sem sarcopenia + excesso de peso, n (%)	115 (59,3)	79 (40,7)	0,053
Sem sarcopenia + Eutrofia, n (%)	16 (43,2)	21 (56,8)	
Com sarcopenia + excesso de peso, n (%)	21(52,5)	19(47,5)	0,000
Com sarcopenia + Eutrofia, n (%)	4(10,5)	34(89,5)	

Teste qui-quadrado (χ^2): IME: Índice de Musculatura Esquelética (cm²/m²); IMEBR: Índice de musculatura de baixa radiodensidade.

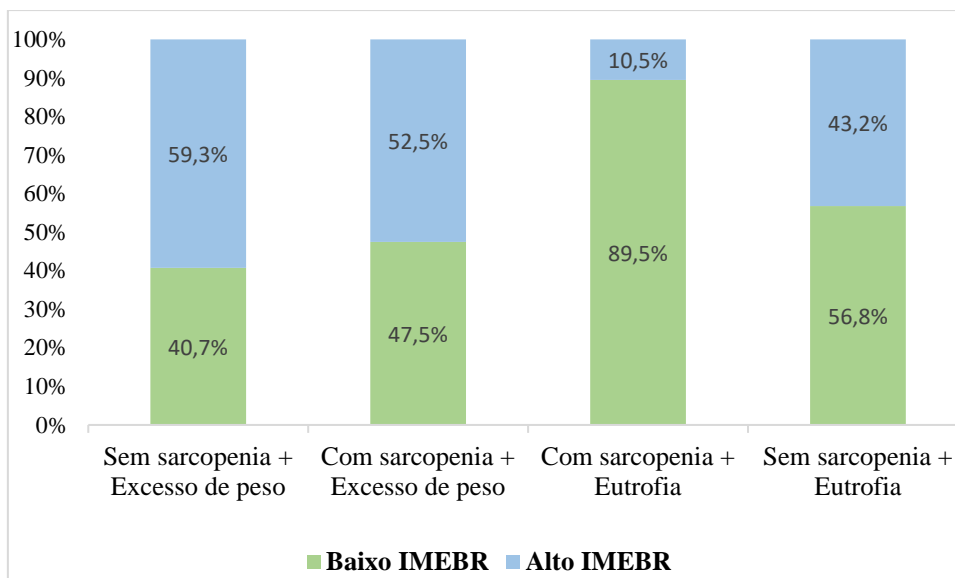


Gráfico 2: Associação entre o fenótipo IMC e o fenótipo IMEBR (n=316).

7. DISCUSSÃO

A sarcopenia é uma síndrome caracterizada por perda progressiva e generalizada de massa e força muscular com consequências, como inatividade física, doenças, crônicas, má qualidade de vida e morte (ALFONSO et al., 2010). Essa condição está associada a resultados clínicos desfavoráveis, incluindo aumento do risco de infecção e aumento da mortalidade (AWAD et al., 2012; CRUZ-JENTOFT et al., 2010; HAMAGUCHI et al., 2015; ZHUANG et al., 2016).

Em recente meta-análise, os autores avaliaram o impacto da sarcopenia na mortalidade de pacientes com câncer de tumores sólidos, concluindo que a sarcopenia está associada à piora da sobrevida global, independentemente do tipo e estágio do câncer (SHACHAR et al., 2016).

Kumar et al., 2016 avaliaram 296 mulheres com câncer ginecológico e encontraram uma prevalência de 44,6% de sarcopenia. Quando avaliado especificamente o câncer de endométrio estudos apontam uma variação de 26,4% (Rodrigues e Chaves, 2017) a 50% (KUROKI et al., 2015) de pacientes sarcopênicas. Em nosso estudo, 25,6% das mulheres apresentavam-se dentro dessa classificação.

A obesidade é uma condição em que o acúmulo excessivo de gordura pode levar a problemas de saúde, como doenças cardiovasculares, diabetes e alguns tipos de câncer (WHO, 2012). Entretanto, a obesidade, conforme definido pelo IMC, pode ser uma

ferramenta inadequada, visto que o peso ajustado para a altura não é um marcador específico da gordura corporal total (TSAI et al., 2015).

