

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE**

**Rafaela Caetano Horta de Lima**

**Sarcopenia e toxicidade quimioterápica em pacientes oncológicos:  
revisão sistemática e metanálise**

Juiz de Fora

2021

**Rafaela Caetano Horta de Lima**

**Sarcopenia e toxicidade quimioterápica em pacientes oncológicos:  
revisão sistemática e metanálise**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde.  
Área de concentração: Saúde

Orientador: Prof. Dr. Fernando Antônio Basile Colugnati

Coorientador: Dra. Roberta da Silva Teixeira

Juiz de Fora

2021

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Lima, Rafaela Caetano Horta de .

Sarcopenia e toxicidade quimioterápica em pacientes oncológicos: revisão sistemática e metanálise / Rafaela Caetano Horta de Lima. -- 2021.

85 p. : il.

Orientador: Fernando Antônio Basile Colugnati

Coorientadora: Roberta da Silva Teixeira

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, 2021.

1. Câncer. 2. Sarcopenia. 3. Toxicidade. 4. Quimioterapia. I. Colugnati, Fernando Antônio Basile , orient. II. Teixeira, Roberta da Silva , coorient. III. Título.

**Rafaela Caetano Horta de Lima**

**Sarcopenia e toxicidade quimioterápica em pacientes oncológicos:  
revisão sistemática e metanálise**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde. Área de concentração: Saúde

Aprovada em 03 de dezembro de 2021

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Fernando Antônio Basile Colugnati - Orientador  
Universidade Federal de Juiz de Fora

---

Dra. Natalia Maria da Silva Fernandes  
Universidade Federal de Juiz de Fora

---

Dr. Nivaldo Barroso de Pinho  
Sociedade Brasileira de Nutrição Oncológica

---

Dra. Carin Weirich Gallon  
Universidade de Caxias do Sul UCS RS

## RESUMO

O câncer representa um problema de saúde pública estando a nível mundial, entre as quatro principais causas de morte prematura na maior parte dos países. O tratamento pode ser feito através de cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou transplante de medula óssea, podendo ser necessário a combinação em mais de uma modalidade. Um dos principais fatores que reduz a tolerância à quimioterapia inclui a sarcopenia que prediz um maior risco de toxicidade quimioterápica, impactando na interrupção e tolerância à terapia antineoplásica com agravamento no prognóstico de pacientes com câncer. Este trabalho tem como objetivo avaliar, de forma quantitativa e por meio de revisão sistemática, a associação da sarcopenia com a toxicidade quimioterápica em pacientes oncológicos. As bases de dados que compuseram a pesquisa incluíram: Embase, MEDLINE (via PubMed), Cochrane Library, Lilacs, Web of Science e Scopus. O relato do estudo seguiu as conformidades Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA). A literatura cinzenta foi considerada no processo de busca das evidências, de forma manual, contemplando anais de congressos dos últimos 5 anos e contato com especialistas e pesquisadores da área como fonte adicional de informação. Uma dupla de pesquisadores realizou a seleção dos estudos independentemente, em etapas, sendo análise de títulos e títulos e resumos, respectivamente e, a posteriori, análise de texto completo. A resolatividade dos desacordos coube a um terceiro revisor. A qualidade metodológica foi avaliada pela *The Cochrane Collaboration's risk of bias* e a qualidade da evidência pelo *Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation* (GRADE). A análise metanalítica compreendeu oito artigos e a revisão sistemática nove ensaios clínicos. A partir da inclusão dos estudos como subgrupos que reportaram toxicidades específicas a chance de desenvolver toxicidade no público sarcopênico é 49% maior em comparação ao não sarcopênico (OR = 1,49 IC 95%: 1,14 - 1,93). A interpretação na análise metanalítica quanto à heterogeneidade geral apresenta  $I^2 = 0\%$ , (aceitável/leve), com um valor de  $p=0,55$ , não significativo e  $T^2 = 0$ . A análise demonstra que pacientes sarcopênicos exibem maior toxicidade, independente da análise metanalítica exposta neste trabalho, ainda que variáveis as medidas de associação, todas convergiram favoravelmente à maior toxicidade nos sarcopênicos, seja considerando as toxicidades mais prevalentes, incluindo os eventos tóxicos

individuais conforme relatado nos estudos ou expondo a toxicidade em indivíduos com e sem sarcopenia.

Palavras-chave: Sarcopenia; Câncer; Quimioterapia; Toxicidade.

## ABSTRACT

Cancer represents a public health problem being, worldwide, among the four main causes of premature death in most countries. Treatment can be done through surgery, radiotherapy, chemotherapy or bone marrow transplantation, which may require a combination of more than one modality. One of the main factors that reduces tolerance to chemotherapy includes a sarcopenia, which predicts an increased risk of chemotherapy toxicity, impacting on the interruption and tolerance of antineoplastic therapy with a worsening in the prognosis of patients with cancer. This study aims to quantitatively evaluate, through a systematic review, the association of sarcopenia with chemotherapy toxicity in cancer patients. The databases that made up the search included: Embase, MEDLINE (via PubMed), Cochrane Library, Lilacs, Web of Science and Scopus. The study report followed the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) compliance. Gray literature was considered in the process of searching for evidence, manually, including conference proceedings of the last 5 years and contact with specialists and researchers in the area as an additional source of information. A pair of researchers carried out the selection of studies independently, in stages, with analysis of titles and titles and abstracts, respectively, and, a posteriori, analysis of the full text. The resolution of disagreements fell to a third reviewer. Methodological quality was assessed by The Cochrane Collaboration's risk of bias and the quality of evidence by the Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation (GRADE). The meta-analytic analysis comprised eight articles and the systematic review nine clinical trials. From the inclusion of studies as subgroups that reported specific toxicities aThe chance of developing toxicity in the sarcopenic public is 49% higher compared to the non-sarcopenic group (OR = 1.49 95% CI: 1.14 - 1.93). The interpretation in the meta-analytic analysis regarding the general heterogeneity presents  $I^2 = 0\%$ , (acceptable/mild), with a value of  $p=0.55$ , not significant and  $T^2 = 0$ . The analysis demonstrates that sarcopenic patients exhibit greater toxicity, , independently of the meta-analytic analysis presented in this work, although variable association measures, all converged favorably to greater toxicity in sarcopenics, whether considering the most prevalent toxicities, including individual toxic events as reported in the studies or exposing the toxicity in individuals with and without sarcopenia.

Keywords: Sarcopenia; Neoplasms; Drug Therapy; Toxicity.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	– Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020, por sexo, exceto pele não melanoma	13
Figura 2	– Diagrama de Venn de classes de IMC e pacientes sarcopênicos	16
Figura 3	– Sarcopenia e mecanismos subjacentes à toxicidade quimioterápica	22
Figura 4	– Fluxo de seleção dos artigos da Revisão Sistemática	31
Figura 5	– Distribuição de artigos encontrados nas bases de dados	32
Figura 6	– Gráfico de risco de viés	33
Figura 7	– Metanálise da toxicidade mais prevalente quimioterápica em indivíduos sarcopênicos e não sarcopênicos	40
Figura 8	– Metanálise da toxicidade quimioterápica em indivíduos sarcopênicos e não sarcopênicos	42
Figura 9	– Metanálise da toxicidade quimioterápica em indivíduos sarcopênicos e não sarcopênicos a partir do log-odds, por subgrupos	43

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	– Características gerais dos estudos incluídos na revisão sistemática	35
Tabela 2	– Características da exposição, tratamento e resultados dos estudos incluídos da revisão sistemática	36
Tabela 3	– Modelo tabela 2X2 (Sarcopenia X toxicidade)	54
Tabela 4	– Avaliação da qualidade da evidência do desfecho crítico toxicidade para tomada de decisão pela ferramenta GRADE	46

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AE	Eventos adversos
ATGL	Lipase de triglicérides de tecido adiposo
CTCAE	Critérios comuns de toxicidade do Instituto Nacional de Câncer
EWGSOP	European Working Group on Sarcopenia in Older People
GRADE	Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation
HSL	Lipase hormônio-sensível
IC	Intervalo de confiança
MuRF-1	Muscle RING finger-containing protein 1
OR	Odds ratio
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis
PRISMA-P	Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols
PROSPERO	International prospective register of systematic reviews
STE	Eventos tóxicos graves

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>12</b>
1.1	CÂNCER .....	12
1.2	TRATAMENTOS .....	14
1.3	SARCOPENIA.....	15
1.4	EFEITOS COLATERAIS E SUA RELAÇÃO COM A SARCOPENIA .....	19
<b>2</b>	<b>OBJETIVO</b> .....	<b>24</b>
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>25</b>
3.1	ACRÔNIMO PECO .....	25
3.1.1	População do estudo .....	25
3.1.2	Intervenção.....	25
3.1.3	Comparador.....	26
3.1.4	Desfechos.....	26
3.2	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE .....	26
3.3	ESTRATÉGIA DE BUSCA .....	26
3.4	GESTÃO DE DADOS.....	27
3.5	SELEÇÃO DOS ESTUDOS .....	27
3.6	EXTRAÇÃO DOS DADOS .....	27
3.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	28
3.8	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA .....	28
3.9	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA .....	29
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>30</b>
4.1	BUSCA E SELEÇÃO INICIAL DOS ARTIGOS ORIGINAIS.....	30
4.2	ANÁLISE DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS .....	32
4.3	EXTRAÇÃO DE DADOS.....	34
4.4	METANÁLISE .....	38
4.5	ANÁLISE DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA DOS ESTUDOS .....	46
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>48</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>52</b>
<b>7</b>	<b>FINANCIAMENTO</b> .....	<b>53</b>
<b>8</b>	<b>TABELAS</b> .....	<b>54</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>55</b>
	<b>APÊNDICE A - Artigo submetido</b> .....	<b>63</b>

<b>APÊNDICE B - PRISMA-P 2015 Checklist preenchido .....</b>	<b>76</b>
<b>APÊNDICE C - Estratégias de busca das base de dados .....</b>	<b>79</b>
<b>APÊNDICE D - Formulário de extração de dados .....</b>	<b>81</b>
<b>APÊNDICE E - Mensagem eletrônica encaminhada ao autor correspondente do artigo Weiss et al., 2019 .....</b>	<b>84</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 CÂNCER

O câncer representa um problema de saúde pública mundial, sendo caracterizado pelo crescimento celular anormal, descoordenado e sem finalidade benéfica ao organismo. Estas células tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, determinando a formação de tumores malignos, que podem espalhar-se para outras regiões do corpo, chamados de metástase. A diferenciação do câncer se dá pela velocidade de multiplicação das células, bem como pela capacidade metastática (INCA, 2020).

Em condições de normalidade, as células que compõe os tecidos humanos, se multiplicam constantemente, passando pelas etapas ordenadas de crescimento, proliferação e morte, respectivamente. O reflexo desse ciclo responde às demandas habituais do corpo, não sendo sinônimo de desarmonia e malignidade. O crescimento das células do câncer se diferencia do crescimento normal esperado, uma vez que as células mantêm um crescimento descontrolado, marcado pelo descontrole da divisão celular e invasão de estruturas orgânicas. As células podem proliferar de maneira controlada e não controlada. A primeira recebe estímulo próprio ou anormal, passível de mudanças morfológicas e funcionais, porém reversível quando cessado o estímulo. A segunda há formação de tecido composto por uma massa anormal, sendo autossuficientes, ainda que interrompidos os estímulos causadores (MS, 2019).

Os tumores ou neoplasias correspondem ao descontrole da proliferação celular, sendo subdivididos em benignas com formação de células comuns ao tecido normal e ausência de metástase ou malignas com formação de células diferentes do tecido saudável, com infiltração, crescimento acelerado e constante presença de metástase (MS, 2019).

Os proto-oncogenes são genes ativos nas células cancerosas, estando inativos nas células normais. Uma vez ativados, eles se convertem em oncogenes, que tem o papel de transformar a célula saudável em célula maligna, caracterizando a carcinogênese. Esta sofre influência de agentes cancerígenos, que irão contribuir

para o início (fase em que os gens sofrem ação dos carcinógenos), promoção (célula alterada sob ação dos oncopromotores), evolução (descontrole irreversível da multiplicação celular) e inibição do tumor, em um tempo determinado (MS, 2019).

As causas da doença incluem fatores internos (genéticos) e/ou externos (estilo de vida, hábitos alimentares, tabagismo, alcoolismo). No cenário brasileiro as neoplasias ganharam relevância, justificado pelo aumento da mortalidade no país (FRIO et. al., 2015) estando a nível mundial, entre as quatro principais causas de morte prematura na maior parte dos países, ou seja, a que ocorre em idade inferior aos 70 anos (BRAY et. al., 2018). Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde, em 2030, surgirão 27 milhões de novos casos de câncer e 17 milhões de mortes serão por câncer. Estima-se 75 milhões de pessoas vivas com a doença (INCA, 2020).

O inquérito multicêntrico estima para o triênio 2020-2022, 625 mil novos casos a cada ano, excluindo os de pele não melanoma, 450 mil. Considerando regiões geográficas, o sul, sudeste e a região nordeste concentram 23,4%, mais de 60% e 27,8% da incidência, respectivamente. A distribuição por sexo está representada na figura 1 (INCA, 2020).

Figura 1 - Distribuição proporcional dos dez tipo de câncer mais incidentes estimados para 2020 por sexo, exceto pele não melanoma

Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%
Próstata	65.840	29,2%	Homens	Mulheres	Mama feminina	66.280	29,7%
Cólon e reto	20.520	9,1%			Cólon e reto	20.470	9,2%
Traqueia, brônquio e pulmão	17.760	7,9%			Colo do útero	16.590	7,4%
Estômago	13.360	5,9%			Traqueia, brônquio e pulmão	12.440	5,6%
Cavidade oral	11.180	5,0%			Glândula tireoide	11.950	5,4%
Esôfago	8.690	3,9%			Estômago	7.870	3,5%
Bexiga	7.590	3,4%			Ovário	6.650	3,0%
Linfoma não Hodgkin	6.580	2,9%			Corpo do útero	6.540	2,9%
Laringe	6.470	2,9%			Linfoma não Hodgkin	5.450	2,4%
Leucemias	5.920	2,6%			Sistema nervoso central	5.220	2,3%

\*Números arredondados para múltiplos de 10.

Fonte: INCA (2020).

## 1.2 TRATAMENTOS

O tratamento do câncer pode ser feito através de cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou transplante de medula óssea, podendo ser necessário a combinação em mais de uma modalidade, na grande maioria (INCA, 2020).

A quimioterapia disponível na prática clínica tem avançado nas últimas décadas, sustentando uma posição promissora no tratamento oncológico (FAUCI et al., 2008). Consiste em uma terapia sistêmica à base de quimioterápicos ou antineoplásicos com estruturação terapêutica variável e individualizada. A quimioterapia prévia ou neoadjuvante é indicada para reduzir o tumor, tornando-o ressecável. A adjuvante é realizada após o procedimento cirúrgico curativo, em casos em que o indivíduo não apresenta neoplasia maligna que se pode detectar por exame físico e análises complementares, tendo como finalidade erradicar células residuais e reduzir metástase. A quimioterapia curativa consiste na terapia alvo quando implementada como tratamento principal, podendo ou não requerer cirurgia e radioterapia, visando controle completo do tumor. A quimioterapia para controle temporário de doença não tem como fim a cura, no entanto, pode aumentar a sobrevida em tumores avançados ou recidivados. A quimioterapia paliativa tem foco em amenizar sinais e sintomas sem repercussão necessária à sobrevida. (MS, 2020).

Diversas formulações de quimioterápicos são empregadas para o tratamento, tendo suas particularidades no que diz respeito à composição química, prescrição, administração e efeitos colaterais, segundo cada tipo de câncer (ACS, 2021). Fármacos associados ou poliquimioterapia são mais eficazes, incluindo exceções incomuns quando comparado à monoterapia, pois utilizam dose plena gerando morte celular máxima. Em relação à intensidade da dose, esta limita a chance de cura, já que há uma relação favorável do aumento da dose e eficácia clínica (RAMOS et al., 2017).

O ciclo celular em suas diferentes fases constitui o alvo dos medicamentos quimioterápicos, sendo as células cancerosas formadas previamente às normais, otimizando a ação do fármaco. Todavia, não há diferenciação entre ambos os tipos de células, causando danos e efeitos colaterais (ACS, 2021). Os agentes utilizados



na terapia antineoplásica afetam tanto as células normais como as modificadas, ainda que causem maior dano às células malignas do que às dos tecidos normais. Os citotóxicos não são letais às células neoplásicas de modo seletivo (FAUCI et al., 2008).

Parâmetros de composição corporal, sobretudo a quantidade de músculo e a densidade interferem no desfecho e sobrevida do paciente portador de câncer, (ROSENBERG, 1997). No câncer de pâncreas (MINTZIRAS, 2018) e esofágico (BOSHIER, 2018) foi referida associação com pior sobrevida, bem como em câncer gástrico (KAMARAJAH, 2019) e colorretal (SUN, 2018) para o diagnóstico de sarcopenia. No que diz respeito à infiltração de gordura no músculo, medida originada por imagem de tomografia computadorizada de maneira indireta (KROENKE, 2018), há associação também à piores desfechos em sobrevida em diversos tipos de câncer (MARTIN, 2013), incluindo o câncer de ovário (AUST, 2015), pâncreas (AKAHORI, 2015) e colorretal (KROENKE, 2018) como descrito na sarcopenia isolada. O excedente de tecido adiposo inter e intramuscular, bem como a gordura intramiocelular, interferem de forma desfavorável no metabolismo e na capacidade de gerar força nos indivíduos (SUEDA, 2018). Pacientes com obesidade sarcopênica apresentam um aumento na gordura visceral, indicando a relevância que esse componente pode afetar na mortalidade, sendo fator de risco independente (OKUMURA, 2017). No cenário do tratamento radioterápico isolado ou em conjunto com a quimioterapia, indivíduos sarcopênicos sob esquema neoadjuvante trouxeram piores desfechos no risco de óbito (COSTA, 2019).

