

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS

Luciana Mara Barbosa Pereira

Associação de fatores clínicos, antropométricos, nutricionais e expressão plasmática de proteína-C reativa e albumina com a ocorrência de Caquexia em indivíduos com Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço.

Montes Claros – Minas Gerais

2022

Luciana Mara Barbosa Pereira

Associação de fatores clínicos, antropométricos, nutricionais e expressão plasmática de proteína-C reativa e albumina com a ocorrência de Caquexia em indivíduos com Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências em Saúde (PPGCS) da Universidade Estadual de Montes Claros (Unimontes), como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Mecanismos e Aspectos Clínicos das Doenças.

Orientador: Prof. Dr. Alfredo Maurício Batista de Paula

Pereira, Luciana Mara Barbosa.

P436a Associação de fatores clínicos, antropométricos, nutricionais e expressão plasmática de proteína-C reativa e albumina com a ocorrência de caquexia em indivíduos com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço. [manuscrito] / Luciana Mara Barbosa Pereira. – Montes Claros, 2022.

90 f. : il.

Inclui bibliografia.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Montes Claros - Unimontes, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde/PPGCS, 2022.

Orientador: Prof. Dr. Alfredo Maurício Batista de Paula.

1. Carcinoma de células escamosas. 2. Caquexia - Causas. 3. Composição corporal. 4. Albumina. 5. Proteína C-Reativa. I. Paula, Alfredo Maurício Batista de. II. Universidade Estadual de Montes Claros. III. Título.

Catálogo: Biblioteca Central Professor Antônio Jorge.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS - UNIMONTES

Reitor: Antônio Alvimar Souza

Vice-reitora: Ilva Ruas de Abreu

Pró-reitor de Pesquisa: Clarice Diniz Alvarenga Corsato

Coordenadoria de Acompanhamento de Projetos: Virgílio Mesquita Gomes

Coordenadoria de Iniciação Científica: Maria Alice Ferreira dos Santos

Coordenadoria de Inovação Tecnológica: Sara Gonçalves Antunes de Souza

Pró-reitor de Pós-graduação: André Luiz Sena Guimarães

Coordenadoria de Pós-graduação lato sensu: Allyson Steve Mota Lacerda

Coordenadoria de Pós-graduação stricto sensu: Marcos Flávio Silveira Vasconcelos D'Ângelo

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Coordenador: Cristina Andrade Sampaio

Coordenador Adjunto: Renato Sobral Monteiro Júnior



GOVERNO DO ESTADO DE MINAS GERAIS
Universidade Estadual de Montes Claros
Mestrado e Doutorado em Ciências da Saúde

Anexo nº Folha Aprovação - Dissertação - Luciana/UNIMONTES/PRPG/PPGCS/2022

PROCESSO Nº 2310.01.0010180/2022-06

DATA DA DEFESA: 08/08/2022

NOME DO(A) DISCENTE: Luciana Mara Barbosa Pereira

(x) Mestrado Acadêmico em Ciência Da Saúde

() Doutorado Acadêmico em Ciências Da Saúde

TÍTULO DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO (TCC):

"Associação de fatores clínicos, antropométricos, nutricionais e da expressão plasmática de proteína-C reativa e albumina e a ocorrência de Caquexia relacionada ao câncer em indivíduos com Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço"

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO:

Mecanismos e aspectos clínicos das doenças

LINHA DE PESQUISA:

Clínica, Diagnóstico e Terapêutica das Doenças

BANCA (TITULARES)

Prof. Dr. Alfredo Maurício Batista de Paula ORIENTADOR

Prof. Dr. Renato Sobral Monteiro Júnior COORIENTADOR

Prof. Dr. Leandro Napier de Souza

BANCA (SUPLENTE)

Prof.ª. Dr.ª Lucyana Conceição Farias

Prof. Dr. Gefter Thiago Batista Corrêa

A análise realizada pelos membros examinadores da presente defesa pública de TCC teve como resultado parecer de:

APROVAÇÃO REPROVAÇÃO



Documento assinado eletronicamente por **Alfredo Maurício Batista De Paula, Professor(a)**, em 08/08/2022, às 15:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Renato Sobral Monteiro Junior, Professor de Educação Superior**, em 08/08/2022, às 16:12, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Leandro Napier de Souza, Usuário Externo**, em 10/08/2022, às 20:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.mg.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **49874749** e o código CRC **B9A7249B**.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por me dar mais uma grata missão em minha vida.