Mais recentemente, têm sido descritas alterações na infiltração de lipídios nos compartimentos inter e intramiocelulares, que podem ser estimadas pela radiodensidade muscular, expressa em HU, por meio da TC (AUBREY et al., 2014). A TC é considerada um bom recurso para avaliação da composição corporal em pacientes com câncer, pois apresenta boa acurácia e reprodutibilidade, além de ser um exame frequente no tratamento oncológico (LIEFFERS et al., 2012; TSAI, 2012).

Atualmente, há interesse em avaliar a obesidade sarcopênica, em que a obesidade e baixa quantidade de massa muscular ocorrem simultaneamente (PRADO et al., 2008). Além de ser uma condição oculta, esse fenótipo tem sido associado a piores resultados clínicos quando comparado à sarcopenia ou a obesidade isolada, incluindo hospitalizações prolongadas, maior risco de infecções pós-operatórias (VISSER et al., 2013) e maiores taxas de mortalidade (GONZALEZ et al., 2014b; PRADO et al., 2008).

A prevalência de obesidade sarcopênica em pacientes com câncer vem crescendo, e esta condição parece ser um fator de risco independente para maior mortalidade, mesmo quando ajustada para outros fatores de risco bem reconhecidos, como localização tumoral, estadiamento, idade, tipo de quimioterapia e IMC (PRADO et al., 2008).

Com o objetivo de quantificar a magnitude da variação na prevalência de obesidade sarcopênica utilizando dados publicados na literatura, foram reportadas prevalências que variaram entre 4% a 12%, dependendo da metodologia utilizada para diagnóstico deste fenótipo ou da população estudada (BATSIS et al., 2013).

No presente estudo, 12,7% da população possuía obesidade sarcopênica. Em estudo realizado em pacientes com câncer de endométrio, 22% tinha esse fenótipo (KUROKI et al., 2015). Já no estudo realizado por Gonzalez et al., 2014, avaliando 175 pacientes com diferentes tipos de câncer, 1% destes tinha obesidade associada a sarcopenia.

Em contrapartida, resultado semelhante ao nosso foi descrito por Prado et al, 2008, ao descreverem prevalência de 15% de obesidade associado a sarcopenia quando avaliaram 325 pacientes obesos com tumores sólidos. Os autores chamaram a atenção para o fato de que indivíduos com esse fenótipo têm massa magra comparável a pacientes com muito baixo peso. A obesidade sarcopênica foi independente do estágio tumoral e história da perda de peso anterior ao tratamento. Além disso, foi preditor independente de sobrevida nessa população.

Em nosso estudo, a obesidade sarcopênica foi encontrada em sua maioria em pacientes idosas, corroborando com os achados de Prado et al., 2008, em que a obesidade sarcopênica também foi mais prevalente em pacientes com idade igual ou superior a 65 anos em comparação com os mais jovens.

Poucos estudos examinaram o efeito combinado da obesidade com a massa muscular ou força em pessoas idosas. Esse fenótipo em idosos foi previamente associado a anormalidades em testes de equilíbrio, capacidade aeróbia, força e velocidade de caminhada (BAUMGARTNER, 2000; VILLAREAL et al., 2004). Uma capacidade funcional comprometida é esperada em pacientes com sarcopenia, uma vez que a força muscular se torna insuficiente para o seu peso corporal (BAUMGARTNER et al., 2004).

Dados mais recentes da literatura apontam que não somente a quantidade reduzida de ME e o excesso de peso podem ter impacto negativo no prognóstico de pacientes com câncer (PRADO et al., 2008; TAN et al., 2009). A radiodensidade muscular também está relacionada a piores desfechos clínicos, cirúrgicos e de sobrevida em pacientes com câncer (ANTOUN et al., 2013; RODRIGUES; CHAVES, 2018; SILVA DE PAULA et al., 2017; SJØBLUM et al., 2016).