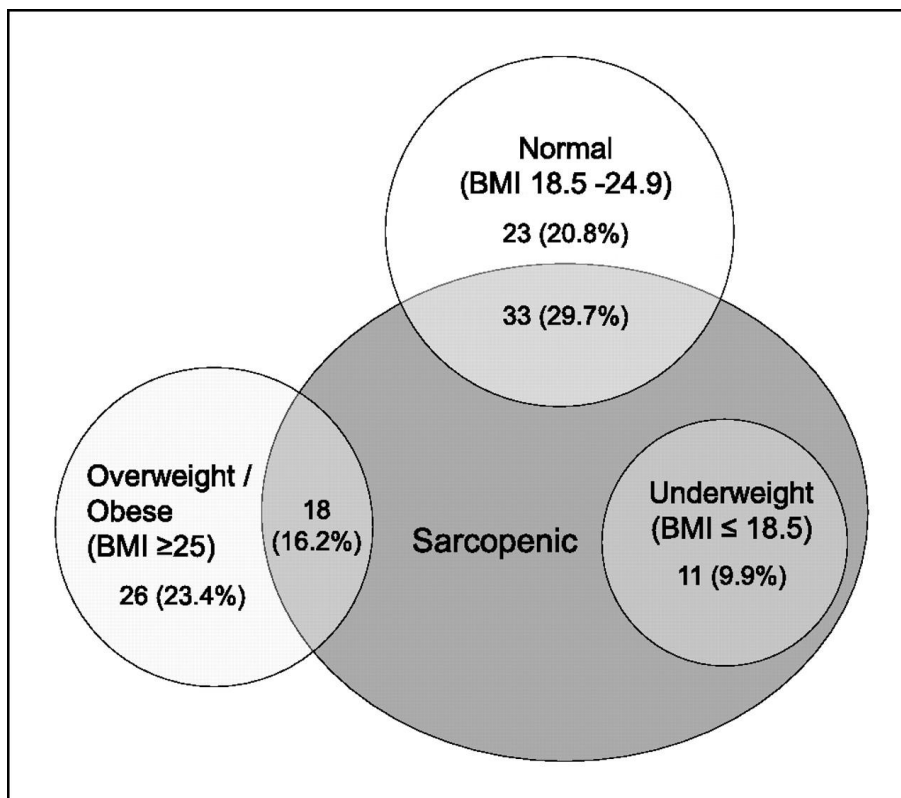
### 1.3 SARCOPENIA

No final da década de 90, já era consenso que a desnutrição estava associada a uma redução da tolerância à quimioterapia (FRIO et al., 2015). Entre os pacientes com câncer, a desnutrição calórica e proteica em internados, no Brasil, chega a 52%, segundo dados do estudo multicêntrico Inquérito Brasileiro de Nutrição Oncológica (SBNO, 2020). No cenário atual, pesquisas tem se concentrado em descrever a desnutrição sob um ponto de vista mais amplo, corroborando com evidências que tornam a resposta à quimioterapia menos eficaz em pacientes desnutridos, independentemente da queda no percentual de perda ponderal (NASCIMENTO, 1991; DEWYS, 1980).

Vários autores documentaram esse efeito em pacientes com tumores do trato gastrointestinal (CORONHA, 2011), do pulmão (TRUTSCHNIGG, 2008; LOTICI, 2014), mama (OLIVEIRA, 2013), ovário (GUPTA, 2006), linfoma (SIDDIQUI, 2010) e outros (PASTORE, 2013).

Um dos principais fatores que reduz a tolerância à quimioterapia inclui a depleção de massa muscular, independente do peso e estado nutricional atual (BOZZETTI, 2017) e Índice de massa corporal (IMC). A prevalência da sarcopenia foi demonstrada nas categorias de IMC normal, baixo e sobrepeso/obesidade, conforme figura 2 (TAN et al., 2009).

Figura 2- Diagrama de Venn de classes de IMC e pacientes sarcopênicos



Fonte: TAN et al. (2009).

A perda de massa e força muscular, junto com a degradação funcional caracterizam a sarcopenia (MALMSTROM; MORLEY, 2013). Esta pode ser classificada em primária e secundária, sendo associada ao envelhecimento pela

idade na ausência de doença e relacionada à presença desta, respectivamente (BEAUDART et al., 2016). A fisiopatologia da sarcopenia envolve a regulação negativa dos hormônios anabólicos, tendo a insulina como exemplo e hormônios do crescimento e sexuais, além de elevar a apoptose no músculo e promover liberação e circulação de citocinas (DALLE, 2017).

Os métodos mais fidedignos e difundidos para diagnóstico da sarcopenia a partir da contagem muscular compreendem a bioimpedância elétrica e técnicas de imagem, como ressonância magnética e tomografia computadorizada da terceira vértebra lombar (CRUZ-JENTOFT et al., 2019).

É sabido que o câncer exerce influência na composição corporal do indivíduo, tendo como característica a perda de massa magra com uma preservação relativa de massa proteica visceral (CORONHA, 2011). A perda do músculo esquelético em portadores de câncer foi o parâmetro principal demonstrado em estudos de composição corporal capaz de prever toxicidade quimioterápica, além de complicações pós operatórias e mortalidade (BARACOS; KAZEMI-BAJESTANI, 2013).

A sarcopenia, que manifesta a perda de massa muscular independente da perda de tecido adiposo, é uma condição que afeta um alto percentual de pacientes com um intervalo sujeito ao tipo de tumor primário e estágio da doença (BOZZETTI, 2017). Na população oncológica, possui uma alta prevalência para ambos os sexos, alternando entre 5% a 89%, conforme o tipo e estágio da doença (RIER et al., 2016), com uma taxa estimada de 38,7% (PAMOUKDJIAN et al., 2018).

Os doentes podem ser sarcopênicos, mesmo que e seu estado nutricional seja aparentemente mantido ou ainda esteja em sobrepeso ou obesidade (ROELAND, 2017).

A sarcopenia primária, perda de apetite (anorexia) e diminuição da força muscular com fadiga (astenia) compartilham circunstâncias comuns como fraqueza e inflamação com a caquexia, tendo suas dessemelhanças (SILVA, 2020). A caquexia, caracterizada como uma síndrome multifatorial, também é recorrente em doenças como o câncer, afetando uma gama de vias metabólicas e tendo a inflamação, perda

de peso progressiva e depleção do tecido adiposo e músculo esquelético como atributos (FEARON, 2011). A inflamação reflete em danos hepático, cerebral e nas estruturas musculares e de gordura, sendo o destaque da caquexia (ARGILÈS, et al., 2012). Nesse cenário, a caquexia pode apresentar-se em pré caquexia, caquexia e caquexia avançada. A inflamação sistêmica é comum a todas, todavia na pré caquexia há perda ponderal <5%, na caquexia ocorre perda ponderal >5%, sendo perda ponderal >2% deve-se considerar o indivíduo sarcopênico ou com IMC <20 kg/m<sup>2</sup>. Na última fase da caquexia, denominada caquexia avançada, os indivíduos possuem expectativa de vida <3 meses, tendo a doença (câncer) não mais responsiva ao tratamento (ARENDS, 2021).

O conceito de obesidade sarcopênica consiste na baixa massa magra nesta população (CEDERHOLM et al., 2017), representando um preditor relevante de efeitos adversos, ainda que seja mascarado pelo excesso de gordura e água extracelular (PRADO et al., 2016), refletindo em uma visão equivocada de estado nutricional satisfatório (ROELAND, 2017). A avaliação de perda ponderal não consegue identificar alterações na composição corporal e massa muscular. Um estudo recente mostrou que 41% dos pacientes com perda <5%, apresentam, em contrapartida, uma depleção de massa muscular > 5% do valor padrão (ROELAND, 2017).

A sarcopenia e a caquexia podem co-existir, sobretudo em indivíduos com mais idade, no entanto, a sarcopenia é um dos elementos da caquexia (MUSCARITOLI, 2010).

Foi demonstrado que a incidência da sarcopenia evolui no câncer de acordo com a dose e o tempo de duração do tratamento quimioterápico (OFLAZOGLU et al., 2020). A terapia neoadjuvante é responsável por aumentar em 17% a prevalência da sarcopenia até o término da terapêutica (YIP et al., 2014). Quimioterápicos são administrados com base no cálculo da área de superfície corporal individual ( $\sqrt{(\text{altura} \times \text{peso}) / 3600}$ ), no entanto, os protocolos referem uma dose elevada por kg de massa magra e tecido muscular esquelético, com desfechos de toxicidade (GÉRARD et al., 2016). Essa estimativa não considera os

componentes musculares e de gordura do corpo (ANTOUN; BORGET; LANOY, 2013).

#### 1.4 EFEITOS COLATERAIS E SUA RELAÇÃO COM A SARCOPENIA

A terapia antineoplásica tem alcance sistêmico, com ação tanto em células saudáveis quanto em células cancerosas. A frequência de náuseas, vômito e diarreia pode ser explicada pela ação dos fármacos ser direcionada para células de crescimento rápido, reconhecidas em tais sítios (ANDRADE, 2007). Compreender os efeitos colaterais auxilia na prevenção e manejo dos sinais e sintomas (SILVA, 2013).

A partir do entendimento do ciclo celular, define-se o tratamento segundo cada fase e classifica-se o fármaco pela estrutura química: os alquilantes têm efeito citotóxico afetando o DNA no núcleo, matando as células em repouso ou em divisão constante. Os principais exemplos são a ciclofosfamida, ifosfamida, cisplatina e carboplatina. Os antimetabólicos (tioguanina, metotrexato e fluorouracil) agem no bloqueio da síntese de enzimas indispensáveis ou na transmissão incorreta de mensagens à nível de DNA e RNA, inibindo suas funções. Os antibióticos antitumorais bloqueiam a duplicação e separação das cadeias de DNA e RNA ou oportuniza a destruição dos filamentos simples de DNA pela ação da topoisomerase (BONASSA, 2005).

As drogas antineoplásicas podem causar desde efeitos mais brandos como dor de cabeça, vertigens, tonturas, vômitos, alopecia e pigmentação da pele, até efeitos severos como formação de novos tumores e repercussões mutagênicas e teratogênicas (MARTINS, 2015).

A leucopenia, anemia e trombocitopenia pertencem à toxicidade hematológica. A toxicidade do trato gastrointestinal é a mais prevalente, englobando náuseas e vômito, mucosite e estomatite. Disfunções no fígado podem progredir para hepatomegalia, necrose, colestase, hepatite e doença veno-oclusiva, sendo em sua maioria, reversível com a suspensão do tratamento. A presença de tosse, dispneia, cianose e taquipneia podem indicar eventos tóxicos a nível pulmonar. A toxicidade cardíaca pode provocar insuficiência cardíaca congestiva e falência

posteriormente, sendo decorrente de um efeito cascata. A função renal pode ficar sobrecarregada e ter sua excreção prejudicada, repercutindo no aumento das escórias nitrogenadas com lesão renal aguda irreversível, em alguns quadros. Tal desfecho impacta em alterações metabólicas marcadas por redução de magnésio e sódio e aumento de potássio e ácido úrico, todavia, podem ser dificultadas pela hidratação satisfatória e consumo de diuréticos (FONSECA, 2000).

As desordens neurológicas mais descritas integram a depressão, parestesias de pés e mãos, sensação de formigamento, ageusia, vertigem e sonolência. Manifestações reprodutivas com impacto na performance no ovário das mulheres e testículo nos homens tem potencial de não ser restabelecida, sendo que as mulheres podem ainda ser acometidas com amenorreia temporária e ciclo irregular, além de redução da libido. A toxicidade dermatológica pode se apresentar como local ou sistêmica, sendo a primeira causada por extravazamento do medicamento gerando irritação e destruição do tecido e a segunda manifesta-se em eritema, urticária, hiperpigmentação, fotossensibilidade, alopecia e alterações em unhas (FONSECA, 2000).

As proporções de massa magra e tecido adiposo decorrente da heterogeneidade da composição corpórea do público oncológico podem influenciar o metabolismo dos quimioterápicos (MOURTZAKIS et al., 2008). Indivíduos com baixa massa muscular esquelética recebem uma sobredose por apresentar área e volume reduzidos, quando a distribuição da droga é baseada na área de superfície corporal.

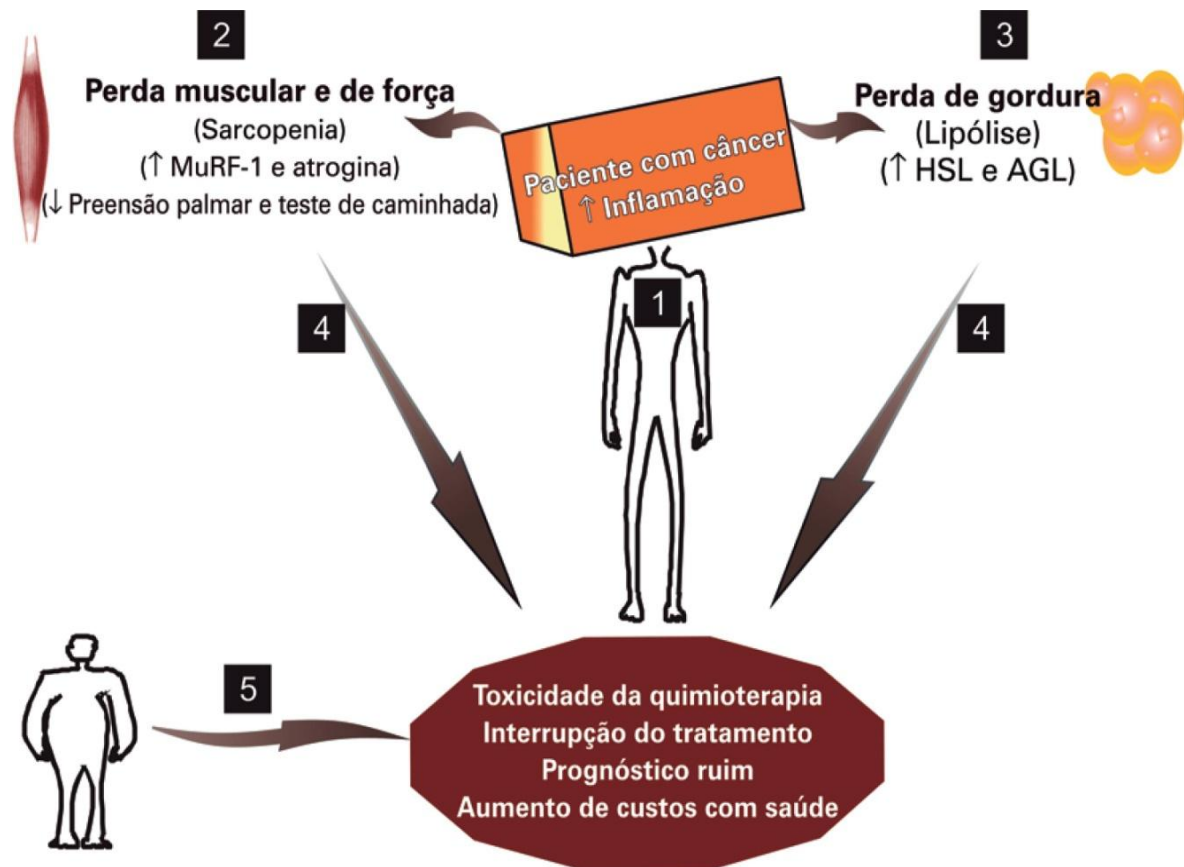
Além da distribuição diminuída, portadores de câncer com baixa massa muscular podem apresentar depuração plasmática de diversos quimioterápicos inferior quando comparado a indivíduos saudáveis do ponto de vista muscular (HILMI et al., 2019). A massa muscular reduzida repercute ainda na barreira intestinal, causando hiperpermeabilidade da membrana, permitindo a entrada de endotoxinas na circulação sistêmica, caracterizando uma inflamação de baixo grau. A terapia anticâncer fragiliza as junções dos tecidos entéricos exacerbando o risco de toxicidade (KLEIN et al., 2013).

A presença da sarcopenia pode ocasionar, além da redução da dose quimioterápica, uma interrupção do tratamento, impactando no prognóstico de

pacientes oncológicos (VEGA et al, 2016), como maior tempo de internação hospitalar, redução da capacidade funcional e maior risco de quedas e infecções. (BARACOS, 2010). A resposta ao tratamento e efeitos colaterais está suscetível a essa repercussão (LOOIJAARD et al., 2021) e, independentemente da desnutrição, pode afetar adversamente o prognóstico de pacientes oncológico (VEGA et al., 2016). Pela característica não lipofílica dos quimioterápicos, a massa magra pode representar uma distribuição mais fidedigna desses fármacos (PRADO et al., 2007).

VEGA e colaboradores 2016 (figura 3) expõem os mecanismos subjacentes à toxicidade mediada pela quimioterapia e o estado inflamatório decorrente do tumor refletindo na perda de massa muscular e gordura. Na sarcopenia há superexpressão da MuRF-1 e atrogina no músculo esquelético, ambas proteínas com efeito de potencializar a degradação muscular, bem como a lipólise por meio da ativação de vias adrenérgicas pela proteína quinase A, HSL e ATGL (MENDES et al., 2015).

Figura 3 - Sarcopenia e mecanismos subjacentes à toxicidade quimioterápica



Fonte: VEGA et al. (2016).

Há evidências da massa corporal magra ser um parâmetro mais propício na adequação das doses de quimioterápicos (PRADO et al., 2007). Logo, pode ser considerado um importante fator prognóstico com desfecho negativo, além de um determinante de maiores custos em saúde.

Pacientes sarcopênicos exibiram maior toxicidade quimioterápica e pior adesão aos tratamentos oncológicos. Além disso, várias drogas antineoplásicas parecem piorar a sarcopenia. Há várias premissas para prevenir e tratar a sarcopenia, incluindo inicialmente a abordagem precoce e multiprofissional, destacando prioridades e sequências de tratamentos e profissionais capacitados, respeitando a condição única do indivíduo (BOZZETTI, 2017).

No desfecho do paciente oncológico, medidas de composição corporal têm sido promissoras. A toxicidade quimioterápica ou o prognóstico podem ser preditos por essas mensurações (ANTOUN; BORGET; LANOY, 2013). Os efeitos tóxicos da



quimioterapia são recorrentes e dificultam o seguimento do tratamento pela exposição aumentada aos sintomas.

A avaliação dos efeitos adversos em oncologia é um componente importante do plano terapêutico, uma vez que determinará ajustes de dose e definição de interrupção ou continuidade do tratamento (ANVISA, 2011). O Instituto Nacional de Câncer norte-americano desenvolveu a ferramenta de critérios comuns de toxicidade (CTCAE) em 1983, sendo traduzida e padronizada no Brasil em 2002. A graduação das ocorrências é definida em cinco modalidades, de acordo com o sistema afetado, variando em evento adverso leve, sem indicação de intervenção médica, assintomático/sintomatologia leve, relato em achados clínicos/diagnósticos e óbito (NCI, 2010).