À minha amada família, base de todo meu ser, meus pais, Adilson e Maria Aparecida, pelo amor incondicional e por estarem presentes em todos os momentos sempre de braços e corações abertos, sejam para os dias de alegria ou agonia. Ao meu irmão Leonardo, meu exemplo de sabedoria e humildade.

À UNIMONTES, por oferecer-me a oportunidade de um ensino público, gratuito e de muita qualidade desde minha graduação.

À FAPEMIG, CAPES e CNPq, que através da infraestrutura e incentivo financeiro, possibilitaram minha total dedicação no desenvolvimento desse estudo.

Ao meu orientador Dr. Alfredo Maurício Batista de Paula, por compartilhar tanto conhecimento com tamanha generosidade, mas principalmente, por confiar em mim, concedendo-me a oportunidade de participar do seu grupo de pesquisa.

Aos meus familiares e amigos, que mesmo de perto ou de longe, contribuíram de alguma forma para a construção e finalização dessa etapa.

Enfim, a lista de pessoas a quem sou grata durante toda a caminhada, até chegar à conclusão desse estudo, não caberia em nenhum espaço oferecido em papel, mas todas elas estão grafadas eternamente em meu coração.

"Só se morre o necessário.
Só se vive o calendário
Que se tem para passar.

Não há ombros mais estreitos
Do que a cruz e foram feitos
P'ra suster e sustentar.

Não existe uma agonia
Que perdue mais um dia
Do que tem que perdurar.

Nem há pedra intransponível
Ou caminho irreversível
P'ra quem pisa e quer chegar.

Não se sabe de tristeza
Que por mais triste que seja
Seque a fonte de chorar.

Nem há dor por mais intensa
Que não morra, não se vença,
Não termine por findar.

E também noite infinita,
Por mais noite e mais aflita
Que anoiteça sem passar.