Com base na metodologia proposta por Aubrey et al., 2014, que recomenda a utilização da faixa de densidade muscular de -29 a + 29 HU para identificação de infiltração de gordura no ME, a área de ME nesta faixa de densidade foi quantificada e denominada IMEBR para o presente estudo. Considerou-se que a determinação da área do IMEBR é mais apropriada para caracterizar a qualidade do músculo do que apenas a classificação baseada na radiodensidade muscular média, pois, desta forma, é possível determinar a magnitude do ME infiltrado por gordura.

Nossos resultados mostram que os idosos foram mais frequentemente classificados com alto IMEBR que os adultos. Em estudo realizado em 492 pacientes com carcinoma hepatocelular, foi descrito que a maioria dos pacientes com ME de baixa qualidade era idoso (HAMAGUCHI et al., 2015). Outro estudo destaca que a deposição de gordura intramuscular foi mais fortemente associada a um prognóstico ruim do que a idade mais avançada, indicando que a idade funcional, ao invés da idade cronológica, é um fator de risco para pacientes com câncer hepático (FUJIWARA et al., 2015).

Corroborando com nossos achados, em estudo com pacientes com câncer hepático, o IMC foi significativamente menor em pacientes com sarcopenia e maior em indivíduos com deposição de gordura intramuscular (FUJIWARA et al., 2015). Hamaguchi et al., 2016, relataram que a idade e o IMC foram significativamente maiores

em pacientes com baixa radiodensidade do ME. Em estudo avaliando homens saudáveis, idosos e adultos, a infiltração de gordura no ME foi significativa e positivamente correlacionada com o IMC (ZOICO, 2013).

O envelhecimento está associado a uma diminuição da massa muscular esquelética e aumento da gordura corporal (VILLAREAL et al., 2004). A obesidade, por sua vez, está associada à maior infiltração de gordura no ME. Considerando que cerca de 70% das mulheres com câncer de endométrio são obesas ao diagnóstico (FADER et al., 2011), identificar a relação entre obesidade e infiltração de gordura no ME torna-se importante nesta população.

A proposta de discriminar diferentes fenótipos de ME foi feita pela primeira em um estudo do nosso grupo. Entretanto, os autores focaram no IMEAR e encontraram que esse índice foi melhor preditor de complicação cirúrgica grave, mesmo após ajuste para a presença de sarcopenia (SILVA DE PAULA et al., 2017). Posteriormente, 208 mulheres com câncer de endométrio foram avaliadas a partir da classificação do ME em fenótipos que consideraram a adequação da quantidade e da radiodensidade do ME, e observou-se que a associação de baixa quantidade e baixa radiodensidade muscular agravou o desfecho mortalidade no primeiro ano após início do tratamento oncológico. Entretanto, os autores apontam a necessidade de definir um ponto de corte para a classificação da qualidade do ME (RODRIGUES; CHAVES, 2018).

O presente estudo amplia o conhecimento acerca dos possíveis fenótipos de composição corporal, visto que propõe a associação destes com os fenótipos de ME, sob a hipótese de que mesmo em indivíduos com adequada quantidade de ME, alterações na qualidade muscular poderiam ser identificadas.

A literatura recente sugere que a baixa radiodensidade muscular pode ser um marcador prognóstico de maior impacto negativo no câncer quando comparado à sarcopenia. Em um estudo de 1473 pacientes consecutivos com câncer pulmonar e abdominal, a presença de baixa radiodensidade muscular foi preditor negativo significativo (MARTIN et al., 2013). Já Rollins et al., 2016, avaliaram o impacto da composição corporal na sobrevida em pacientes com câncer de pâncreas não ressecável e colangiocarcinoma distal e mostrou que, embora a sarcopenia isolada não tenha influenciado a sobrevida, a presença de ME de baixa radiodensidade foi associada significativamente com a presença de inflamação sistêmica e menor sobrevivência.