A toxicidade quimioterápica foi descrita em tópicos por Funchs e Wannmacher, sendo: toxicidade gastrintestinal, pulmonar, cardíaca, hepatológica, renal e neurológica, além de disfunções metabólica, reprodutiva e da derme. Manifestações alérgicas e anafiláticas são referidas, todavia, a toxicidade hematológica e a fadiga constituem as mais fatais (FUNCHS & WANNMACHER, 2017).

Faz-se necessário um esclarecimento acerca da relação entre sarcopenia e toxicidade quimioterápica, a fim de favorecer o desfecho clínico desse público.

## **2 OBJETIVO**

Avaliar, de forma quantitativa e por meio de uma revisão sistemática, a associação da sarcopenia com a toxicidade quimioterápica em pacientes oncológicos.

### 3 METODOLOGIA

O presente estudo seguiu a recomendação *Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis* (PRISMA, 2015) e foi precedido da elaboração de um protocolo, tendo como produto o artigo intitulado “Sarcopenia and chemotherapy toxicity in oncological patients: *A systematic review protocol*” submetido à revista *BMC Systematic Reviews* sob o número SYSR-D-21-00728 (apêndice A) em análise, até o presente momento. Para a elaboração do protocolo, seguiu-se a lista de verificação *Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols* (PRISMA-P) contendo os componentes dominantes para a realização de uma revisão sistemática e metanálise, disponível no apêndice B (SHAMSEER et al., 2015).

O estudo foi registrado na PROSPERO em abril de 2020 (International prospective register of systematic reviews), sob o número CRD42020166229 e atualizado em junho de 2021.

#### 3.1 ACRÔNIMO PECO

Os critérios de elegibilidade pautaram-se pelo acrônimo PECOS (P: população de interesse; E: exposição; C: controle; O: desfecho/outcome; S: study design).

##### 3.1.1 População do estudo

A população do estudo foi composta por pacientes com diagnóstico de câncer, independentemente da localização da doença, de ambos os sexos em tratamento quimioterápico isolado ou concomitante à radioterapia. Não houve distinção entre dose e fármacos utilizados. Pacientes em tratamento com fim paliativo e/ou diagnosticados com distrofia muscular foram excluídos.

##### 3.1.2 Intervenção

A exposição considerada foi a sarcopenia em pacientes sob tratamento quimioterápico.

### 3.1.3 Comparador

O comparador foram os pacientes expostos à quimioterapia que não apresentavam sarcopenia.

### 3.1.4 Desfechos

Os desfechos incluíram a toxicidade quimioterápica como desfecho primário ou secundário a partir da utilização da ferramenta validada denominada Critérios Comuns de Toxicidade do *National Cancer Institute*, versão 1 a 6. A sarcopenia foi avaliada por meio de tomografia computadorizada.

## 3.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Somente ensaios clínicos controlados randomizados foram incluídos na revisão sistemática. Não houve restrição por período e idade. Estudos em idiomas diversos ao português, inglês e espanhol não compuseram o escopo da presente revisão.

O relato do estudo seguiu as conformidades do PRISMA.

## 3.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA

As bases de dados pesquisadas incluíram: Embase, MEDLINE (via PubMed), Cochrane Library, Lilacs, Web of Science e Scopus. A literatura cinzenta foi considerada no processo de busca das evidências, de forma manual. Anais de congressos (*Annals of Oncology*; Congresso Brasileiro de Nutrição Oncológica) dos últimos cinco anos também foram pesquisados nos respectivos sites e coletados nas bases indexadas, como a Web of Science. Foi previsto contato com especialistas e pesquisadores da área, caso necessário, como fonte adicional de informação.

Os termos de pesquisas elaborados com base no uso de descritores e termos de texto livre no texto foram: *Neoplasms*, *Sarcopenia*, *Drug therapy* e *Toxicity*. A estratégia de busca empregada, incluindo os limites utilizados, consta no apêndice C.

### 3.4 GESTÃO DE DADOS

O software Endnote Web foi empregado na condução da revisão sistemática, tendo o Excel como programa suporte. A organização das planilhas ficou sob responsabilidade de um revisor (RCHL), que também alimentou o gerenciador, subsidiou a divisão, limitando e/ou liberando acesso ao demais revisores.

### 3.5 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Uma dupla de pesquisadores (RCHL e PBSA) realizou a seleção dos estudos de maneira independente, em duas etapas: análise de títulos e resumos e, a posteriori, análise de texto completo. A resolutividade dos desacordos coube a um terceiro revisor (RST).

### 3.6 EXTRAÇÃO DOS DADOS

Os dados dos estudos foram extraídos por dois revisores, independentes, estando as discordâncias resolvidas por um terceiro revisor. Um formulário de extração foi elaborado e previamente testado (apêndice D) em três dos nove estudos selecionados com o intuito de identificar inconsistências e realizar as adequações pertinentes. O formulário foi composto pelos seguintes itens: (i) identificação geral do estudo; (ii) características do estudo e dos participantes; (iii) exposição; e (iv) desfechos avaliados.

No decurso da extração, houve necessidade de recorrer aos autores dos estudos de Weiss et al., 2019 e Anandavadivelan et al., 2015 por email com a finalidade de quantificar a toxicidade por grupo de interesse, seja sarcopênico ou não e definir a inclusão ou exclusão nas análises quantitativas e/ou descritivas. Weiss et al., 2019 retornou o contato eletrônico com as informações solicitadas (apêndice E), no entanto, o contato com Anandavadivelan et al., 2015, não teve êxito. Dessa forma, para este estudo, foi realizada uma adaptação a partir da odds ratio (OR) por meio de testagem do número de eventos nos grupos sarcopenia e não sarcopenia, já que o número total por grupo era conhecido.

Após essa fase, procedeu-se a extração final de todos os demais artigos inseridos na revisão sistemática.

### 3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a síntese quantitativa, foi adotado o software RevMan 5.3 (Review Manager) produzido pela colaboração Cochrane (BORENSTEIN et al., 2009). Os dados encontram-se sumarizados em tabelas (1 e 2) e gráficos de floresta (figura 7 e 8).

O desfecho foi avaliado por meio de variável dicotômica, tendo cada desfecho individual com duas possíveis respostas categóricas: presença ou ausência de toxicidade. Os dados foram exibidos em uma tabela 2X2 (tabela 3).

A medida de efeito correspondente empregada foi a razão de chance ou odds ratio (OR). O modelo de análise utilizado na metanálise foi estabelecido pelo grau de diversidade e heterogeneidade obtidas, sendo o modelo de efeito aleatório ou randômico o utilizado, assumindo que há diferença entre os trabalhos, sobretudo na população e tratamento empregados. O método estatístico utilizado para estimação dos pesos de cada estudo foi o método do inverso da variância.

Realizou-se análises de subgrupo por questões de definição ou relato dos eventos de toxicidade, como será visto adiante. O teste de inconsistência de Higgins ou  $I^2$  descreve heterogeneidade, sendo interpretada como aceitável de 0% a 25%, moderada de 25% a 50% e alta acima de 50% (BRASIL, 2012).

### 3.8 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

A ferramenta *The Cochrane Collaboration's risk of bias* (CARVALHO & SILVA, 2013) compôs a avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos elegíveis para a revisão sistemática e metanálise.

Os estudos tiveram sua qualidade avaliada individualmente por uma dupla de revisores pela ferramenta composta de sete domínios: geração da sequência aleatória, ocultação da alocação, cegamento de participantes e profissionais, cegamento de avaliadores de desfecho, desfechos incompletos, relato de desfecho seletivo e outras fontes de vieses, os quais foram determinados os de aferição e confusão. Os domínios foram julgados como alto risco de viés, risco de viés incerto e baixo risco de viés. Os desacordos foram resolvidos pelo terceiro revisor.

Os artigos elegíveis para o estudo, à vista dos critérios predefinidos nesta revisão, encontram-se sumarizados nas tabelas 1 e 2.

### 3.9 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

A avaliação da qualidade da evidência foi realizada através da ferramenta GRADE (*Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation*), preconizada para revisões sistemáticas (BALSHEM et al., 2011), seguindo o padrão da diretriz do Ministério da Saúde (BRASIL, 2012).

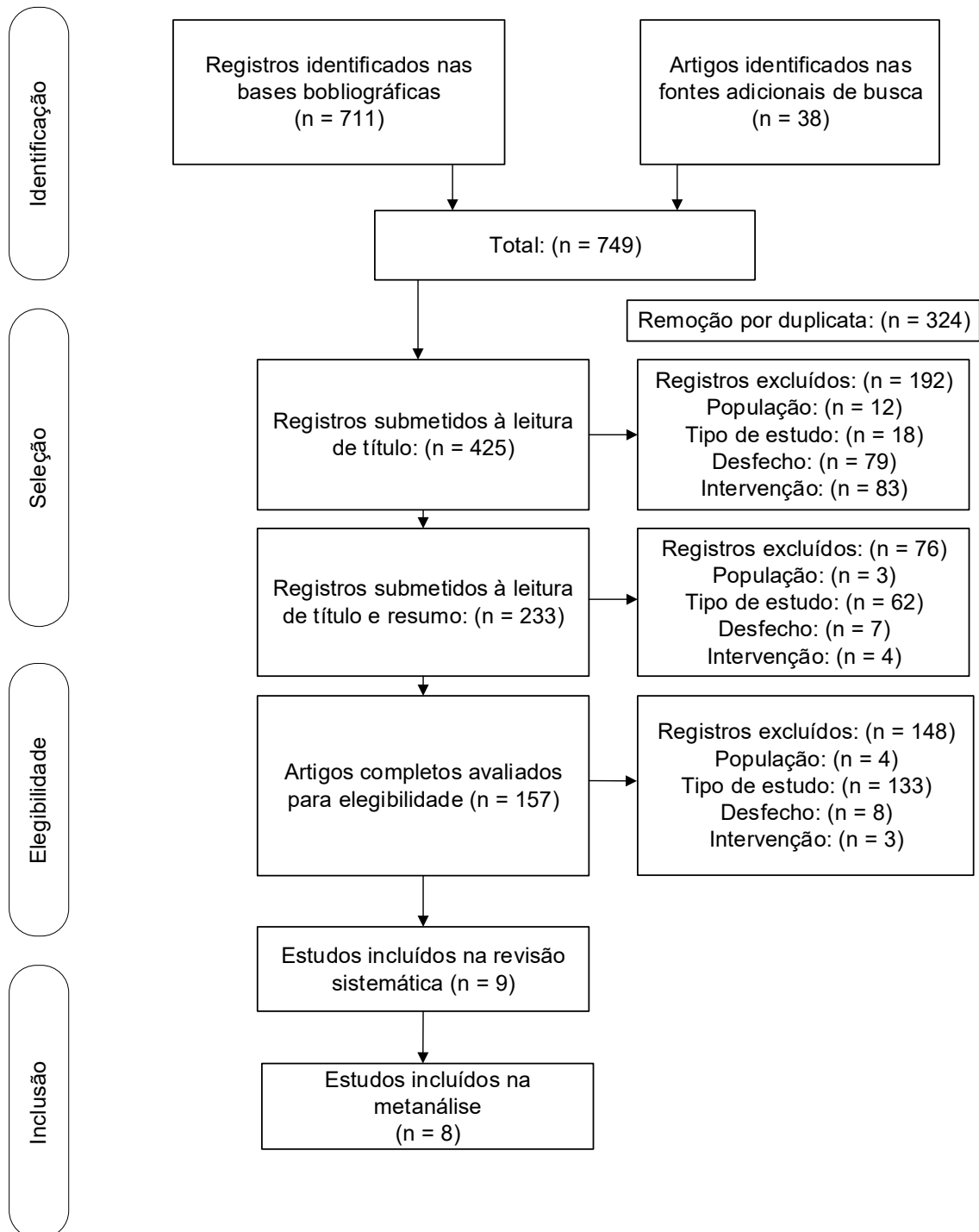
## 4 RESULTADOS

### 4.1 BUSCA E SELEÇÃO INICIAL DOS ARTIGOS ORIGINAIS

A partir da busca realizada nas seis bases de dados distintas, 711 artigos foram encontrados, somado à 38 artigos identificados nas fontes adicionais de busca, resultam em 749 estudos em sua totalidade. Após a remoção de estudos por duplicidade, 425 manuscritos foram submetidos à primeira etapa que correspondeu à leitura de títulos. Nessa etapa, 192 artigos não atenderam aos critérios de elegibilidade. Dos artigos elegíveis à leitura de título e resumo, 76 foram excluídos nessa fase. Um total de 157 estudos foram submetidos à última etapa da seleção. Com a exclusão de 148, nove artigos foram incluídos na presente revisão sistemática. A análise metanalítica compreendeu 8 artigos, sendo excluído um ensaio clínico que compôs unicamente a revisão sistemática. (figura 4)



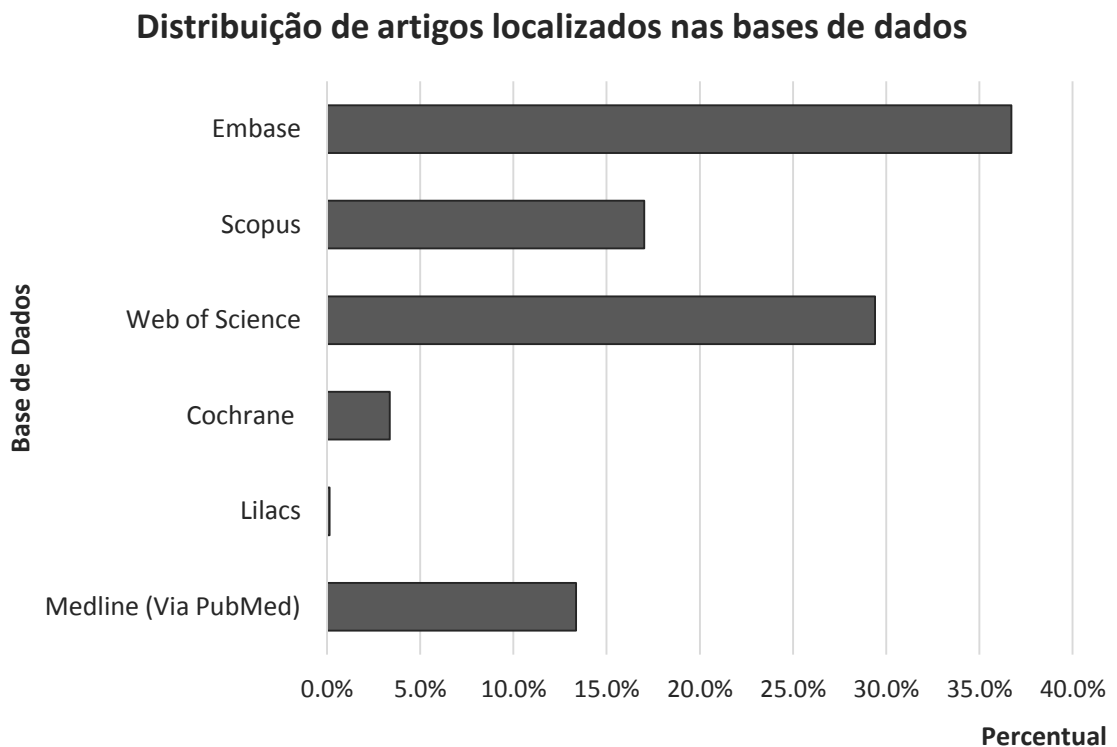
Figura 4: Fluxo de seleção dos artigos da Revisão Sistemática



Fonte: Elaborado pelo autor (2020).

O processo rigoroso de busca nas seis bases de dados incluídas no escopo do trabalho foi realizado até 07 de junho de 2020. A distribuição do montante dos artigos foi: (i) 95 estudos provenientes do MEDLINE com acesso via PubMed, representando 13,4%; (ii) um estudo na base de dados Lilacs, equivalendo a 0,1%; (iii) 24 estudos identificados na base de dados da Cochrane Library, representando 3,4%; (iv) 121 estudos na base Scopus, correspondendo a 17%; (v) 261 estudos na Embase; e (vi) 209 na Web of Science. Toda essa distribuição segue disponível na figura 5.

Figura 5 - Distribuição de artigos por base de dados



Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

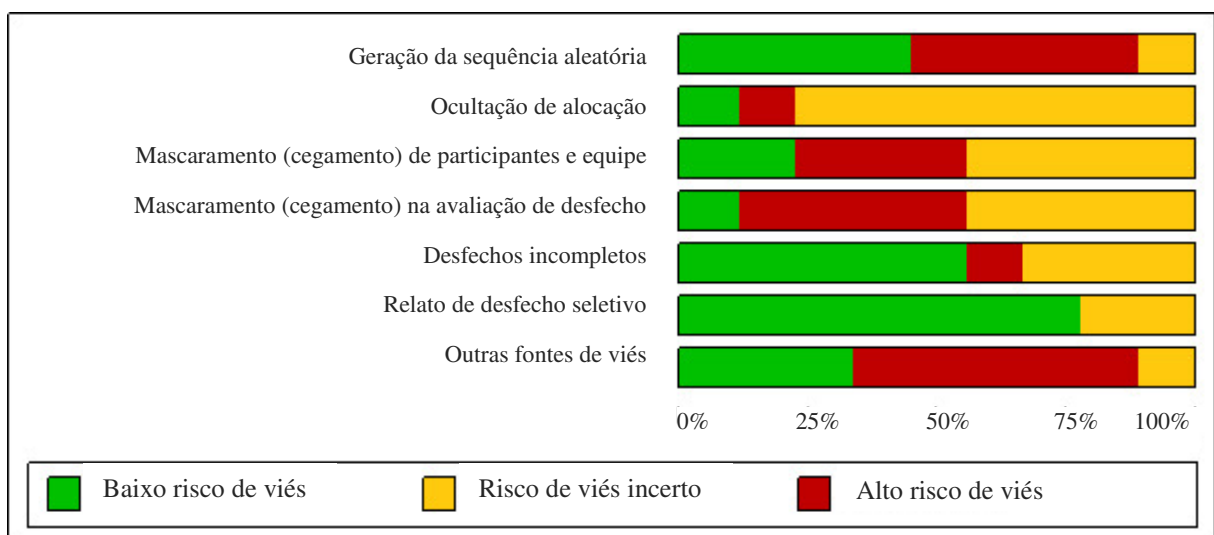
#### 4.2 ANÁLISE DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS

Para o domínio “geração de sequência aleatória”, quatro estudos foram classificados como baixo risco de viés, quatro com alto risco e um como risco incerto. No domínio “ocultação de alocação”, um estudo teve classificação como baixo risco de viés, um como alto e sete estudos como risco incerto, refletido por dados insuficientes na maioria dos estudos sobre o processo de geração de

sequência aleatória. Os domínios “mascaramento de participantes e equipe” e “mascaramento na avaliação de desfecho” obtiveram dois e um estudos com baixo risco de viés, respectivamente. Ambos os domínios classificaram quatro estudos como risco de viés incerto. O domínio “mascaramento de participantes e equipe” teve três estudos com alto risco de viés e o “mascaramento na avaliação de desfecho”, quatro. O quinto domínio “desfechos incompletos”, trouxe cinco estudos com baixo risco, um estudo com alto e três como incerto, tendo a maior parte dos estudos relatado os desfechos de maneira completa com relato das perdas e exclusões, bem como as razões. O domínio “relato de desfecho seletivo”, embora não tenha os registros de protocolo disponível, evidenciou a inclusão de todos os desfechos em sete dos nove artigos com baixo risco de viés. Não houve estudos com alto risco para esse domínio, mas sim dois com risco incerto. O último domínio nomeado “outras fontes de viés” apresentou três estudos com baixo risco, cinco com alto e um como incerto.