E nem há manhã guardada
Que não rompa a madrugada
Sem fazer o sol brilhar."¹

¹ CANTAÇÕES - Gildes Bezerra

RESUMO

Indivíduos com Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (CCECP) desenvolvem, frequentemente, Caquexia associada ao câncer (CAC), caracterizada por perda involuntária de massa muscular aliada ou não à massa gorda. Suporte nutricional é incapaz de reverter o quadro, influenciando na qualidade de vida, estado nutricional e físico, consequentemente, na eficiência das terapias antineoplásicas. O difícil acesso a exames complexos de imagem é um desafio para o diagnóstico precoce da CAC, o que faz do uso de métodos simplificados ser de grande relevância no planejamento da terapia multimodal, com impacto na redução do alto índice de morbimortalidade, característico, do CCECP. O objetivo deste trabalho foi analisar a associação entre parâmetros demográficos, clínicos, antropométricos e a razão proteína-C reativa (PCR) e albumina com a ocorrência de CAC em indivíduos com CCECP. O estudo foi longitudinal, prospectivo, quantitativo e analítico, no qual foram avaliados 125 pacientes, de 2019 a 2022, em Montes Claros-MG. O agrupamento dos indivíduos seguiu o estadiamento da CAC, a saber: não caquético, pré caquético ou caquético. Entrevistas e consultas a prontuários conferiram dados demográficos e clínicos. No exame físico mensurou a força de preensão manual, velocidade de marcha e medidas antropométricas. A quantificação dos níveis séricos de PCR e albumina, das amostras de sangue, foi realizada pela técnica de imuno-ensaio enzimático. A análise descritiva caracterizou a amostra e testes estatísticos bivariados e múltiplos foram aplicados às variáveis de estudo. Considerou-se nível de significância de 5% com IC de 95%. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa com seres humanos (CEP/Unimontes; parecer nº: 3217306; CAAE 09006719100005146). Na análise múltipla foi identificado que: idade, desempenho funcional, razão PCR/albumina, circunferência muscular do braço (CMB) e percentual de gordura do braço (GB%) são previsores para CAC em indivíduos com CCECP. Pacientes com mais de 60 anos (OR=3.88, IC95%=1.16-12.95), com desempenho funcional $\leq 90\%$ (OR=5.51, IC95%=1.41-21.45) e aumento na razão PCR/albumina (OR=1.47, IC95%=1.10-1.97) têm mais chances em desenvolver CAC. Já o aumento na CMB (OR=0.65, IC95%=0.52-0.82) e no GB% (OR=0.91, IC95%=0.84-0.98) estão associados à menor chance de CAC. O estudo aponta que instituir hábitos saudáveis e atividades físicas, em pacientes com CCECP, durante seu processo de envelhecimento, podem ser fatores de proteção no desenvolvimento da caquexia associada ao câncer.

Palavras-chave: Neoplasias de Cabeça e Pescoço; Caquexia; Composição Corporal; Razão PCR/albumina; Escala de Desempenho Karnofsky.

ABSTRACT

Individuals with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) often develop Cachexia related cancer (CRC) due to voluntary loss of muscle mass, allied or not with fat mass. Nutritional support does not unable to reverse the quality of the condition, influencing life, nutritional and physical status, consequently, the efficiency of anticancer therapies. The difficult access to complex imaging exams is a challenge for early diagnosis, simple methods which make use of great relevance for the planning of multimodal treatment, with an impact on the reduction of the higher inside of the morbidity and mortality characteristic of HNSCC. The study aimed to analyze the association between anthropomorphic, clinical, and statistical parameters and C-reactive protein (CRP) and albumin with the occurrence of CRC in individuals with HNSCC. The study was longitudinal, prospective, approved, and analytical. It was evaluate 125 patients in Montes Claros-MG, from 2019 to 2022. The grouping of individuals accordingly of staging of CRC, namely: non-cachectic, pre-cachectic, or cachectic. Interviews and consultations of medical records checked demographic and clinical data. At the physical examination, handgrip strength, gait speed, and anthropometric measurements going measured. Serum levels of CRP and albumin were quantification of blood samples performed using the enzyme immunoassay technique. A descriptive analysis characterized the example and bivariate statistical tests and applied them to study variables. A level significance of 5% with a CI of 95% considered. This study going approved by the ethics committee in human research (CEP/Unimontes; opinion n°: 3217306; CAAE 09006719100005146). In the multiple analyses, going identified that: age, functional performance, CRP/albumin ratio, arm muscle circumference (MAMC) and arm fat percentage (AFI) are predictors for CRC in individuals with HNSCC. Patients older than 60 years (OR=3.88, 95%CI=1.16-12.95), with functional performance $\leq 90\%$ (OR=5.51, 95%CI=1.41-21.45) and increased CRP/albumin ratio (OR=1.47, 95CI %=1.10-1.97) are more likely to develop CRC. The increase in MAMC (OR=0.65, CI95%=0.52-0.82) and AFI (OR=0.91, CI95%=0.84-0.98) is associated with a lower chance of CRC. The study points out that instituting healthy habits and physical activities in individuals with HNSCC during their process elderly may be protective factors in the development of cachexia associated with cancer.