Esse estudo possui algumas limitações, como a natureza retrospectiva, o que afeta a qualidade das informações obtidas na coleta de dados. Além disso, o estudo incluiu

apenas pacientes que realizaram TC antes do tratamento, o que gera um viés de seleção. No entanto, todos os estudos de composição corporal que utilizam TC possuem esse mesmo viés de seleção. Por fim, vale ressaltar a necessidade de padronizar pontos de corte adequados para avaliação dos indicadores de qualidade do ME, pois a falta de consenso limita a comparação dos resultados com outros estudos. Devido ao caráter descritivo, sugere-se novos estudos para avaliação da associação de desfechos desfavoráveis com os possíveis fenótipos descritos.

8. CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo apontam que o fenótipo de obesidade sarcopênica foi mais frequente em idosos. Em relação a qualidade do ME, o fenótipo de composição corporal mais frequente foi o “*sarcopenia + excesso de peso*”, e que apesar da maior população não apresentar sarcopenia, a obesidade determinou elevado IMEBR. Nosso estudo propõe que é possível avaliar a população em relação à quantidade e a qualidade do ME, sob forma de fenótipos sabendo-se que eles podem coexistir.

O interesse na qualidade do ME e acúmulo de gordura intramuscular tem aumentado devido à sua relação com desfechos clínicos desfavoráveis. Logo, é possível utilizar essa ferramenta na avaliação do prognóstico no paciente oncológico e em associação com outros desfechos clínicos.

Esses resultados reforçam a necessidade de ampliar os estudos, visto que uma combinação de fenótipos desfavoráveis, como a baixa quantidade de músculo de alta radiodensidade e alta quantidade de músculo de baixa radiodensidade, pode impactar negativamente os pacientes.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABU-ABID, S.; SZOLD, A.; KLAUSNER, J. Obesity and cancer. **Journal of Medicine**, v. 33, n. 1–4, p. 73–86, 2002.

AMERICAN CANCER SOCIETY. American Cancer Society. Cancer Prevention & Early Detection Facts & Figures 2015-2016. Atlanta: **American Cancer Society**, 2015.

AMERICAN CANCER SOCIETY. American Cancer Society. Facts & Figures 2018. **American Cancer Society**. Atlanta, 2018.

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, 15 set. 2013.

AREM, H.; IRWIN, M. L. Obesity and endometrial cancer survival: a systematic review. **International Journal of Obesity**, v. 37, n. 5, p. 634–639, maio 2013.

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.

AWAD, S. et al. Marked changes in body composition following neoadjuvant chemotherapy for oesophagogastric cancer. **Clinical Nutrition**, v. 31, n. 1, p. 74–77, fev. 2012.

BACHMANN, P. Nutrition au cours des radiothérapies et chimiothérapies. **Nutrition Clinique et Métabolisme**, v. 15, n. 4, p. 308–317, dez. 2001.

BATSISS, J. A. et al. Variation in the Prevalence of Sarcopenia and Sarcopenic Obesity in Older Adults Associated with Different Research Definitions: Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 61, n. 6, p. 974–980, jun. 2013.

BAUMGARTNER, R. N. Body composition in healthy aging. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 904, p. 437–448, maio 2000.

BAUMGARTNER, R. N. et al. Sarcopenic obesity predicts instrumental activities of daily living disability in the elderly. **Obesity Research**, v. 12, n. 12, p. 1995–2004, dez. 2004.

BITENCOURT. Câncer de endométrio: mortalidade populacional e sobrevida de uma coorte hospitalar, no Rio de Janeiro, Brasil. Dissertação de Mestrado. **Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca**. Rio de Janeiro, 2011.

CALLE, E. E. et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. **The New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 17, p. 1625–1638, 24 abr. 2003.

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

CANARY, P.C.V. et al. Câncer de endométrio: Análise de cinco anos no INCA. Rev. Bras. **Ginecol. Obstet.** (1): 14-19, 1992.

Consenso Nacional de Nutrição Oncológica / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. 2. ed. rev. ampl. atual. – Rio de Janeiro: **INCA**, 2015.

Consenso Brasileiro de Caquexia/Anorexia. **Revista Brasileira de Cuidados Paliativos.** v.3, n.3, p.7, 2011.

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

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.

DELMONICO, M. J. et al. Longitudinal study of muscle strength, quality, and adipose tissue infiltration. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 90, n. 6, p. 1579–1585, 1 dez. 2009.