Após avaliação da qualidade metodológica, constatou-se três (33%) estudos com baixo risco de viés, dois (22%) com alto risco e quatro (45%) como risco incerto (figura 6).

Figura 6 - Gráfico de risco de viés



Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

### 4.3 EXTRAÇÃO DE DADOS

Os dados extraídos dos nove ensaios clínicos a partir do formulário foram agrupados e dispostos em colunas conforme segue: (i) Autor e ano; (ii) local do estudo; (iii) número de participantes; (iv) sexo; (v) idade; (vi) comorbidades; (vii) localização do tumor; (viii) exposição; (ix) comparador; (x) tempo de seguimento; (xi) definição de sarcopenia; (xii) ponto de corte; (xiii) índice muscular esquelético dos participantes; (xiv) tratamento e dose; (xv) descrição de toxicidade; (xvi) momento que ocorreu a toxicidade; e (xvii) desfecho. Os dados sumarizados encontram-se disponíveis nas tabelas 1 e 2.

Os estudos aqui incluídos trouxeram o sobrepeso/obesidade como a comorbidade mais comum, sendo relatado em quatro dos nove estudos. A variável IMC foi reportada em dois estudos, associada à toxicidade.

Para o ensaio de Panje et al., 2019 fez-se uma correção na tabela 3 exposta no artigo (*Adverse events and surgical complications by sarcopenia at baseline*), pois apesar de apresentar o percentual de toxicidade verídico no grupo sarcopênico e não sarcopênico, o valor absoluto apresentava-se equivocado. O estudo apontou 55,6% (10) de indivíduos sarcopênicos com toxicidade e 47,6% (20) de não sarcopênicos com o evento.

Em Weiss et al., 2019, 27% do montante de 42 participantes apresentava sarcopenia e 73% não. A toxicidade foi de 33,7%, sendo leucopenia (11,9%), neutropenia (9,5%) e fadiga (11,9%) as mais frequentes. Entretanto, havia necessidade de conhecer as toxicidades por grupo e o artigo trouxe os eventos adversos na amostra total. Dessa forma, foi estabelecido contato eletrônico com o autor correspondente, com o intuito de esclarecer o valor absoluto ou percentual de indivíduos com toxicidade para a exposição e o comparador. A réplica ao questionamento (apêndice E) foi fornecida pelo autor prontamente, de modo a verificar a tomada de decisão quanto ao emprego ou não do estudo na metanálise.

Tabela 1 - Características gerais dos estudos incluídos na revisão sistemática

Autor e ano	Local do estudo	Nº de participantes	Sexo (%F)	Idade (DP; IC)	Comorbidades (%)	Localização do tumor	Exposição	Comparador	Tempo de seguimento
Anandavadivelan, 2015	Suécia e Noruega	72	15	67 (7)	Obesidade (14%)	Esôfago	Sarcopênicos e Obesos sarcopênicos	Não Sarcopênicos	-
Antoun, 2010	França	55	33	59,1 (7,6)	Obesidade (11%)	Rim	Sarcopênicos	Não Sarcopênicos	-
Arrieta, 2015	México	45	70,2	59,3 (1,6)	-	Pulmão	Sarcopênicos	Não Sarcopênicos	4 meses
Huillard, 2019	-	180	-	61,5 (11,3)	-	Tireóide	Sarcopênicos	Não sarcopênicos	6 meses
Kasahara, 2017	Japão	27	22,2	61,9 (38-73)	Disfunção Renal (44,4%)	Bexiga	Baixo PMI (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	Elevado PMI (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	13,7 meses
Massicotte, 2013	França	29	24	54	Sobrepeso ou Obesidade (27%)	Tireóide	SMI < 43,1 (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	SMI > 43,1 (m <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	12 meses
Panje, 2019	Suíça	60	6,6	61 (38-75)	-	Esôfago	Sarcopênicos	Não sarcopênicos	3 anos e 7 meses
Sjøbloma, 2015	Noruega	153	45	65,7 (8,9)	Obesidade (6%)	Pulmão	> dose/kg massa magra	< dose/kg massa magra	1 ano e 7 meses
Weiss, 2019	Estados Unidos	33	52	76,3 (71-84)	-	Pulmão	Sarcopênicos	Não sarcopênicos	3 anos e 10 meses

Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Legenda: Nº - número; F- feminino; DP - desvio padrão; IC- intervalo de confiança; PMI - Área do músculo Psoas direito; SMI - Índice muscular esquelético.

Tabela 2 - Características da exposição, tratamento e resultados dos estudos incluídos na revisão sistemática

Autor e ano	Definição de Sarcopenia	Ponto de corte	SMI dos participantes (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	Tratamento e dose	Descrição de Toxicidade	Momento que ocorreu a toxicidade	Resultados
Anandavadivelan, 2015	SMI (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	z ≤ 52,4 <sup>a</sup> ≤ 38,5 <sup>b</sup>	S: 45 (6) NS: 56 (7)	Cisplatina 100 mg/m <sup>2</sup> no dia 1 e 5-FU de 750 mg/m <sup>2</sup> /24 h nos dias de infusão 1 ao 5 <sup>f</sup>	Toxicidade <sup>k</sup>	Ciclo 1 de QT	OR: 2,47 IC 95% 0,88 e 6,93 p <0,09 <sup>p</sup> OR: 1,60 IC 95% 0,30 e 8,40 p <0,58 <sup>q</sup> OR: 5,54 IC 95% 1,12 e 27,44 p <0,04 <sup>r</sup>
Antoun, 2010	SMI (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	55,4 <sup>a</sup> 38,9 <sup>b</sup>	-	Sorafenibe 800 mg/dia <sup>g</sup>	Dor abdominal, erupção cutânea, diarreia, síndrome mão-pé e erupção cutânea	-	DLT 41% em S <sup>s</sup> DLT 13% em NS <sup>t</sup> p <0,03
Arrieta, 2015	SMI (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	≤ 52,4 <sup>a</sup> ≤ 38,5 <sup>b</sup>	-	Afatinibe 40 mg/dia	Diarreia, mucosite, toxicidade TGI; Redução da dose	4 ciclos de QT	< LBM e IMC: DLT (71,4% x 18,8%)
Huillard, 2019	SMI (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	SMI < SMI mediano <sup>c</sup>	S: 39,9 (6,2) NS: 52,6 (7,2)	Sorafenibe (400 mg) 2 vezes/dia	DMTs <sup>l</sup> ; DMTs precoces <sup>m</sup> ; STEs <sup>n</sup> e STEs precoces <sup>o</sup>	Dentro de 6 meses do início da terapia	S:89 STE: 48 (53,9%) DMTs: 53 (59,6%) DMT precoce: 42 (55%) NS: 91 STE: 41 (45,6%) DMTs: 49 (53,8%) DMT precoce: 34(45%)
Kasahara, 2017	PMI (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	< 2,49 <sup>a</sup> < 2,07 <sup>b</sup>	-	Gencitabina 1.000 mg/m <sup>2</sup> nos dias 1 e 8 + Nedaplatina 80 ou 100 mg/m <sup>2</sup> no dia 1 <sup>h</sup>	Neutropenia; Trombocitopenia; Perda de apetite ou náusea	Ciclo 1 e 2	PMI alto: 12 (92,3%) <sup>u</sup> ; 8 (61,5%) <sup>v</sup> ; 1 (7,7%) <sup>x</sup> PMI baixo: 13 (92,9%) <sup>u</sup> ; 9 (64,3%) <sup>v</sup> ; 0 (0%) <sup>x</sup>
Massicotte, 2013	SMI (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	43,1 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	-	Vandetanib: 300 mg/dia	Fadiga, dor muscular e fraqueza, sintomas cutâneos, neurológicos e cardíaco, diarreia, dispneia, perda de peso, depósitos córnea e febre	Primeiros 3 meses de tratamento	S:15 DLT: 11 (73%) NS:14 DLT: 2 (14%)
Panje, 2019	SMI (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ) + IMC	43 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> <sup>d</sup> e 53 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> <sup>e</sup> 41	-	2 ciclos de docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> , cisplatina 75mg/m <sup>2</sup> e RT Neo <sup>i</sup>	AE	Ciclo 1 e 2 (5 a 12 semanas)	S:18 DLT: 10 (55,6%) NS:42 DLT: 20 (47,6%)

		cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> <sup>b</sup>					
Sjøbloma, 2015	*	-	-	1000 mg/m <sup>2</sup> Gemcitabina e 60 mg/m <sup>2</sup> Vinorelbina	Anemia, neutropenia ou trombocitopenia	Ciclo 1 de QT	OR: 1,12 IC 95% 1,03 e 1,23 p=0,008 <sup>y</sup> OR: 1,15 IC 95% 1,01 e 1,29 p=0,018 <sup>z</sup>
Weiss, 2019	SMI (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	≤ 52,4 <sup>a</sup> ≤ 38,5 <sup>b</sup>	-	100 mg/m <sup>2</sup> de Nab-paclitaxel <sup>j</sup>	Leucopenia, neutropenia e fadiga	Após 6 ciclos (3 semanas)	S:9 DLT: 3 (33,3%) NS:24 DLT: 2 (33,3%) <sup>w</sup>

Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Legenda: OR - Odds ratio; PMI - Área do músculo Psoas direito; SMI - Índice muscular esquelético; IMC - Índice massa corporal; QT - Quimioterapia; S - Sarcopênico; NS - Não Sarcopênico; - dado não disponível; % - percentual; \* - Tecido magro kg = 0,30 x L3 área transversal do músculo (cm<sup>2</sup>) + 0,06; 5 FU - Cisplatina e 5-Fluorouracil; CCr - Eliminação média de creatinina; RT Neo - radioquimioterapia neoadjuvante; DMT - Modificação da dose; STE - eventos tóxicos graves; TGI - Trato gastrointestinal; CTCAE - Critérios comuns de toxicidade do Instituto Nacional de Câncer; DLT - Toxicidade limitante da dose; LBM - massa corporal magra; AE - Eventos adversos; <sup>a</sup>- Homens; <sup>b</sup>- Mulheres; <sup>c</sup>- SMI < que o valor mediano para homens e mulheres no conjunto de análise de sarcopenia; <sup>d</sup>- para IMC <25 kg/m<sup>2</sup> em homens; <sup>e</sup>- para IMC ≥ 25 kg/m<sup>2</sup> em homens; <sup>f</sup>- A cisplatina foi substituída por oxaliplatina (130 mg/m<sup>2</sup>) em pacientes com adenocarcinoma e carboplatina em câncer de células escamosas; <sup>g</sup>- Se toxicidade grave, a dose era reduzida para 400 mg/dia e se não fosse resolvida, o tratamento era encerrado; <sup>h</sup>- a modificação da dose foi permitida dependendo da condição geral do paciente, CCr e estado de supressão da medula óssea; <sup>i</sup>- 45 Gy; docetaxel 20 mg/m<sup>2</sup> e cisplatina 25 mg/m<sup>2</sup> semanalmente por 5 semanas com ou sem cetuximabe (250mg/m<sup>2</sup> semanalmente); <sup>j</sup>- Nos dias 1, 8 e 15 de um ciclo de 28 dias; <sup>k</sup>- Qualquer toxicidade que levou à redução temporária, atraso ou interrupção permanente de qualquer um dos medicamentos devido a efeitos colaterais ou graves eventos adversos; <sup>l</sup>- DMTs dentro de 6 meses a partir do início da terapia, definido como qualquer AE levando a DMT (redução, interrupção ou descontinuação permanente); <sup>m</sup>- DMTs nos primeiros 30 dias de tratamento; <sup>n</sup>- STEs dentro de 6 meses, definidos como qualquer evento tóxico de grau 3-5; <sup>o</sup>- STEs ocorrendo nos primeiros 30 dias de tratamento; <sup>p</sup>- Sarcopênico X não sarcopênico; <sup>q</sup>- Sarcopênico e IMC normal em comparação com pacientes não sarcopênicos com IMC normal; <sup>r</sup>- Sarcopênico sobrepeso/obeso; <sup>s</sup>- IMC <25 kg /m<sup>2</sup>; <sup>t</sup>- e/ou com sobrepeso ou obeso; u- Neutropenia; v- Trombocitopenia; x- Perda de apetite ou náusea; y- Doses mais altas por kg de LBM foram significativamente associadas com toxicidade hematológica em bivariada; z- Análises multivariadas; w- Dados fornecidos a partir de contato com o autor correspondente via email.

#### 4.4 METANÁLISE

A etapa metanalítica deu-se a partir da extração das medidas nos oito ensaios clínicos vinculadas ao desfecho de toxicidade, sendo o total da amostra identificado a priori, seguido do percentual ou número de sarcopênicos e não sarcopênicos. Nesta continuação, o percentual ou número de indivíduos que apresentaram toxicidade na população sarcopênica e não sarcopênica foi explorado.

O estudo de Sjøbloma et al., 2015 não foi incluído no julgamento metanalítico por reportar eventos de toxicidade a partir da mensuração de doses dos fármacos por kg de massa magra corporal, tendo como desfecho que doses mais altas por kg de massa magra é um preditor para toxicidade hematológica induzida por quimioterapia. Tal achado, ainda que mencione a toxicidade, não é comparável com os demais estudos que exibiram a toxicidade pelo critério da ferramenta CTCAE, considerando a exposição e o comparador.

O estudo de Anandavadivelan et al., 2015 foi incluído devido à adaptação da OR ser obtida por meio de testagem do número de eventos nos grupos sarcopenia e não sarcopenia, já que o número total por grupo era conhecido. Dessa forma, ainda que o artigo trouxesse os pacientes exclusivos em sua totalidade, foi possível obter os valores de sarcopênicos e não sarcopênicos com toxicidade. Foi realizada tentativa de contato com o autor correspondente eletronicamente, no entanto, sem sucesso.

A condução da metanálise incluiu oito estudos com um total de 501 participantes, sendo 224 sarcopênicos (exposição) e 277 não sarcopênicos (comparador), com um total de eventos de 136 e 120, respectivamente. 136 de 224 sarcopênicos apresentaram toxicidade e 120 de 277 dos não sarcopênicos exibiram toxicidade.

De maneira incipiente, apenas as toxicidades de maior prevalência naqueles estudos que reportaram múltiplos eventos tóxicos foram analisadas, como mostra a figura 7. Cabe ressaltar que para essa análise, considerou-se Arrieta et al., 2015 A referente à toxicidade TGI e Huillard et al., 2019 A aos eventos tóxicos graves (STE) dentro de 6 meses, definidos como qualquer evento tóxico de grau 3-5 de acordo



com o CTCAE, dado que as toxicidades não são mutuamente exclusivas para calcular o efeito final na metanálise. Em um segundo momento, consideramos os múltiplos resultados para a metanálise, conforme figura 8. Nesta, incorporamos as toxicidades dos autores Arrieta et al., 2015 e Huillard et al., 2019 individualmente, assim como foram reportadas nos estudos. Em uma última e mais completa análise temos a figura 9, que considera o desfecho por subgrupos, além de incluir, todas as toxicidades apresentadas nos estudos, incorporando o trabalho de Kasahara et al., 2017 com as três toxicidades retratadas separadamente: neutropenia (A), trombocitopenia (B) e inapetência/náuseas (C).

O forest plot (figuras 7, 8 e 9) expõe o total de indivíduos sarcopênicos e não sarcopênicos que apresentaram toxicidade decorrente do tratamento antineoplásico, considerando um resultado por estudo apenas, conforme descrito acima.

Foi calculada a estimativa de efeito OR para a ocorrência de toxicidade em pacientes expostos e não expostos à sarcopenia como medida de associação. As figuras mostram o total de indivíduos que apresentou a toxicidade como desfecho, sendo descrita a OR por estudo e a equivalente à unificação da medida de associação combinada por último. O peso conferido a cada estudo é exposto em percentual e o intervalo de confiança (IC) com 95% de probabilidade justifica 95% do resultado estar nos valores ditados pelo mesmo.