Keywords: Head and Neck Neoplasms; Cachexia; Body Composition; CRP/Albumin Ratio; Karnofsky Performance Scale.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AFI	<i>Arm Fat Index</i>
AGB	Área Gorda do Braço
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
Alb	Albumina
Alfa	Alfa- Glicoproteína
AMB	Área Muscular do Braço
AMBc	Área Muscular do Braço Corrigida
ATB	Área Total do Braço
CAC	Caquexia Associada do Câncer
CB	Circunferência do Braço
CCE	Carcinoma de Células Escamosas
CCEPC	Carcinoma de Células Escamosas de Cabeça e Pescoço
CMB	Circunferência Muscular do Braço
CP	Circunferência da Panturrilha
ECOG-PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
FNIH	<i>Foundation for the National Institutes of Health</i>
FPM	Força de Preensão Muscular
GB%	Percentual de Gordura do Braço
HPV	Papiloma Vírus Humano
HUCF	Hospital Universitário Clemente Faria
IL-1 α	Interleucina -1alfa
IL-1 β	Interleucina-1beta
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de Massa Corporal
IMME	Índice de Massa Muscular Esquelética
IPIN	Índice Prognóstico Inflamatório e Nutricional
KPS	<i>Karnofsky Performance Status</i>
M	Metástase
MME	Massa Muscular Esquelética
mPCR	Proteína-C Reativa Monomérica

N	Nodal
NCHS	<i>National Center For Health Statistics</i>
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
PCR	Proteína-C Reativa
PCT	Prega Cutânea Tricipital
PP	Perda de Peso
pPCR	Proteína-C Reativa Pentamérica
PPGCS	Programa de Pós-Graduação em Ciências Em Saúde
QLQ-C30	<i>Quality Life Questionnaire- C30</i>
SDOC	<i>Sarcopenia Definitions And Outcomes Consortium</i>
SPN	Síndrome Paraneoplásica
T	Tumor
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
<i>TNF-α</i>	<i>Tumor Necrosis Factor – Alfa</i>
TNM	<i>Tumor, Node, Metastasis</i>
TTR	Transtiretina
UNIMONTES	Universidade Estadual de Montes Claros

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
2 OBJETIVOS.....	16
2.1 Objetivo Geral.....	16
2.2 Objetivos Específicos.....	16
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	17
3.1 Câncer e Síndrome Paraneoplásica.....	17
3.2 Caquexia associada ao Câncer.....	20
3.3 Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço.....	22
4 METODOLOGIA.....	25
4.1 Desenho do estudo.....	25
4.2 Aspectos éticos.....	25
4.3 Amostragem.....	25
4.3.1 Critérios de inclusão e exclusão de indivíduos no estudo.....	26
4.4 Coleta de dados.....	26
4.5 Variáveis do estudo.....	26
4.5.1 Variáveis demográficas.....	26
4.5.1.1 Idade.....	27
4.5.1.2 Sexo.....	27
4.5.2 Variáveis Clínicas.....	27
4.5.2.1 Localização do tumor primário.....	27
4.5.2.2 Estadiamento tumoral.....	27
4.5.2.3 Perda de apetite.....	28
4.5.2.4 Sarcopenia.....	28
4.5.2.5 Caquexia associada ao Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço.....	28
4.5.2.6 Índice de Prognóstico Inflamatório Nutricional Modificado - Razão PCR/Albumina.....	29
4.5.3 Variáveis de desempenho funcional e físico.....	29
4.5.3.1 Escala de Desempenho de Karnofsky (<i>Karnofsky Performance Status-KPS</i>).....	29
4.5.3.2 Escala de Desempenho do Grupo de Oncologia Oriental (<i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status – ECOG-PS</i>).....	30
4.5.3.3 Força de prensão manual.....	30
4.5.3.4 Teste de Marcha – 4 metros.....	30
4.5.4 Variáveis Antropométricas.....	31
4.5.4.1 Peso Corporal, Perda de Peso e Estatura.....	31
4.5.4.2 Índice de Massa Corporal.....	31
4.5.4.3 Massa Muscular Esquelética.....	32
4.5.4.4 Circunferência da panturrilha.....	32
4.5.4.5 Medidas associadas ao braço.....	32