DEMARK-WAHNEFRIED, W. et al. Riding the Crest of the Teachable Moment: Promoting Long-Term Health After the Diagnosis of Cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 23, n. 24, p. 5814–5830, 20 ago. 2005.

FADER, A. N. et al. Endometrial cancer and obesity: Epidemiology, biomarkers, prevention and survivorship. **Gynecologic Oncology**, v. 114, n. 1, p. 121–127, jul. 2009.

FADER, A. N. et al. Quality of Life in Endometrial Cancer Survivors: What Does Obesity Have to Do with It? **Obstetrics and Gynecology International**, v. 2011, p. 1–6, 2011.

FEARON, K. et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. **The Lancet Oncology**, v. 12, n. 5, p. 489–495, maio 2011.

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.

GATES, E. J. et al. Body mass index as a prognostic factor in endometrioid adenocarcinoma of the endometrium. **Journal of the National Medical Association**, v. 98, n. 11, p. 1814–1822, nov. 2006.

GATTA, G.; TRAMA, A.; CAPOCACCIA, R. Variations in cancer survival and patterns of care across Europe: roles of wealth and health-care organization. **Journal of the National Cancer Institute. Monographs**, v. 2013, n. 46, p. 79–87, 2013.

GONZALEZ, C. et al. Predicting pneumonia mortality using CURB-65, PSI, and patient characteristics in patients presenting to the emergency department of a comprehensive cancer center. **Cancer Medicine**, v. 3, n. 4, p. 962–970, 2014a.

GONZALEZ, M. C. et al. Obesity paradox in cancer: new insights provided by body composition. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 99, n. 5, p. 999–1005, 1 maio 2014b.

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, abr. 2000.

HAMAGUCHI, Y. et al. Preoperative intramuscular adipose tissue content is a novel prognostic predictor after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. **Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences**, v. 22, n. 6, p. 475–485, jun. 2015.

IARC, B. W. et al. **World cancer report 2014**. Lyon; Geneva: International Agency for Research on Cancer ; Distributed by WHO Press, 2014.

INCA. Instituto Nacional de Câncer; Ministério da Saúde. Serviço de Ginecologia: Rotinas internas do INCA. Rio de Janeiro (Brasil): **INCA**, 2008.

INCA. BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – Rio de Janeiro: **INCA**, 2015.

JANSEN, L. et al. Cancer survival in eastern and western Germany after the fall of the iron curtain. **European Journal of Epidemiology**, v. 27, n. 9, p. 689–693, 2012.

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.

KAAKS, R.; LUKANOVA, A.; KURZER, M. S. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology**, v. 11, n. 12, 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, 2016.

KUK, J. L. et al. Age-related changes in total and regional fat distribution. **Ageing Research Reviews**, v. 8, n. 4, p. 339–348, out. 2009.

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, mar. 2015.

KYLE, U. G. et al. Increased length of hospital stay in underweight and overweight patients at hospital admission: a controlled population study. **Clinical Nutrition**, v. 24, n. 1, p. 133–142, fev. 2005.

LA VECCHIA, C. et al. A case-control study of diabetes mellitus and cancer risk. **British Journal of Cancer**, v. 70, n. 5, p. 950–953, nov. 1994.

LACEY, J. V. et al. Endometrial carcinoma risk among women diagnosed with endometrial hyperplasia: the 34-year experience in a large health plan. **British Journal of Cancer**, v. 98, n. 1, p. 45–53, 15 jan. 2008.

LARSON-MEYER, D. E. et al. Muscle-associated triglyceride measured by computed tomography and magnetic resonance spectroscopy. **Obesity (Silver Spring, Md.)**, 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, 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 (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 99, n. 3, p. 1220–1225, set. 2005.

LIEFFERS, J. R. et al. Sarcopenia is associated with postoperative infection and delayed recovery from colorectal cancer resection surgery. **British Journal of Cancer**, v. 107, n. 6, p. 931–936, 4 set. 2012.

LINDEMANN, K. et al. Body mass, diabetes and smoking and endometrial cancer risk: a follow-up study. **British Journal of Cancer**, v. 98, n. 9, p. 1582–1585, maio 2008.