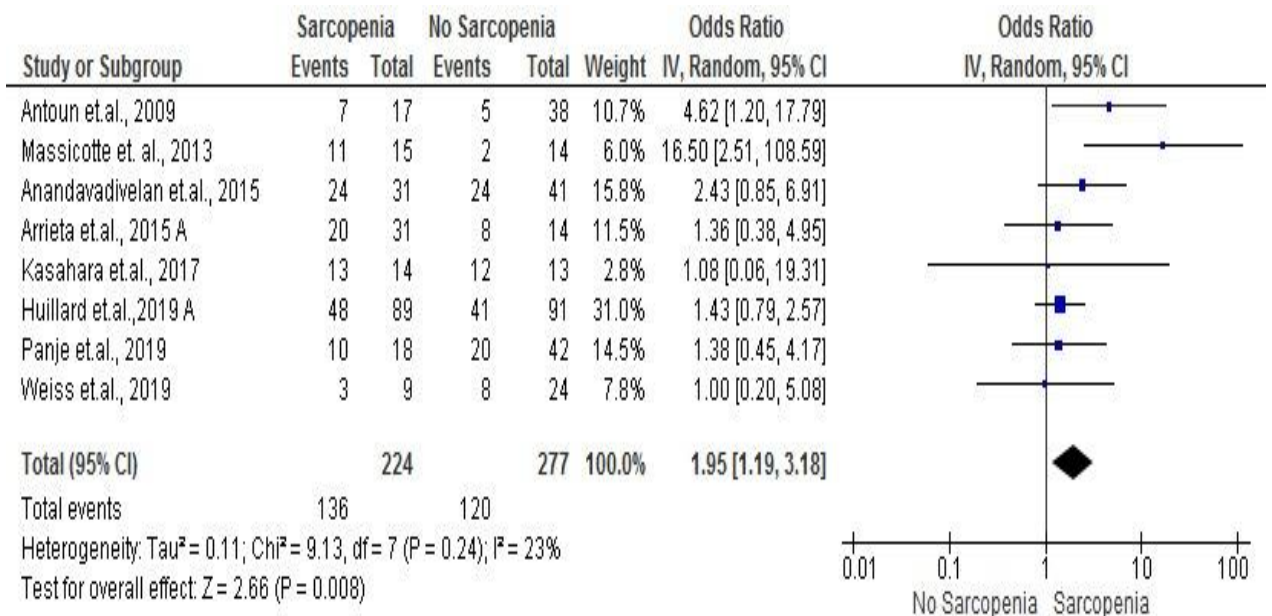
Na horizontal, cada linha faz referência ao IC individual por estudo. Quando essa linha particular toca o eixo central do gráfico, também denominada linha na nulidade ou linha da não diferença ( $OR = 1$ ), afirma-se que as diferenças entre exposição e comparador não são estatisticamente significantes (BORENSTEIN, 2009). Na análise supracitada, dois estudos (Antoun et al., 2010 e Massicotte et al., 2013) não trouxeram este comportamento. Em ambos os estudos considerados estatisticamente significantes o tamanho do efeito representado pelo quadrado encontra-se à direita da linha do efeito-nulo. Nos demais seis estudos, em que o traço horizontal cruzou a linha vertical do  $OR = 1$ , os resultados foram estatisticamente não significantes.

A metanálise não foi submetida à avaliação do viés de publicação, uma vez que a análise contempla oito artigos. Para analisar a simetria no gráfico de funil ou funnel plot é preconizado um mínimo de dez trabalhos (PAGE et al., 2019).

Optou-se pelo modelo de efeito aleatório a fim de incorporar as variações entre os estudos, uma vez que cada estudo é responsável por uma estimativa de efeito diferente (BORENSTEIN et al., 2009), não sendo necessária uma análise de efeito fixo. Utilizou-se o inverso da variância como método.

Analisando no forest plot (Fig. 7), o teste baseado na estatística Q (teste do chi-quadrado ou  $\chi^2$ ) trouxe um valor de  $p=0,24$ , não significativo. A heterogeneidade ( $I^2 = 23\%$ ) foi classificada como leve/aceitável pelo teste de inconsistência de Higgins. O teste Kendall ou Tau<sup>2</sup>, também descrito como uma medida de magnitude relevante em metanálise para o modelo de efeito aleatório (Diretrizes metodológicas, 2021), demonstrou  $T^2 = 0,11$ , sugerindo uma variância maior das estimativas de efeito.

Figura 7: Metanálise da toxicidade quimioterápica mais prevalente em indivíduos sarcopênicos e não sarcopênicos



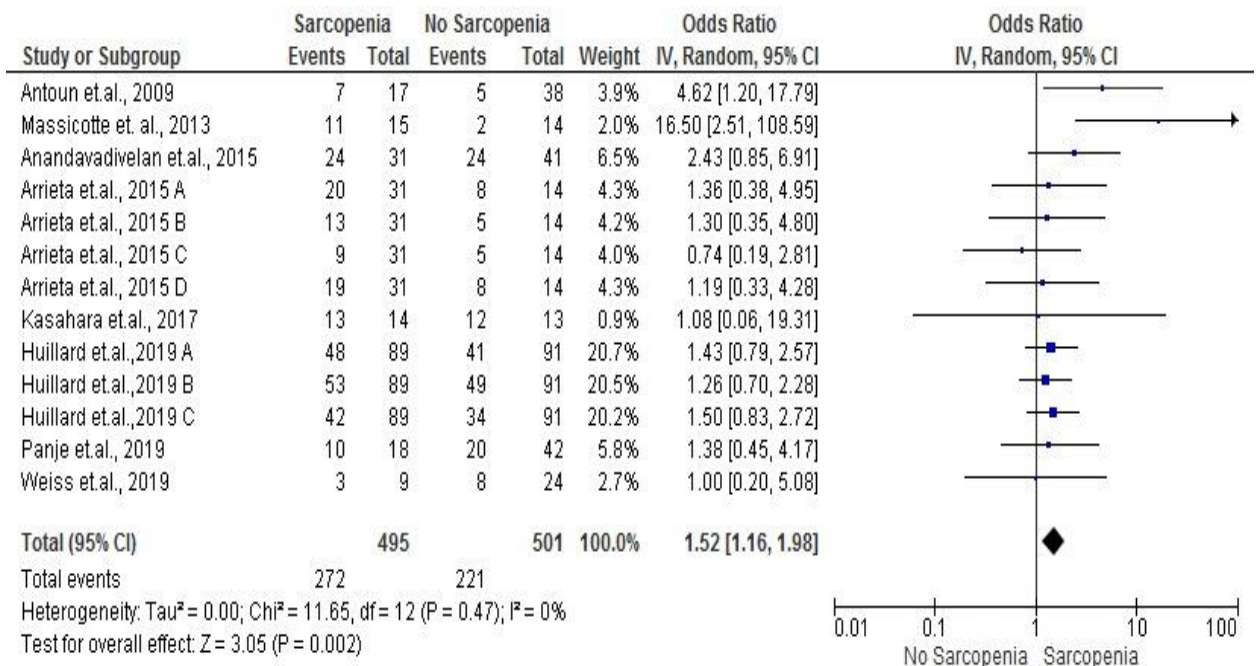
Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Os oito ensaios clínicos estão descritos na primeira coluna à esquerda, considerando o ano de publicação. A coluna cujo nome é “Sarcopenia” representa a exposição e a “No sarcopenia” o comparador. Em ambas as colunas há o número de eventos (“Events”) e o total (“Total”), por estudo.

O quadrado representado em azul no gráfico diz respeito à estimativa de efeito de cada estudo, sendo sua área determinada pelo peso (“Weight”) (DEEKS et al., 2019).

O losango ou diamante, fixado na parte inferior do gráfico representa a estimativa de efeito sumária combinada dos oito estudos com o IC em sua extensão. A posição ao lado direito do diamante, sem tocar na linha nula evidencia que o resultado final da união dos oito ensaios clínicos, cujo ponto central é a OR e sua extensão o IC, a chance de toxicidade é 1,95 vezes maior no grupo sarcopenia quando comparado ao não sarcopênico. Dessa forma, a metanálise demonstra diferença estatística no que diz respeito à presença de toxicidade quimioterápica na população sarcopênica. Quanto aos participantes incluídos, 136 de 224 sarcopênicos apresentaram toxicidade e 120 de 277 dos não sarcopênicos exibiram toxicidade, ou seja, a chance é 95% maior dos sarcopênicos desenvolverem algum evento de toxicidade em comparação aos não sarcopênicos.

Figura 8 - Metanálise da toxicidade quimioterápica em indivíduos sarcopênicos e não sarcopênicos



Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

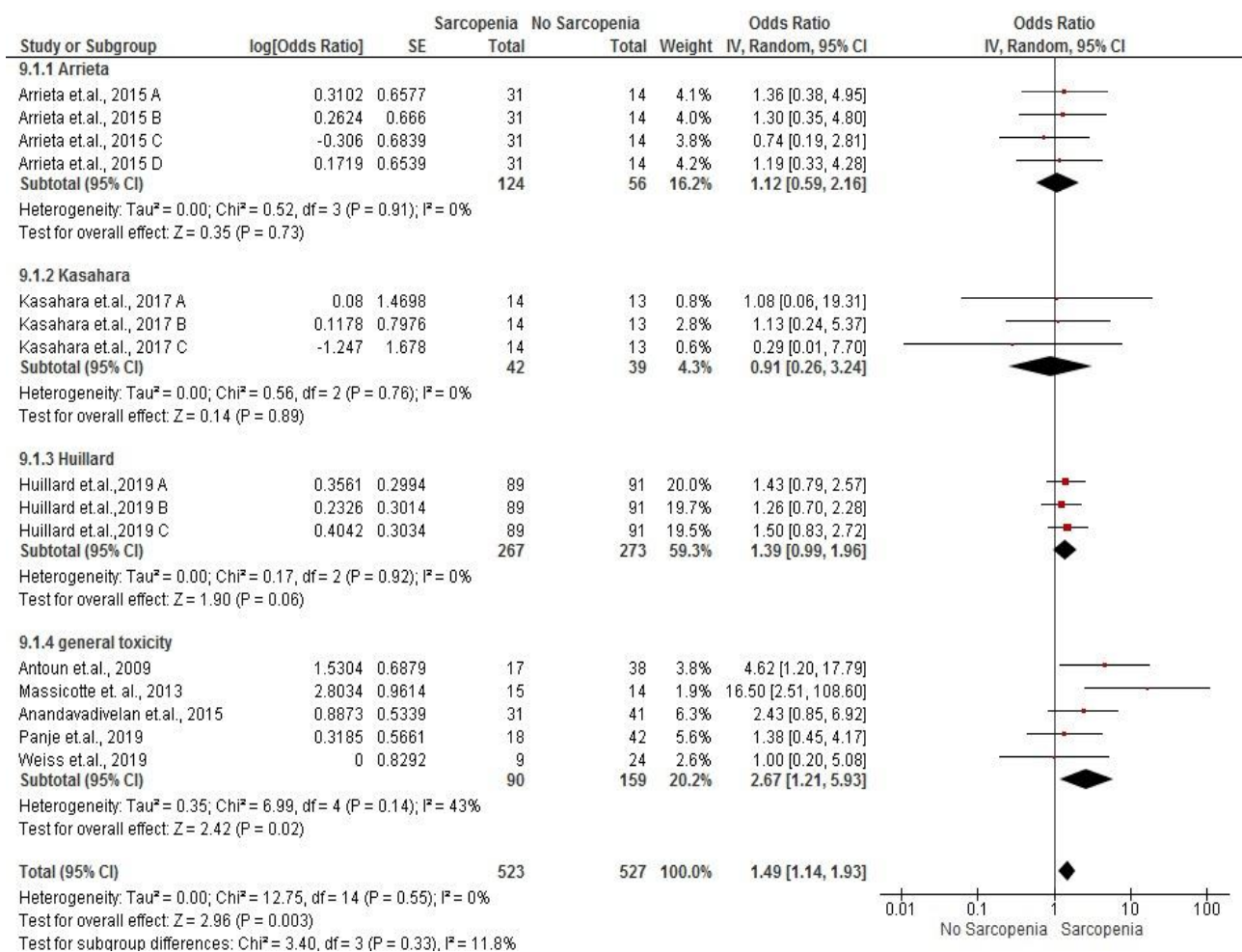
Na figura 8, além de incluir os oito estudos recrutados para a metanálise, expõe-se ainda as toxicidades dos autores Arrieta et al., 2015 e Huillard et al., 2019 como foram descritas nos trabalhos, ou seja, de maneira individual, mas como se fossem resultados de estudos independentes.

Arrieta et al., 2015 A refere-se à toxicidade TGI; B diarreia; C mucosite; D redução da dose. Huillard et al., 2019 A compete aos eventos tóxicos graves (STE) dentro de 6 meses, definidos como qualquer evento tóxico de grau 3-5 de acordo com o CTCAE; B modificação da dose (DMT) dentro de 6 meses a partir do início da terapia, definido como qualquer AE levando a redução, interrupção ou descontinuação permanente do tratamento; C DMT nos primeiros 30 dias de tratamento. Nessa análise, a chance de indivíduos sarcopênicos apresentarem toxicidade foi 52% maior quando comparado ao público não sarcopênico (OR = 1.52).

Analisando no forest plot o teste baseado na estatística Q (teste do chi-quadrado ou Chi<sup>2</sup>) revelou um valor de p=0,47, não significativo. A heterogeneidade

( $I^2 = 0\%$ ) foi classificada como leve/aceitável pelo teste de inconsistência de Higgins. O teste Kendall ou Tau<sup>2</sup>, também descrito como uma medida de magnitude relevante em metanálise para o modelo de efeito aleatório (Diretrizes metodológicas, 2021), demonstrou  $T^2 = 0$ .

Figura 9 - Metanálise da toxicidade quimioterápica em indivíduos sarcopênicos e não sarcopênicos a partir do log-odds, por subgrupos.



Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

O gráfico acima (figura 9) ilustra a análise a partir da inclusão dos estudos como subgrupos que reportaram toxicidades específicas considerando no modelo que estes resultados vieram do mesmo estudo. Foram incorporadas todas as

toxicidades, sendo os eventos de toxicidade em cada um dos estudos subdivididos em A, B, C e D, conforme, conforme descrito abaixo.

Arrieta et al., 2015 A refere-se à toxicidade TGI; B diarreia; C mucosite; D redução da dose. Huillard et al., 2019 A compete aos eventos tóxicos graves (STE) dentro de 6 meses, definidos como qualquer evento tóxico de grau 3-5 de acordo com o CTCvE; B modificação da dose (DMT) dentro de 6 meses a partir do início da terapia, definido como qualquer AE levando a redução, interrupção ou descontinuação permanente do tratamento; C DMT nos primeiros 30 dias de tratamento. Kasahara et al., 2017 expõe a neutropenia (A), trombocitopenia (B) e inapetência/náuseas (C). A general toxicity compreendeu os estudos de Antoun et al., 2009, Massicote et al., 2013, Anadavadivelan et al., 2015, Panje et al., 2019 e Weiss et al., 2019, justamente os cinco estudos incluídos na metanálise, os quais apresentaram em seus artigos originais a toxicidade de maneira geral, sem especificar o tipo. Nesse sentido, ao considerar a heterogeneidade isolada desse subgrupo ( $I^2 = 43\%$ ),  $p=0,14$  e  $T^2 = 0,35$  nota-se uma classificação moderada visto que houve variabilidade entre os estudos incluídos, pois cada um dos cinco ensaios contribuiu com um tipo de população, intervenção e desfecho, além da variação metodológica. Nos outros três subgrupos (Arrieta et al., 2015, Huillard et al., 2019 e Kasahara et al., 2017) a heterogeneidade classifica-se como nula, sendo o  $I^2$  e  $T^2 = 0$ . Esse ocorrido deve-se ao fato da variabilidade aqui não ser considerada, pois os desfechos por tipo de toxicidade são decorrentes do mesmo estudo, tendo a intervenção, população e aspectos metodológico idênticos.

A interpretação na análise metanalítica quanto à heterogeneidade geral apresenta  $I^2 = 0\%$ , (aceitável/leve), com um valor de  $p=0,55$ , não significante e  $T^2 = 0$ .

A metanálise demonstrou (figura 9) que há um aumento no risco de toxicidade quimioterápica em sarcopênicos quando comparado ao público não sarcopênico (IC95% 1,14 – 1,93; IV, Randômico; OR = 1,49;  $I^2= 0\%$ ). Ademais, independente da análise metanalítica exposta neste trabalho, ainda que variáveis as medidas de associação, todas convergiram favoravelmente à maior toxicidade nos sarcopênicos, seja considerando as toxicidades mais prevalentes (figura 7), incluindo os eventos

tóxicos individuais conforme relatado nos estudos (figura 8) ou ainda, expondo a toxicidade em indivíduos com e sem sarcopenia por meio do log-odds, por subgrupos (figura 9).

#### 4.5 ANÁLISE DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA DOS ESTUDOS

Tabela 4 - Avaliação da qualidade da evidência do desfecho crítico toxicidade para tomada de decisão pela ferramenta GRADE.  
Pergunta: Pacientes com câncer apresentam maior toxicidade quimioterápica quando comparados os sarcopênicos aos não sarcopênicos?

Desfecho	Número de Estudos (Referências)	Limitação (Risco de Viés)	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Qualidade
Toxicidade	8	Muito grave <sup>a,b,c,d</sup>	Sem inconsistência grave <sup>e</sup>	Muito grave <sup>f</sup>	Grave <sup>g</sup>	Muito baixa oooo

Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

<sup>a</sup> Risco incerto ou alto risco de viés de seleção (geração de sequência aleatória e/ou ocultação de alocação)

<sup>b</sup> Risco incerto ou alto risco de viés de performance

<sup>c</sup> Risco incerto ou alto risco de viés de detecção

<sup>d</sup> Risco incerto ou alto risco de viés de outros vieses

<sup>e</sup> Não foi constatada nenhuma observação de diferenças importantes nas estimativas de efeito. Há sobreposição dos intervalos de confiança em torno das estimativas de efeito dos estudos individuais. Em relação aos testes estatísticos o  $I^2 = 0\%$  e  $p$  não é  $< 0,10$

<sup>f</sup> Variações nas intervenções podem fornecer uma evidência indireta para uma recomendação geral e variações no desfecho de toxicidade

<sup>g</sup> Tamanho ótimo da informação não disponível, com intervalo de confiança incluindo o valor nulo do limiar de relevância clínica (OR=1.25)



O desfecho “toxicidade” foi analisado a partir do conjunto de evidências disponível, sendo classificado no nível de muito baixa qualidade da evidência, conforme tabela sumária de resultados descrita acima (tabela 4).

A qualidade da evidência determina o nível de confiança dos achados, devendo os resultados ser interpretados com cautela. Estudos com adequação em qualidade, composto por metodologia preconizada e controle dos confundidores se fazem necessário.

## 5 DISCUSSÃO

O Consenso Brasileiro de Nutrição Oncológica publicado pela Sociedade Brasileira de Nutrição Oncológica em julho de 2021 preconiza a triagem e avaliação da sarcopenia para pacientes com câncer (SBNO, 2021), reconhecendo sua relevância frente às desordens metabólicas causadas pelo tumor e pelo tratamento (CABURET et al., 2020). Em consonância com nossos achados, Arends e colaboradores afirmam que a depleção proteica muscular prediz risco para toxicidade proveniente do tratamento antineoplásico (ARENDS et al., 2017).