LUCENTEFORTE, E. et al. Macronutrients, fatty acids and cholesterol intake and endometrial cancer. **Annals of Oncology**, v. 19, n. 1, p. 168–172, 6 set. 2007.

Macéa JR, Macéa MIM. Anatomia Cirúrgica da Pelve Feminina. In: Figueiredo O, Neto OF. Histerectomia Vaginal: Novas Perspectivas. Londrina: Midiograf; 2002. p.63-70.

MALENFANT, P. et al. Fat content in individual muscle fibers of lean and obese subjects. **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity**, v. 25, n. 9, p. 1316–1321, set. 2001.

MALIETZIS, G. et al. Low Muscularity and Myosteatorsis Is Related to the Host Systemic Inflammatory Response in Patients Undergoing Surgery for Colorectal Cancer: **Annals of Surgery**, v. 263, n. 2, p. 320–325, fev. 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.

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.

MITSIPOULOS, 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.

MIYAMOTO, Y. et al. Sarcopenia is a Negative Prognostic Factor After Curative Resection of Colorectal Cancer. **Annals of Surgical Oncology**, v. 22, n. 8, p. 2663–2668, ago. 2015.

MORICE, P. et al. Endometrial cancer. **The Lancet**, v. 387, n. 10023, p. 1094–1108, mar. 2016.

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 = Physiologie Appliquee, Nutrition Et Metabolisme**, v. 33, n. 5, p. 997–1006, out. 2008.

MUSCARITOLI, M. et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics”. **Clinical Nutrition**, v. 29, n. 2, p. 154–159, abr. 2010.

NORMAN, S. A. et al. Modifiable Risk Factors for Breast Cancer Recurrence: What Can We Tell Survivors? **Journal of Women’s Health**, v. 16, n. 2, p. 177–190, mar. 2007.

PATEL, A. V. et al. The role of body weight in the relationship between physical activity and endometrial cancer: Results from a large cohort of US women. **International Journal of Cancer**, v. 123, n. 8, p. 1877–1882, 15 out. 2008.

PESSINI, S. A. et al. Survival and prognostic factors of patients treated for Stage I to Stage III endometrial carcinoma in a reference cancer center in Southern Brazil. **European Journal of Gynaecological Oncology**, v. 28, n. 1, p. 48–50, 2007.

PESSINI, S.A. Lesões Precursoras do Câncer de Endométrio. In: Oliveira HC, Lemgruber I, editores. **Tratado de Ginecologia**. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p. 1301-1306.

POLLAK, M. The insulin receptor/insulin-like growth factor receptor family as a therapeutic target in oncology. **Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research**, v. 18, n. 1, p. 40–50, 1 jan. 2012.

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, jul. 2008.

REIS, A.F.F. Processo Diagnóstico. In: Oliveira HC, Lemgruber I, editores. **Tratado de Ginecologia**. Rio de Janeiro: Revinter; p. 115-117, 2001.

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 jul. 2015.

RODEN, M. Muscle triglycerides and mitochondrial function: possible mechanisms for the development of type 2 diabetes. **International Journal of Obesity (2005)**, v. 29 Suppl 2, p. S111-115, set. 2005.

RODRIGUES E CHAVES. Comparing the prognostic value of different skeletal muscle radiodensity parameters in endometrial cancer. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, 2018.

ROUBENOFF, R. Sarcopenia: Effects on Body Composition and Function. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 58, n. 11, p. M1012–M1017, 1 nov. 2003.

SCHMANDT, R. E. et al. Understanding obesity and endometrial cancer risk: opportunities for prevention. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 205, n. 6, p. 518–525, dez. 2011.

- SERAPIÃO, J.J. Genitália Interna. In: Oliveira HC, Lemgruber I, editores. **Tratado de Ginecologia**. Rio de Janeiro: Revinter; p. 9-15, 2001.
- 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.
- SHAW, C. S. et al. Prolonged exercise training increases intramuscular lipid content and perilipin 2 expression in type I muscle fibers of patients with type 2 diabetes. **American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism**, v. 303, n. 9, p. E1158-1165, 1 nov. 2012.
- SHOFF, S. M.; NEWCOMB, P. A. Diabetes, body size, and risk of endometrial cancer. **American Journal of Epidemiology**, v. 148, n. 3, p. 234–240, 1 ago. 1998.
- SILVA DE PAULA, N. et al. Sarcopenia and Skeletal Muscle Quality as Predictors of Postoperative Complication and Early Mortality in Gynecologic Cancer. **International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society**, 21 dez. 2017.
- SILVEIRA, G.P.G.; PESSINI, S.A. Carcinoma de Endométrio. In: Oliveira HC, Lemgruber I, editores. **Tratado de Ginecologia**. Rio de Janeiro: Revinter; p. 1307-1316, 2001.
- 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.
- SOBIN, L. H. et al. (EDS.). **TNM classification of malignant tumours**. 7th ed ed. Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, 2010.
- STEINER, E. et al. Multivariate independent prognostic factors in endometrial carcinoma: a clinicopathologic study in 181 patients: 10 years experience at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Mainz University. **International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society**, v. 13, n. 2, p. 197–203, abr. 2003.
- 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, 2009.
- TAMANDL, D. et al. Markers of sarcopenia quantified by computed tomography predict adverse long-term outcome in patients with resected oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer. **European Radiology**, v. 26, n. 5, p. 1359–1367, maio 2016.
- TAN, B. H. L. et al. Sarcopenia in an Overweight or Obese Patient Is an Adverse Prognostic Factor in Pancreatic Cancer. **Clinical Cancer Research**, v. 15, n. 22, p. 6973–6979, 15 nov. 2009.
- THIBAUT, R.; GENTON, L.; PICHARD, C. Body composition: Why, when and for who? **Clinical Nutrition**, v. 31, n. 4, p. 435–447, ago. 2012.

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

UEDA, S. M. et al. Trends in demographic and clinical characteristics in women diagnosed with corpus cancer and their potential impact on the increasing number of deaths. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 198, n. 2, p. 218.e1-218.e6, fev. 2008.

VILLAREAL, D. T. et al. Physical Frailty and Body Composition in Obese Elderly Men and Women. **Obesity Research**, v. 12, n. 6, p. 913–920, jun. 2004.

VISSER, M. et al. Leg muscle mass and composition in relation to lower extremity performance in men and women aged 70 to 79: the health, aging and body composition study. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 50, n. 5, p. 897–904, maio 2002.

VON GRUENIGEN, V. E. et al. The impact of obesity and age on quality of life in gynecologic surgery. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 193, n. 4, p. 1369–1375, out. 2005.

VORON, T. et al. Sarcopenia Impacts on Short- and Long-term Results of Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma: **Annals of Surgery**, v. 261, n. 6, p. 1173–1183, jun. 2015.

World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Endometrial Cancer. **WHO**, 2013. Disponível: <http://www.dietandcancerreport.org>. [Acesso 18 janeiro, 2018].

WORLD HEALTH ORGANIZATION. OBESITY AND OVERWEIGHT. **WHO**, 2012. Disponível: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. [Acesso 18 janeiro, 2018].

WRITING GROUP FOR THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE INVESTIGATORS. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. **JAMA: The Journal of the American Medical Association**, v. 288, n. 3, p. 321–333, 17 jul. 2002.

XU, W.-H. et al. Nutritional factors in relation to endometrial cancer: A report from a population-based case-control study in Shanghai, China. **International Journal of Cancer**, v. 120, n. 8, p. 1776–1781, 15 abr. 2007.

ZHUANG, C.-L. et al. Sarcopenia is an Independent Predictor of Severe Postoperative Complications and Long-Term Survival After Radical Gastrectomy for Gastric Cancer: Analysis from a Large-Scale Cohort. **Medicine**, v. 95, n. 13, p. e3164, mar. 2016.

ZOICO, E. et al. Myosteatoses and myofibrosis: Relationship with aging, inflammation and insulin resistance. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 57, n. 3, p. 411–416, nov. 2013.