Um estudo prospectivo avaliando 60 pacientes com câncer gastrointestinal demonstrou que pacientes caquéticos e sarcopênicos experimentaram mais eventos tóxicos no decurso da quimioterapia. Essa análise incluiu diversas localizações do tumor, entre elas estômago, cólon/reto, fígado, pâncreas e esôfago (ROCHA et al., 2019). Este último sítio, também relatado em Anandavadivelan et al., 2015 e Panje et al., 2019 não foi descrito o tipo de toxicidade apresentada. Rocha et al. expõe as toxicidades hematológica (anemia, leucopenia e neutropenia) e gastrointestinal (náuseas, constipação, diarreia, anorexia, dor abdominal, gastrite, disfagia, xerostomia, refluxo, vômito, mucosite e perda ponderal). As mais frequentes foram náuseas, diarreia e anorexia (ROCHA et al., 2019). A diarreia também foi referida em Antoun et al., 2010, Arrieta et al., 2015 e Panje et al., 2019. Para mais, pacientes sob tratamento oncológico além da inapetência inerente à terapêutica, há perdas de fluidos nas toxicidades relacionadas ao tratamento, incluindo a diarreia (SBNO, 2021). Tal achado fez-se presente no trabalho de Arrieta et al., em que 65,2% do público sarcopênico acusou eventos tóxicos relacionados ao TGI.

O IMC representa uma variável de grande interesse para estudar a toxicidade, sobretudo por ser considerado um indicador clínico de estado nutricional. Um estudo envolvendo idosos com tumores sólidos revelou que um IMC mais elevado está associado a um menor risco de efeitos tóxicos decorrente da quimioterapia (DOTAN et al., 2020). Outro trabalho com mulheres com câncer de mama, tendo 60% da amostra 60 anos ou mais, teve 60% de prevalência de sintomas gastrointestinais. Nesse caso, contrapondo ao estudo anterior, 60% da amostra apresentaram com excesso de peso, segundo o IMC. Cabe ressaltar que o estudo contou com uma

amostra pequena, contendo 20 mulheres e não foi utilizada a ferramenta dos CTCAE e sim relato dos sinais e sintomas (SANTOS et al, 2018). O IMC ainda que constitua um parâmetro antropométrico comumente utilizado, sendo uma métrica não invasiva e de baixo dispêndio, é incapaz de prever e diferenciar tecido adiposo, massa corporal magra e quantidade de água no corpo (SBNO, 2021). Portadores de câncer de cabeça e pescoço tiveram avaliação de risco nutricional através do IMC e a medida foi incapaz de identificá-lo (LUNDBERG et al., 2017). Dessa forma, cabe prudência na interpretação dos resultados que se utilizam do IMC isoladamente.

Metanálise recente incluiu sete trabalhos e descreveu a toxicidade em mulheres com diagnóstico de câncer de mama. Os resultados demonstraram que os indivíduos com metástase e sarcopênicos apresentaram maior toxicidade quando comparado aos não sarcopênicos. (RR = 2,17, IC de 95% 1,4-3,34, p = 0,0005 I<sup>2</sup> = 0%). O estudo incluiu o câncer em sua forma inicial e metastática, no entanto, o risco de eventos tóxicos decorrente da terapia foi significativo para ambos (ALEIXO et al., 2019).

Um estudo de fase I que incluiu pacientes sem distinção entre localização do tumor e droga utilizada expôs que em sua amostra de 93 pessoas, as 10% que apresentaram toxicidade tinham um SMI inferior, sugerindo que o músculo pode ser considerado um preditor de eventos tóxicos na população oncológica (COUSIN et al., 2014). Em contrapartida, Janice e colaboradores não identificou associação entre sarcopenia e toxicidade em portadores de melanoma, não havendo distinção entre sarcopênicos e não sarcopênicos. Nesse estudo, o IMC foi associado ao desfecho tóxico, sobretudo nos obesos, que apresentaram toxicidades elevadas ao término da terapêutica (35%), se comparado ao sobrepeso (7%) e baixo peso/eutrofia (12%), p = 0,0004 (JANICE et al., 2020).

A utilização de uma estratégia de busca sensível e rigorosa permitiu uma ampla pesquisa, conforme preconizado pela diretriz metodológica para elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos de 2021 (MS, 2021). Entretanto, ainda que sob rigor, a disponibilidade dos dados é limitada aos estudos primários, sobremaneira, a extração de uma equipe conexas e treinada.

Cabe ressaltar que cada estudo utilizou um medicamento específico conforme o protocolo para o tratamento oncológico, sem distinção entre dose, princípio ativo e tempo de exposição considerados. Além disso, foram selecionadas diversas localizações da doença e tipo de tumor, podendo a sarcopenia ou a toxicidade diferir segundo o local da doença.

Uma outra limitação refere-se à população de estudo, pois foram incluídos adultos e idosos. Estes poderiam apresentar a sarcopenia primária, que está associada à idade e independe da presença de doença, sendo inerente ao próprio envelhecimento (BEAUDART et al., 2016).

No que concerne aos critérios metodológicos a sequência de randomização foi realizada adequadamente em quatro dos nove estudos, estando mais da metade susceptível a métodos inadequados que não apresentam o componente aleatório. No domínio sigilo de alocação apenas um estudo mostrou-se convergente, estando sete trabalhos definidos como risco incerto, com incapacidade em precisar a informação de alocação dos participantes durante o recrutamento. Tais lacunas afetam a validade e consistência da extrapolação dos resultados.

A avaliação da qualidade da evidência para o desfecho crítico de toxicidade pelo GRADE classificada como baixa, evidencia que a confiança na estimativa de efeito é muito limitada, com importante grau de incerteza nos achados.

A definição de sarcopenia não se dá por meio de consenso e ainda é muito controversa, sobretudo no paciente com câncer. Nesse público, os estudos utilizam a tomografia computadorizada para quantificar e qualificar a massa muscular, o que não ocorre em idosos portadores de sarcopenia primária, pois utilizam o DEXA com mensuração quantitativa isolada. Os desfechos clínicos negativos em indivíduos com câncer foram observados com redução de massa muscular associada ao estresse metabólico da doença, independente na força e função reduzidas. Para esse cenário, teríamos um paciente com maior gravidade, o que não exclui a hipótese anterior. Dessa forma, uma massa magra diminuída é suficiente para prever desfechos funcionais nos portadores de câncer, independente de prejuízos funcionais e de força.

Logo, os estudos variam em pontos de corte, representando uma problemática mensurar a massa muscular em oncologia e consolidar o diagnóstico de sarcopenia.

## 6 CONCLUSÃO

Os achados desse estudo evidenciam que pacientes sarcopênicos exibem maior risco de toxicidade decorrente do tratamento antineoplásico quando em comparação com os não sarcopênicos.

A sarcopenia é uma patologia subdiagnosticada, ainda que tenha repercussões deletérias no paciente oncológico, estando associada para além da toxicidade, como prognóstico e desordens em pós-operatório, permanência e readmissões no âmbito do nosocômio.

Apesar do IMC representar uma métrica não onerosa e de fácil aplicação, deve-se ter cautela em sua interpretação, especialmente, na extrapolação como parâmetro de diagnóstico e definição do estado nutricional, visto que não distingue e discrimina seus constituintes.

Nosso trabalho chama a atenção para um esclarecimento acerca da associação entre sarcopenia e toxicidade quimioterápica, bem como a importância de se avaliar a composição corporal e diagnosticar a sarcopenia no paciente com câncer, de modo a individualizar e otimizar a medicação, além de auxiliar nas decisões de tratamento, seja na continuidade ou interrupção, favorecendo o desfecho desse público.

Mais trabalhos são fundamentais para entender e expor em detalhes o mecanismo entre toxicidade e sarcopenia em indivíduos portadores de câncer e definir se, no público oncológico, a massa muscular escassa é suficiente para sustentar o diagnóstico de sarcopenia.

## **7 FINANCIAMENTO**

Este estudo é financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), 309140 / 2019-6, Apoio ao Programa de Pós-Graduação e Pesquisa - Universidade Federal de Juiz de Fora e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código Financeiro 001.

## 8 TABELAS

Tabela 3 - Modelo tabela 2X2 (Sarcopenia X toxicidade)

GRUPOS	DESFECHO		Total
	Toxicidade	Não toxicidade	
Sarcopênico			
Não sarcopênico			
Total			

Fonte: Elaborado pelo autor (2021).



## REFERÊNCIAS

ABC do câncer – Ministério da Saúde: abordagens básicas para o controle do câncer / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – 6. ed. rev. atual. – Rio de Janeiro : INCA, 2020. Disponível em: (<http://controlecancer.bvs.br/>). Acessado em 9 de outubro de 2021.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária; Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia. Guia para notificação de reações adversas em oncologia. 2. ed. São Paulo: ANVISA; 2011. Disponível em: <https://sobrafo.org.br/wp-content/uploads/2018/12/ATT00373.pdf>. Acessado em 9 de julho de 2021.

AKAHORI, T. et al. Prognostic Significance of Muscle Attenuation in Pancreatic Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemoradiotherapy. **World Journal of Surgery**, v. 39, n. 12, p. 2975–2982, 2015.

ALEIXO, G. F. P. et al. Muscle composition and outcomes in patients with breast cancer: meta-analysis and systematic review. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 177, n. 3, p. 569–579, 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, 2015.

ANDRADE, M.; RUIL DA SILVA, S. Administração de quimioterápicos: uma proposta de protocolo de enfermagem. **Revista brasileira de enfermagem**, v. 60, n. 3, p. 331–335, 2007.

ANTOUN, S.; BORGET, I.; LANOY, E. Impact of sarcopenia on the prognosis and treatment toxicities in patients diagnosed with cancer. **Current Opinion in Supportive and Palliative Care**, v. 7, n. 4, p. 383–389, 2013.

ANTOUN, S. et al. Low body mass index and sarcopenia associated with dose-limiting toxicity of sorafenib in patients with renal cell carcinoma. **Annals of Oncology**, v. 21, n. 8, p. 1594–1598, 2010.

American Cancer Society, Inc. Disponível em: <https://www.cancer.org/>. Acessado em 14 de abril de 2021.

ARENDS, J. et al. Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. **ESMO open**, v. 6, n. 3, p. 100092, 2021.

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

ARGILÉS, J. M.; LÓPEZ-SORIANO, F. J.; BUSQUETS, S. Counteracting inflammation: A promising therapy in cachexia. **Critical Reviews in Oncogenesis**, v. 17, n. 3, p. 253–262, 2012.

ARRIETA, O. et al. Nutritional Status, Body Surface, and Low Lean Body Mass/Body Mass Index Are Related to Dose Reduction and Severe Gastrointestinal Toxicity Induced by Afatinib in Patients With Non- Small Cell Lung Cancer. **The Oncologist**, v. 20, n. 8, p. 967–974, 2015.

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, 2015.

BALSHEM, H. et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 64, n. 4, p. 401–406, 2011.

BARACOS, V. E. et al. Body composition in patients with non-small cell lung cancer: a contemporary view of cancer cachexia with the use of computed tomography image analysis. **J. Clin. Nutr.** v. 91, n. 4, p. 1133S-1137S, 2010.

BARACOS, V.; KAZEMI-BAJESTANI, S. M. R. Clinical outcomes related to muscle mass in humans with cancer and catabolic illnesses. **International Journal of Biochemistry and Cell Biology**, v. 45, n. 10, p. 2302–2308, 2013.

BEAUDART, C. et al. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. **BMC Geriatrics**, v. 16, n. 1, p. 1-10, 2016.

BONASSA, E. M. A. Conceitos gerais em quimioterapia antineoplásica. In: BONASSA E. M. A. & SANTANA, T.R. **Enfermagem em terapêutica oncológica**. São Paulo: Atheneu, 2005. p. 3-19.

BORENSTEIN, Michael et al. Introduction to Meta-Analysis. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons, Ltd., 2009.

BOSHIER, P. R. et al. Assessment of body composition and sarcopenia in patients with esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. **Diseases of the Esophagus**, v. 31, n. 8, p. 1–11, 2018.

BOZZETTI F. Forcing the vicious circle: sarcopenia increases toxicity, decreases response to chemotherapy and worsens with chemotherapy. Oxford University Press on behalf of the European Society for Medical Oncology. 2017; 28:9.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados/ Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Editora do Ministério da Saúde, 2012. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_elaboracao\\_sistemica.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_sistemica.pdf). Acessado em 5 de novembro de 2020.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Regulação, Avaliação e Controle/Coordenação Geral de Sistemas de Informação. Manual de bases técnicas da oncologia – SIA/SUS - Sistema de Informações ambulatoriais. 25ª Edição, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/manual-oncologia-25a-edicao.pdf>. Acessado em 9 de dezembro de 2021.

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, Hoboken, v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018.

CABURET, C. et al. Impact of nutritional status at the outset of assessment on postoperative complications in head and neck cancer. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, v. 137, n. 5, p. 393–398, 2020.

Cancer Therapy Evaluation Program: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0. Bethesda: National Cancer Institute; 2010. Disponível em: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm). Acessado em 9 de setembro de 2021.

CARVALHO APV, SILVA V, G. A. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. *Diagnóstico & Tratamento*, v. 18, n. 1, p. 38–44, 2013.

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

CORONHA, A.L.; CAMILO, M.E., RAVASCO, P. A importância da composição corporal no doente oncológico: qual a evidência? *Acta Med Port.* v. 24, n. 4, p. 769-78, 2011.

COSTA, H. C. B. A. L. **Estudo prospectivo de avaliação de sarcopenia em pacientes com câncer do aparelho digestivo**. 2019. Tese (Doutorado) - Fundação Antônio Prudente em Parceria com a Associação Matogrossense de Combate ao Câncer AMCC, São Paulo, 2019.

COUSIN, S. et al. Low skeletal muscle is associated with toxicity in patients included in phase i trials. *Investigational New Drugs*, v. 32, n. 2, p. 382–387, 2014.

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

DALLE, S.; ROSSMEISLOVA, L.; KOPPO, K. The role of inflammation in age-related sarcopenia. *Frontiers in Physiology*, v. 8, n. DEC, 2017.

DEEKS, J. J.; HIGGINS, J. P. T.; ALTMAN, D. G. (ed.). Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: HIGGINS, J. P. T. et al. (ed.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0 (updated July 2019). [S. l.]: Cochrane, 2019. Disponível em: [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook). Acessado em 9 de agosto de 2021.

DEWYS, W.D, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. **Am. J. Med.**, v. 69, n. 4, p. 491-497, 1980.

DOTAN, E. et al. Associations between nutritional factors and chemotherapy toxicity in older adults with solid tumors. **Cancer**, v. 126, n. 8, p. 1708–1716, 2020.

#### Diretrizes metodológicas

Elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2021. 93 p. Acessado em 11 de agosto de 2021.

FAUCI, A.S.; BRAUNWALD, E.; KASPER, D. *Harrison's principles of internal medicine*. **New York Mc Graw-Hill Medical**, 2008.

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

FONSECA, S. M., ALMEIDA, E. P. M., MASSUNAGA, V. M. Protocolo de intervenções de enfermagem frente às reações adversas aos quimioterápicos antineoplásicos. In: FONSECA, S. M., MACHADO R .C. L., PAIVA, D. R. S., ALMEIDA, E. P. M., MASSUNAGA, V. M., JUNIOR, W.R., et al. **Manual de quimioterapia antineoplásica**. Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso, 2000. p. 28-54.

FRIIO, C.C. et. al.; Influência da Composição Corporal sobre a Qualidade de Vida de Pacientes com Câncer. **Revista Brasileira de Cancerologia**. v. 61, n. 4, p. 351-357, 2015.

FUCHS F.D., WANNMACHER L. *Farmacologia clínica e terapêutica*. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017.

GÉRARD, S. et al. Body composition and anti-neoplastic treatment in adult and older subjects - A systematic review. **Journal of Nutrition, Health and Aging**, v. 20, n. 8, p. 878–888, 2016.

GUPTA D, et. al. Malnutrition was associated with poor quality of life in colorectal cancer: a retrospective analysis. **J Clin Epidemiol**. v. 59, n. 7, p. 704-9, 2006.

HILMI, M. et al. **Body composition and sarcopenia: The next-generation of personalized oncology and pharmacology?** [s.l: s.n.]. v. 196, 2019.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro : INCA, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acessado em 11 de julho de 2021.

HUILLARD, O. et al. Body composition in patients with radioactive iodine-refractory, advanced differentiated thyroid cancer treated with sorafenib or placebo: A retrospective analysis of the phase III DECISION trial. **Thyroid**, v. 29, n. 12, p. 1820–1827, 2019.

JANICE, B. H. U. et al. Higher BMI, but Not Sarcopenia, Is Associated with Pembrolizumab-related Toxicity in Patients with Advanced Melanoma. **Anticancer Research**, v. 40, n. 9, p. 5245–5254, 2020.

KAMARAJAH, S. K.; BUNDRED, J.; TAN, B. H. L. Body composition assessment and sarcopenia in patients with gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. **Gastric Cancer**, v. 22, n. 1, p. 10–22, 2019.

KASAHARA, R. et al. A low psoas muscle index before treatment can predict a poorer prognosis in advanced bladder cancer patients who receive gemcitabine and nedaplatin therapy. **BioMed Research International**, v. 2017, p. 13–16, 2017.

KLEIN, G. L. et al. Gut barrier dysfunction and microbial translocation in cancer cachexia: A new therapeutic target. **Current Opinion in Supportive and Palliative Care**, v. 7, n. 4, p. 361–367, 2013.

KROENKE, C. H. et al. Muscle radiodensity and mortality in patients with colorectal cancer. **Cancer**, v. 124, n. 14, p. 3008–3015, 2018.

LOOIJAAARD, S. M. L. M. et al. Pathophysiological mechanisms explaining poor clinical outcome of older cancer patients with low skeletal muscle mass. **Acta Physiologica**, v. 231, n. 1, p. 1–13, 2021.

LOTICI, T. et al. Prevalência de perda de peso, caquexia e desnutrição em pacientes oncológicos. **Rev UNIABEU**. v. 7, n.17, p. 107-24, 2014.

LUNDBERG, M. et al. Bioelectrical impedance analysis of head and neck cancer patients at presentation. **Acta Oto-Laryngologica**, v. 137, n. 4, p. 417–420, 2017.

MALMSTROM, T. K.; MORLEY, J. E. SARC-F: A simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 14, n. 8, p. 531–532, 2013.

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, 2013.

MARTINS, D. et al. Manipulação de quimioterápicos pelos profissionais da saúde. **Revista da Universidade Ibirapuera**. n. 10, p. 57–61, 2015.

MASSICOTTE, M. H. et al. Body composition variation and impact of low skeletal muscle mass in patients with advanced medullary thyroid carcinoma treated with vandetanib: Results from a placebo-controlled study. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 98, n. 6, p. 2401–2408, 2013.

MENDES, M. C. S. et al. Molecular and neuroendocrine mechanisms of cancer cachexia. **Journal of Endocrinology**, v. 226, n. 3, p. R29–R43, 2015.

MINTZIRAS, I. et al. Sarcopenia and sarcopenic obesity are significantly associated with poorer overall survival in patients with pancreatic cancer: Systematic review and meta-analysis. **International Journal of Surgery**, v. 59, p. 19–26, 2018.

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, 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, 2010.

NASCIMENTO, J.E.A.; et al. Implicações da desnutrição em cirurgia. **Rev Col. Bras. Cir.** v.18, n.5, p. 193-197, 1991

OFLAZOGLU, U. et al. Chemotherapy-induced sarcopenia in newly diagnosed cancer patients: Izmir Oncology Group (IZOG) study. **Supportive Care in Cancer**, v. 28, n. 6, p. 2899–2910, 2020.

OKUMURA, S. et al. Visceral Adiposity and Sarcopenic Visceral Obesity are Associated with Poor Prognosis After Resection of Pancreatic Cancer. **Annals of Surgical Oncology**, v. 24, n. 12, p. 3732–3740, 2017.

OLIVEIRA, P.I., et. al. Comparação da qualidade de vida de portadores de câncer de pulmão antes e após o tratamento quimioterápico. **Rev Latino-Am Enfermagem**. v. 21, n. 3, p. 1-8, 2013.

PAGE, M. J.; HIGGINS, J. P. T.; STERNE, J. A. C. Chapter 13: Assessing risk of bias due to missing results in a synthesis. In: HIGGINS, J. P. T. et al. (ed.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0 (updated July 2019). [S. l.]: Cochrane, 2019. Disponível em: [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook). Acessado em 10 de agosto de 2021.

PAMOUKDJIAN, F. et al. Prevalence and predictive value of pre-therapeutic sarcopenia in cancer patients: A systematic review. **Clinical Nutrition**, v. 37, n. 4, p. 1101–1113, 2018.

PANJE, C. M. et al. Skeletal muscle mass correlates with increased toxicity during neoadjuvant radiochemotherapy in locally advanced esophageal cancer: A SAKK 75/08 substudy. **Radiation Oncology**, v. 14, n. 1, p. 1–7, 2019.

PASTORE, C.A.; OEHLISCHLAEGER, M.H.K.; GONZALEZ, M.C. Impacto do estado nutricional e da força muscular sobre o estado de saúde geral e qualidade de vida em pacientes com câncer de trato gastrointestinal e de pulmão. **Rev Bras Cancerol.** v. 59, n. 1, p. 43-9, 2013.

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, 2016.

PRADO, C. M. M. et al. Body composition as an independent determinant of 5-fluorouracil-based chemotherapy toxicity. **Clinical Cancer Research**, v. 13, n. 11, p. 3264–3268, 2007.

Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiol. Serv. Saúde* [Internet]. 2015 June [cited 2021 Feb 15]; 24(2): 335-342. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2237-96222015000200335&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222015000200335&lng=en). <https://doi.org/10.5123/S1679-49742015000200017>. Acessado em 11 de novembro de 2020.

RAMOS A.R., CELLI G.B., ANAZETTI M.C. Terapia Medicamentosa Editora e distribuidora Educacional SA. 2017. 165 p. Disponível em: <http://www.kroton.com.br/>. Acessado em 10 de dezembro de 2021.

RIER, H. N. et al. The Prevalence and Prognostic Value of Low Muscle Mass in Cancer Patients: A Review of the Literature. **The Oncologist**, v. 21, n. 11, p. 1396–1409, 2016.

ROCHA, I. M. G. et al. Is cachexia associated with chemotherapy toxicities in gastrointestinal cancer patients? A prospective study. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 10, n. 2, p. 445–454, 2019.

ROELAND, E.J., et al. Weight loss versus muscle loss: re-evaluating inclusion criteria for future cancer cachexia interventional trials. **Support Care Cancer** v. 25, p. 365–369, 2017.

ROSENBERG, I.H. Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance. **The Journal of Nutrition**. v. 127, n. 5, 1997.

SANTOS, E. M. C. Associação entre o estado nutricional e a presença de toxicidade gastrointestinal em pacientes com câncer de mama. **BRASPEN J**, v. 33, n. 1, p. 9-14, 2018.

SHAMSEER, L. et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (prisma-p) 2015: Elaboration and explanation. **BMJ (Online)**, v. 349, n. December 2014, p. 1–25, 2015.

SIDDIQUI, F.; KONSKI, A.A.; MOVASAS, B. Quality-of-life concerns in lung cancer patients. **Rev Pharmacoecon.** v. 10, n. 6, p. 667-76, 2010.

SILVA, F. C. M.; COMARELLA, L. Efeitos Adversos Associados à Quimioterapia Antineoplásica: Levantamento Realizado com Pacientes de Um Hospital do Estado do Paraná. **Revista UNIANDRADE**, v. 14, n. 3, p. 263–277, 2013.

SILVA, P.S. et al. Cancer cachexia and its pathophysiology: links with sarcopenia, anorexia and asthenia. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 11, n. 3, p. 619–635, 2020.

SJØBLUM, B. et al. Low muscle mass is associated with chemotherapy-induced haematological toxicity in advanced non-small cell lung cancer. **Lung Cancer**, v. 90, n. 1, p. 85–91, 2015.

Sociedade Brasileira de Nutricao Oncologica. Consenso brasileiro de nutrição oncologica da SBNO / Sociedade Brasileira de Nutricao Oncologica ; organizado por Nivaldo Barroso de Pinho. Rio de Janeiro : Edite, 2021.164 p.

SUEDA, T. et al. Impact of low muscularity and myosteatosis on long-term outcome after curative colorectal cancer surgery: A propensity score-matched analysis. **Diseases of the Colon and Rectum**, v. 61, n. 3, p. 364–374, 2018.

SUN, G. et al. Can sarcopenia be a predictor of prognosis for patients with non-metastatic colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. **International Journal of Colorectal Disease**, v. 33, n. 10, p. 1419–1427, 2018.

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, 2009.

TRUTSCHNIGG, B. et. al. Precision and reliability of strength (Jamar vs Biodex handgrip) and body composition (dual-energy X-ray absorptiometry vs bioimpedance analysis) measurements in advanced cancer patients. **Appl Physiol Nutr Metab**. v. 33, n. 6, p. 1232-9, 2008.

VEGA, M.C.; LAVIANO, A.; PIMENTEL, G.D. Sarcopenia and chemotherapy-mediated toxicity. **Einstein**. v. 14, n. 4, p. 580-4, 2016.

YIP, C. et al. Assessment of sarcopenia and changes in body composition after neoadjuvant chemotherapy and associations with clinical outcomes in oesophageal cancer. **European Radiology**, v. 24, n. 5, p. 998–1005, 2014.

WEISS, J. M. et al. Nab-paclitaxel in older patients with non-small cell lung cancer who have developed disease progression after platinum-based doublet chemotherapy. **Cancer**, v. 126, n. 5, p. 1060–1067, 2020.



**APÊNDICE A - Artigo submetido****Sarcopenia and chemotherapy toxicity in oncological patients: A systematic review protocol**

Rafaela Caetano Horta de Lima<sup>1</sup> ([rafaelalimajf@gmail.com](mailto:rafaelalimajf@gmail.com))

Roberta da Silva Teixeira<sup>1</sup> ([robertateixeira@outlook.com](mailto:robertateixeira@outlook.com))

Paula Britto dos Santos Azevedo<sup>1</sup> ([paulabrsantos@hotmail.com](mailto:paulabrsantos@hotmail.com))

Gabriella Altomare Andrade<sup>1</sup> ([gabriella\\_altomare@hotmail.com](mailto:gabriella_altomare@hotmail.com))

Isabela de Oliveira Araujo<sup>1</sup> ([isabela.o.a@gmail.com](mailto:isabela.o.a@gmail.com))

Fernando Antônio Basile Colugnati<sup>1</sup> ([fernando.colugnati@medicina.ufjf.br](mailto:fernando.colugnati@medicina.ufjf.br)).

<sup>1</sup>Federal University of Juiz de Fora (UFJF)

Correspondence: Fernando Antônio Basile Colugnati

[fernando.colugnati@medicina.ufjf.br](mailto:fernando.colugnati@medicina.ufjf.br)

## Abstract

**Background:** Sarcopenia predicts greater chemotherapeutic toxicity, impacting antineoplastic therapy interruption and tolerance and worsening the prognosis of cancer patients. This study aims evaluate the influence of sarcopenia on chemotherapeutic toxicity in oncological patients.

**Methods:** A systematic review of randomized clinical trials and, if feasible, a meta-analysis will be performed. The databases that will compose the search include Embase, MEDLINE (via PubMed), Cochrane Library, Lilacs, Web of Science, and Scopus. A manual gray literature search will be considered in the evidence search process. The selection of studies will be in two stages, titles and abstracts, and a posteriori, full-text analysis. The Cochrane Collaboration's risk of bias tool will compose the assessment of methodological quality and the system Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation (GRADE) the quality of evidence. All these procedures will be performed by two reviewers, the third reviewer being responsible for resolving the disagreements. Data extracted via the form will be summarized in tables and graphs. The assessment of heterogeneity between studies will be carried out to consider performing the meta-analysis. If relevant, the software used to perform the meta-analysis will be *RevMan* 5.3. Study reporting will follow the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis statement.

**Discussion:** The evaluation of muscle mass assumes an imperative role since it reflects the patient's prognosis and complications during cancer treatment. At the end of the study, it is expected to clarify gaps about the relationship between sarcopenia and chemotherapy toxicity in cancer patients. The quality of the evidence will determine confidence in future findings.

**Systematic review registration:** PROSPERO CRD42020166229

**Keywords:** Sarcopenia; Neoplasms; Drug Therapy; Toxicity.

## **Background**

Sarcopenia is one of the main factors that reduces tolerance to chemotherapy [1]. Its presence can lead to the need to reduce the chemotherapy dose and interrupt treatment, affecting the prognosis of cancer patients [2].

Neoadjuvant therapy is responsible for increasing the prevalence of sarcopenia by 17% until the end of treatment [3]. In the oncological population, sarcopenia has a high prevalence for both sexes, ranging from 5% to 89% and depending on the type and stage of the disease [4], with an overall estimated rate of 38.6% [5].

Chemotherapeutic agents are administered based on the calculation of the individual body surface area. This estimate does not consider muscle and body fat components [6]. The proportions of lean body mass and adipose body tissue may influence the metabolism of chemotherapeutic agents due to the heterogeneity of body composition in cancer patients [7]. The response to treatment and the side effects are susceptible to this effect [8]. Due to the non-lipophilic characteristic of chemotherapeutic agents, lean body mass may represent a more reliable distribution of these drugs. There is evidence that lean body mass is a more favorable parameter to determine adequate chemotherapeutic doses [9].

Body composition measurements have been promising in the outcome of cancer patients. Chemotherapeutic toxicity or prognosis can be predicted by these measurements [6]. The toxic effects of chemotherapy are recurrent and hinder treatment follow-up by inducing an increased occurrence of symptoms. It is necessary to clarify the relationship between sarcopenia and chemotherapy toxicity to improve the clinical outcome of cancer patients.

## **Clinical implications**

Malnutrition interferes with the prognosis of cancer patients; thus, body composition measurements, especially muscle mass, should be known. Sarcopenia

induces greater chemotherapeutic toxicity. This fact becomes even more remarkable because muscle mass depletion is considered an important prognostic factor with negative outcomes in cancer patients, besides being a determinant of higher health care costs.

## **Target**

This systematic review will summarize the evidence of the influence of sarcopenia on chemotherapy toxicity in cancer patients. It is known that sarcopenic patients have higher chemotherapy toxicity at lower doses and have a lower adherence to cancer treatment. There are several premises to prevent and treat sarcopenia. Initially, they include an early and multidisciplinary approach, highlighting the importance of trained professionals and individual treatment priorities and sequences. This study is expected to select the evidence on the subject and proceed with data extraction and summary, analyses, and definition of the statistical method, with the possibility of a meta-analysis, if applicable.

## **Objective**

To evaluate the influence of sarcopenia on chemotherapeutic toxicity in oncological patients.

## **Methods**

The present protocol followed the Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA-P) statement [10] and its checklist is in Additional File 01. This study was registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO), under number CRD42020166229.

The reporting of the future systematic review will follow the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) statement [11].

## **Eligibility criteria**

The eligibility criteria were based on the PECOS (P: population; E: exposure; C: control; O: outcome; S: study design) acronym. There will be no restriction by time

of publication of study for this review. Studies in languages other than Portuguese, English, and Spanish will not comprise the scope of the present review.

### **Population**

The study population will be patients diagnosed with cancer, regardless of the location of the cancer, under chemotherapy treatment alone or with radiotherapy. There will be no distinction between doses and drugs used. Patients under palliative treatment and/or diagnosed with muscular dystrophy will be excluded.

### **Exposure**

The exposure considered will be sarcopenia in patients under chemotherapy treatment.

### **Comparator**

The comparator will be patients exposed to chemotherapy who do not present with sarcopenia.

### **Outcomes**

The outcomes include chemotherapeutic toxicity evaluated as a primary or secondary outcome using the validated National Cancer Institute Common Toxicity Criteria tool (CTCAE), versions 1 to 6. Sarcopenia will be evaluated by computerized tomography.

### **Study design**

Only randomized controlled trials will be included in the systematic review.

### **Information sources**

The databases that will compose the search include Embase, MEDLINE (via PubMed), Cochrane Library, Lilacs, Web of Science, and Scopus. A manual gray literature search will be considered in the evidence search process. Annals of congresses (Annals of Oncology; Brazilian Congress of oncological Nutrition) from the last five years will also be searched in their respective websites and collected in the indexed bases, such as the Web of Science. Contact with specialists and researchers in the field of study may be considered as an additional source of information.

## Search strategy

The search terms elaborated based on the use of descriptors and free-text terms will include “Neoplasms,” “Sarcopenia,” “Drug therapy,” and “Toxicity.” The search strategy, including the limits used, is shown in Additional File 2.

## Study records

### **Data management**

The Endnote Web software will be used to conduct the systematic review, with the Excel software being used for support. The organization of the spreadsheets will be the responsibility of a reviewer (RCHL) who will feed the manager and subsidize the division, limiting and/or releasing access to the other reviewers.

### **Selection process and data collection**

Two researchers (RCHL and PBSA) will select the studies independently, in two stages: the analysis of titles and abstracts and a posteriori, full-text analysis. A third reviewer (RST) will resolve any disagreements between the two researchers.

The data will be extracted by two independent reviewers, with disagreements between them to be resolved by a third reviewer. An extraction form will be prepared and previously tested with some studies to identify inconsistencies and make the relevant adjustments. After this phase, the final extraction of all other articles included in the systematic review will be performed.

The form will include the general identification of the study, characteristics of the study and its participants, exposure, definition of groups and outcomes assessed. The outcome will be chemotherapy toxicity, expressed as any toxicity described in the CTCAE tool, including hematological and metabolic changes as an example, reflecting in the reduction, interruption or permanent discontinuation of treatment. The most common changes include neutropenia, anemia, fatigue, peripheral sensory neuropathy, nausea, mucositis, xerostomia, dysgeusia, constipation, diarrhea, in addition to cutaneous and neurological symptoms.

In case of data unavailability, the authors will be contacted, and their results will be discussed.

### **Quality evaluation**

The Cochrane Collaboration's risk of bias tool [12] will be used to assess the methodological quality of the clinical trials eligible for systematic review and possible meta-analysis.

The evaluation of the quality of evidence will be performed using the Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation (GRADE) tool, recommended for systematic reviews [13].

### **Data summary**

After extraction, the data will be summarized in tables and graphs that will be used to evaluate the heterogeneity between studies to consider the performance of a meta-analysis. If relevant, the RevMan 5.3 software will be used to perform the meta-analysis [13]. The analysis model for the combination of studies will be established by the degree of diversity and heterogeneity obtained (random or fixed effect model). The Higgins inconsistency test or  $I^2$  describe heterogeneity, being interpreted as acceptable from 0% to 25%, moderate from 25% to 50% and high above 50%.

The statistical method will then be defined (inverse variance, Mantel-Haenszel, or Peto) and the possibility of publication bias will be evaluated by funnel plot analysis. Due to heterogeneity between the studies, if the meta-analysis will not be performed, the possibility of performing subgroup analysis, sensitivity analysis, and/or meta-regression will be considered. In the impossibility of quantitative synthesis, justified by the high heterogeneity, the results will be structured through tables and figures, characterizing a qualitative synthesis.

## **Discussion**

The oncological public is affected by severe muscle depletion, which is called sarcopenia [14]. Muscle mass assessment methods are recommended for cancer patients and include computed tomography, bone densitometry, electrical impedance, and anthropometric measurements [15]. Muscle mass assessment is indispensable [16]. Possible changes influence the prognosis and the complications during treatment [4,5], predicting antitumoral therapy toxicity [17]. The limitations of the study will be the heterogeneity of the target audience due to a lack of an established age limit, which may interfere with the results, disfavoring the older public. The inclusion of several types of cancer, as well as the non-differentiation into advanced, metastatic, or surgical, and the maintenance of studies that will not present chemotherapy alone as antitumor therapy may represent methodological considerations in this study. Muscle strength assessment, one of the criteria for defining sarcopenia, will not be evaluated in the study. The quality of the evidence will determine the confidence level of the findings. This review aims to clarify gaps in the relationship between sarcopenia and chemotherapeutic toxicity in cancer patients.

## **List of abbreviations**

PROSPERO - International Prospective Register of Systematic Reviews

PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis

PRISMA-P - Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols

GRADE - Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation

CTCAE - National Cancer Institute Common Toxicity Criteria tool



## Declarations

### Ethics approval and consent to participate

Not applicable.

### Consent for publication

Not applicable.

### Availability of data and materials

Publications from the public domain, with the data being subject to peer review.

### Competitive interests

The authors declare that they have no competing interests.

### Funding

This study is supported by the Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq), 309140/2019-6, Support to post-graduation and research program – Federal University of Juiz de Fora and *Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance Code 001*

### Authors' contributions

The project was conceived by RCHL. RCHL, RST, PBSA, GAA, IOA and FABC contributed with writing, protocol record submission, and wrote the manuscript in agreement. All authors read and consented to the final version.

### Acknowledgements

Not applicable.

## **Additional files**

### **Additional file 01**

PRISMA-P 2015 Checklist. This checklist has been adapted for use with systematic review protocol submissions to BioMed Central journals from Table 3 in Moher D et al: Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic Reviews* 2015 4:1

### **Additional file 02**

Search Strategies. Example of the search strategy used in MEDLINE (Via PubMed)

## References

1. Bozzetti F. Forcing the vicious circle: sarcopenia increases toxicity, decreases response to chemotherapy and worsens with chemotherapy. Oxford University Press on behalf of the European Society for Medical Oncology. 2017; 28:9.
2. Vega MCMD, Laviano A, Pimentel GD. Sarcopenia and chemotherapy-mediated toxicity. *Einstein*. 2016;14:580-4.
3. Yip C, Goh V, Davies A, Gossage J, Mitchell-Hay R, Hynes O, et al. Assessment of sarcopenia and changes in body composition after neoadjuvant chemotherapy and associations with clinical outcomes in oesophageal cancer. *Eur Radiol*. 2014;24:998-1005.
4. Rier HN, Jager A, Sleijfer S, Maier AB, Levin MD. The prevalence and prognostic value of low muscle mass in cancer patients: A review of the literature. *Oncologist*. 2016;21:1396-1409.
5. Pamoukdjian F, Bouillet T, Levy V, Soussan M, Zelek L, Paillaud E. Prevalence and predictive value of pre-therapeutic sarcopenia in cancer patients: a systematic review. *Clin Nutr*. 2018;37:1101-1113.
6. Antoun S, Borget I, Lanoy E. Impact of sarcopenia on the prognosis and treatment toxicities in patients diagnosed with cancer. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2013;7:383-9.
7. Mourtzakis M, Prado CMM, Lieffers JR, et al. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2008;33:997-1006.
8. Looijaard SMLM, Hekkert MLL, Wüst RCI, Otten RHJ, Meskers CGM, Maier AB. Pathophysiological mechanisms explaining poor clinical outcome of older cancer patients with low skeletal muscle mass. *Acta Physiologica (Oxf)*. 2020;231:1.
9. Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ, et al. Body composition as an independent determinant of 5-fluorouracil-based chemotherapy toxicity. *Clin Cancer Res*. 2007;13:3264-3268.

10. Moher D, Shamseer L, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015;4:1.
11. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372.
12. Carvalho APV, Silva V GA. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. *Diagnóstico Trat* [Internet]. 2013;18(1):38–44. Available from: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-670595#>.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados/ Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Editora do Ministério da Saúde, 2012. [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_elaboracao\\_sistemica.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_sistemica.pdf). Accessed 5 Nov 2020.
14. Shachar SS, Williams GR, Muss HB, Nishijima TF. Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: a meta-analysis and systematic review. *Eur J Cancer*. 2016;57:58-67.
15. Braspen. Suplemento Diretrizes BRASPEN de Nutrição Parenteral e Enteral. 2019;34:2-32. [https://f9fcfefb-80c1-466a-835e-5c8f59fe2014.filesusr.com/ugd/a8daef\\_19da407c192146e085edf67dc0f85106.pdf](https://f9fcfefb-80c1-466a-835e-5c8f59fe2014.filesusr.com/ugd/a8daef_19da407c192146e085edf67dc0f85106.pdf). Accessed 31 Out 2020.
16. Yoshikawa T, Takano M, Miyamoto M, Yajima I, Shimizu Y, Aizawa Y, et al. Psoas muscle volume as a predictor of peripheral neurotoxicity induced by primary chemotherapy in ovarian cancers. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017;80:555-561.
17. Kim IH, Choi MH, Lee IS, Hong TH, Lee MA. Clinical significance of skeletal muscle density and sarcopenia in patients with pancreatic cancer undergoing first-line chemotherapy: a retrospective observational study. *BMC Cancer*. 2021;21:77.

## Additional file 02

Database	Search strategy
MEDLINE (Via PubMed)	((neoplasms[MeSH Terms] OR neoplasia[tw] OR neoplasias[tw] OR tumor[tw] OR tumors[tw] OR "cancer"[tw] OR cancers[tw] OR malignancy[tw] OR malignancies[tw] OR "malignant neoplasm"[tw] OR "malignant neoplasms"[tw] OR "neoplasm, malignant"[tw] OR "neoplasms, malignant"[tw]) AND (sarcopenia[MeSH Terms] OR sarcopenia[tw]) AND (("drug therapy"[Subheading] OR "drug therapy"[MeSH Terms] OR "Drug Therapies"[tw] OR "Therapies, Drug"[tw] OR chemotherapy[tw] OR chemotherapies[tw] OR "chemotherapy toxicity"[tw]) AND (toxicity[tw] OR "toxic potential"[tw] OR "margin of safety"[tw])))

Additional file 02: The search strategy

## APÊNDICE B - PRISMA-P 2015 Checklist preenchido

This checklist has been adapted for use with systematic review protocol submissions to BioMed Central journals from Table 3 in Moher D et al: Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic Reviews* 2015 4:1

An Editorial from the Editors-in-Chief of *Systematic Reviews* details why this checklist was adapted - Moher D, Stewart L & Shekelle P: Implementing PRISMA-P: recommendations for prospective authors. *Systematic Reviews* 2016 5:15

Section/topic	#	Checklist item	Information reported		Line number(s)
			Yes	No	
<b>ADMINISTRATIVE INFORMATION</b>					
<b>Title</b>					
Identification	1 <sup>a</sup>	Identify the report as a protocol of a systematic review	X		
Update	1 <sup>b</sup>	If the protocol is for an update of a previous systematic review, identify as such		X	
<b>Registration</b>	2	If registered, provide the name of the registry (e.g., PROSPERO) and registration number in the Abstract	X		
<b>Authors</b>					
Contact	3 <sup>a</sup>	Provide name, institutional affiliation, and e-mail address of all protocol authors; provide physical mailing address of corresponding author	X		
Contributions	3 <sup>b</sup>	Describe contributions of protocol authors and identify the guarantor of the review	X		
<b>Amendments</b>	4	If the protocol represents an amendment of a previously completed or published protocol, identify as such and list changes; otherwise, state plan for documenting important protocol amendments	N/A		
<b>Support</b>					
Sources	5 <sup>a</sup>	Indicate sources of financial or other support for the review	Ministry of Education, Ministry of Science, Technology and Innovation and Federal University of Juiz de Fora (UFJF)		
Sponsor	5 <sup>b</sup>	Provide name for the review funder and/or sponsor	Brazilian National Council for Scientific and Technological		

Section/topic	#	Checklist item	Information reported		Line number(s)
			Yes	No	
				Development (CNPq) - 309140/2019-6, <i>Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance Code 001</i>	
Role of sponsor/funder	5 <sup>c</sup>	Describe roles of funder(s), sponsor(s), and/or institution(s), if any, in developing the protocol		Funding from CNPq were used for final English version translation. CAPES will pay for publication fees, UFJF provided all scholarships and fellowships for the team	
<b>INTRODUCTION</b>					
<b>Rationale</b>	6	Describe the rationale for the review in the context of what is already known	X		
<b>Objectives</b>	7	Provide an explicit statement of the question(s) the review will address with reference to participants, interventions, comparators, and outcomes (PICO)	X		
<b>METHODS</b>					
<b>Eligibility criteria</b>	8	Specify the study characteristics (e.g., PICO, study design, setting, time frame) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) to be used as criteria for eligibility for the review	X		
<b>Information sources</b>	9	Describe all intended information sources (e.g., electronic databases, contact with study authors, trial registers, or other grey literature sources) with planned dates of coverage	X		
<b>Search strategy</b>	10	Present draft of search strategy to be used for at least one electronic database, including planned limits, such that it could be repeated	X		
<b>STUDY RECORDS</b>					
Data management	11 <sup>a</sup>	Describe the mechanism(s) that will be used to manage records and data throughout the review	X		
Selection process	11 <sup>b</sup>	State the process that will be used for selecting studies (e.g., two independent reviewers) through each phase of the	X		

Section/topic	#	Checklist item	Information reported		Line number(s)
			Yes	No	
		review (i.e., screening, eligibility, and inclusion in meta-analysis)			
Data collection process	11 <sup>c</sup>	Describe planned method of extracting data from reports (e.g., piloting forms, done independently, in duplicate), any processes for obtaining and confirming data from investigators	X		
Data items	12	List and define all variables for which data will be sought (e.g., PICO items, funding sources), any pre-planned data assumptions and simplifications	X		
Outcomes and prioritization	13	List and define all outcomes for which data will be sought, including prioritization of main and additional outcomes, with rationale	X		
Risk of bias in individual studies	14	Describe anticipated methods for assessing risk of bias of individual studies, including whether this will be done at the outcome or study level, or both; state how this information will be used in data synthesis	X		
<b>izemosDATA</b>					
Synthesis	15 <sup>a</sup>	Describe criteria under which study data will be quantitatively synthesized	X		
	15 <sup>b</sup>	If data are appropriate for quantitative synthesis, describe planned summary measures, methods of handling data, and methods of combining data from studies, including any planned exploration of consistency (e.g., $I^2$ , Kendall's tau)	X		
	15 <sup>c</sup>	Describe any proposed additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression)	X		
	15 <sup>d</sup>	If quantitative synthesis is not appropriate, describe the type of summary planned	X		
Meta-bias(es)	16	Specify any planned assessment of meta-bias(es) (e.g., publication bias across studies, selective reporting within studies)	X		
Confidence in cumulative evidence	17	Describe how the strength of the body of evidence will be assessed (e.g., GRADE)	X		

Fonte: Adaptado de Shamseer et al (2015).



### APÊNDICE C - Estratégias de busca das base de dados

Database	Search strategy
MEDLINE (Via PubMed)	((neoplasms[MeSH Terms] OR neoplasia[tw] OR neoplasias[tw] OR tumor[tw] OR tumors[tw] OR "cancer"[tw] OR cancers[tw] OR malignancy[tw] OR malignancies[tw] OR "malignant neoplasm"[tw] OR "malignant neoplasms"[tw] OR "neoplasm, malignant"[tw] OR "neoplasms, malignant"[tw]) AND (sarcopenia[MeSH Terms] OR sarcopenia[tw]) AND (("drug therapy"[Subheading] OR "drug therapy"[MeSH Terms] OR "Drug Therapies"[tw] OR "Therapies, Drug"[tw] OR chemotherapy[tw] OR chemotherapies[tw] OR "chemotherapy toxicity"[tw]) AND (toxicity[tw] OR "toxic potential"[tw] OR "margin of safety"[tw])))
Embase	('neoplasms'/exp/dm) AND ('toxicity'/exp OR 'toxicity') AND ('drug therapy'/exp OR 'drug therapy') AND ('sarcopenia'/exp/dm OR 'sarcopenia') AND ('neoplasm'/exp OR 'neoplasm')
Cochrane Library	(neoplasms OR neoplasia OR neoplasias OR tumor OR tumors OR "cancer" OR cancers OR malignancy OR malignancies OR "malignant neoplasm" OR "malignant neoplasms" OR "neoplasm, malignant" OR "neoplasms, malignant") AND (sarcopenia OR sarcopenias) AND ("drug therapy" OR "drug therapy" OR "Drug Therapies" OR "Therapies, Drug" OR chemotherapy OR chemotherapies OR "chemotherapy toxicity") AND (toxicity OR "toxic potential" OR "margin of safety")
Lilacs	(tw:((neoplasms OR neoplasia OR neoplasias OR tumor OR tumors OR "cancer" OR cancers OR malignancy OR malignancies OR "malignant neoplasm" OR "malignant neoplasms" OR "neoplasm, malignant" OR "neoplasms, malignant"))) AND (tw:((sarcopenia OR sarcopenias))) AND (tw:(("drug therapy" OR "drug therapy" OR "Drug Therapies"

	OR "Therapies, Drug" OR chemotherapy OR chemotherapies OR "chemotherapy toxicity")) AND (tw:((toxicity OR "toxic potential" OR "margin of safety"))))
Web of Science	(neoplasms OR neoplasia OR neoplasias OR tumor OR tumors OR "cancer" OR cancers OR malignancy OR malignancies OR "malignant neoplasm" OR "malignant neoplasms" OR "neoplasm, malignant" OR "neoplasms, malignant") AND (sarcopenia OR sarcopenias) AND ("drug therapy" OR "drug therapy" OR "Drug Therapies" OR "Therapies, Drug" OR chemotherapy OR chemotherapies OR "chemotherapy toxicity") AND (toxicity OR "toxic potential" OR "margin of safety")
Scopus	(neoplasms OR neoplasia OR neoplasias OR tumor OR tumors OR "cancer" OR cancers OR malignancy OR malignancies OR "malignant neoplasm" OR "malignant neoplasms" OR "neoplasm, malignant" OR "neoplasms, malignant") AND (sarcopenia OR sarcopenias) AND ("drug therapy" OR "drug therapy" OR "Drug Therapies" OR "Therapies, Drug" OR chemotherapy OR chemotherapies OR "chemotherapy toxicity") AND (toxicity OR "toxic potential" OR "margin of safety")

Fonte: Elaborado pelo autor (2020).

**APÊNDICE D - Formulário de extração de dados****Formulário de extração de dados**

NOME DO REVISOR: \_\_\_\_\_

DATA: \_\_\_\_\_

**1) Identificação geral do estudo**

Título: \_\_\_\_\_

Autor: \_\_\_\_\_

Ano de publicação: \_\_\_\_\_

Periódico: \_\_\_\_\_

**2) Características do estudo**

- Objetivo do estudo: \_\_\_\_\_

- Critérios de inclusão: \_\_\_\_\_

- Critérios de exclusão: \_\_\_\_\_

- Tipo de estudo: \_\_\_\_\_

- Local do estudo: \_\_\_\_\_

- Período de desenvolvimento do estudo: \_\_\_\_\_

- Grupo incluídos no estudo \_\_\_\_\_

- Tempo de seguimento: \_\_\_\_\_

**3) Características dos participantes**

- N° total de participantes: \_\_\_\_\_

- N° participantes por grupo: \_\_\_\_\_

- Sexo (N°/%) : \_\_\_\_\_

- Idade (média, DP, EP, mediana, mínimo e máximo): \_\_\_\_\_
- Peso: (média, DP, EP, mediana, mínimo e máximo): \_\_\_\_\_
- IMC: \_\_\_\_\_
- Raça (N°/%) : \_\_\_\_\_
- Escolaridade: \_\_\_\_\_
- Renda: \_\_\_\_\_
- Estado Civil: \_\_\_\_\_
- Localização do tumor: \_\_\_\_\_
- Estadiamento (se disponível): \_\_\_\_\_
- Outras comorbidades: \_\_\_\_\_

#### **4) Exposição**

Exposição sob investigação (Sarcopenia) \_\_\_\_\_

Critérios de definição (kg/m<sup>2</sup>)

---

---

Diagnóstico

(Tomografia Computadorizada/DEXA/Ressonância magnética/BIA/ASG-PPP)

---

---

Quando foram submetidos ao exame diagnóstico? Houve repetição?

---

---

#### **5) Definição do controle (se bem definido esse grupo):**

---

---

## 6) Desfechos avaliados

Desfecho principal sob investigação (toxicidade quimioterapia)

---

Nome do quimioterápico e doses utilizadas (se disponível)

---

Finalidade do tratamento (adjuvante/neoadjuvante)

---

Outros desfechos

---

---

Ferramenta que avaliou o desfecho (toxicidade quimioterapia)

---

Versão da ferramenta

---

Toxicidade descrita (hematológica/nefrotóxica, etc)

---

---

---

Para escalas: limite superior e inferior; categorizações, se aplicável

---

Fonte: Elaborado pelo autor (2020).

**APÊNDICE E - Mensagem eletrônica encaminhada ao autor  
correspondente do artigo Weiss et al., 2019**

**Artigo**

ANTOUN, S. et al. Low body mass index and sarcopenia associated with dose-limiting toxicity of sorafenib in patients with renal cell carcinoma. *Annals of Oncology*, v. 21, n. 8, p. 1594 -1598, 2010.

**Correspondência eletrônica**

De: Rafaela Lima <rafaelalimajf@gmail.com>  
Data: 20 de jul. de 2021 18:45  
Para: Jared\_Weiss@med.unc.edu  
Assunto: Contact with authors

Dear Sr Weiss,

I'm studying for a master's degree in the health program at the Faculty of Medicine at the Federal University of Juiz de Fora. The study "Nab-Paclitaxel in older patients with non-small cell lung Cancer who have developed disease progression after Platinum-Based Doublet Chemotherapy" was included in our selection for a possible meta-analysis.

To continue our analysis I need the kindness of the number of required with toxicity by group, sarcopenic and non-sarcopenic.

Best regards.

Rafaela C.H.Lima

De: Deal, Allison <Allison\_Deal@med.unc.edu >  
 Data: 22 de julho de 2021 15:34  
 Para: Douglas, Kathe E. <kathe\_douglas@med.unc.edu >; Weiss, Jared <jared\_weiss@med.unc.edu >; O'Dwyer, Mary Hayden <mary\_odwyer@med.unc.edu >; Suarez, Myra Rae <myra\_suarez@med.unc.edu >  
 Assunto: RE: LCCC1210 RE: Contato com os autores

I can send my analysis dataset if you want it, but I think this is the table you're interested in, correct?  
 – no difference!

<b>Tabela de sarc por maxAE_ primObjyn</b>			
<b>sarc</b>	<b>maxAE_ primObjyn (Atrib tox (3,4,5) relatado durante pd específico para prim obj)</b>		
<b>Frequency Row Pct</b>	<b>no</b>	<b>sim</b>	<b>Total</b>
<b>0</b>	16 66.67	8 33.33	24
<b>1</b>	6 66.67	3 33.33	9
<b>Total</b>	22	11	33
<b>Frequência ausente = 9</b>			

De: Rafaela Lima <rafaelalimajf@gmail.com>  
 Data: 20 de jul. de 2021 20:02  
 Re: Contact with authors  
 CC: "Douglas, Kathe E." <kathe\_douglas@med.unc.edu>,"Deal, Allison" <Allison\_Deal@med.unc.edu>  
 Para: Jared\_Weiss@med.unc.edu  
 Assunto: Contact with authors

Dear colleagues,

Exactly this information we needed.

Thanks for the feedback, it was a great contribution.

Best regards.

Rafaela C.H.Lima