4.5.4.5.1 Circunferência.....	33
4.5.4.5.2 Prega cutânea tricipital.....	33
4.5.4.5.3 Circunferência muscular.....	33
4.5.4.5.4 Área muscular.....	34
4.5.4.5.5 Área muscular corrigida.....	34
4.5.4.5.6 Área gorda.....	34
4.5.4.5.7 Área total.....	35
4.5.4.5.8 Índice Percentual de Gordura do braço – Arm Fat Index (AFI).....	35
4.5.5 Variáveis bioquímicas plasmáticas.....	35
4.5.5.1 Proteína C Reativa.....	35
4.5.5.2 Albumina.....	36
4.6 Análises estatísticas.....	37
5 PRODUTO CIENTÍFICO.....	39
5.1 Artigo Científico 1.....	39
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	73
REFERÊNCIAS.....	74
APÊNDICES.....	79
Apêndice A – Termo de consentimento livre e esclarecido para participação dos indivíduos controles e casos no presente estudo.....	79
Apêndice B – Termo de consentimento livre e esclarecido para a doação de amostras biológicas (células e tecidos) para um biobanco público e de sua utilização em pesquisas moleculares.....	82
ANEXOS.....	86
Anexo A – Aprovação no comitê de ética.....	86
Anexo B – Formulário de coleta de dados.....	87
Anexo C – Comprovante de submissão do artigo para a revista Nutrition and Cancer.....	90

1 INTRODUÇÃO

O câncer de cabeça e pescoço é o sexto tipo mais comum, sendo esse responsável por altas taxas anuais de morbidade e de mortalidade em vários países do mundo. Cerca de 90% de todos os casos estão localizados no trato aerodigestivo superior, sendo, em sua maioria, diagnosticado histologicamente como Carcinoma de células escamosas (CCE). O Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (CCECP) acomete mais de 800.000 indivíduos por ano, sendo responsável por mais de 380.000 óbitos anualmente. A incidência aumentou 36,5% na última década, e prevê-se um aumento de 30% em 2030. A etiopatogenia é tipicamente multifatorial, associada a uma série de fatores intrínsecos e extrínsecos ao hospedeiro (FERLAY et al., 2019; FITZMAURICE et al., 2017).

Os avanços na abordagem terapêutica multimodal para CCECP apresentaram modestas melhorias na qualidade de vida do indivíduo, sendo que o mesmo aconteceu com a taxa de sobrevida de 5 anos nas últimas três décadas. Que se manteve entre os 30% a 60%, porém, o diagnóstico precoce das lesões impactou positivamente, principalmente, quanto ao aumento no índice de cura em casos em estágios iniciais e redução dos protocolos de terapias básicas agressivas e mutiladoras. Mas, pacientes diagnosticados tardiamente e com quadros graves e avançados dificilmente tem sobrevida maior de 1 ano. O que faz com que o CCECP ainda seja considerado um problema de saúde pública mundial, com impacto não restrito ao setor de saúde, mas também econômico e social (CHOW, 2020; MAGNES et al., 2021).

A caquexia associada ao câncer (CAC) é uma síndrome paraneoplásica (SPN) multifatorial que se caracteriza por uma perda contínua de massa muscular esquelética, com ou sem perda de massa gorda, observada pela perda de peso corporal involuntário no indivíduo (BARACOS et al., 2018; FEARON, K. et al., 2011). A patogênese do CAC está associada a perda de apetite, a redução da ingestão alimentar, a liberação de mediadores químicos pró-inflamatórios pelo tumor e as alterações nas vias de sinalização do sistema imunológico, além dos distúrbios metabólicos e neuro-hormonais que afetam diretamente os tecidos-alvo (principalmente no tecido muscular esquelético) (FEARON, KCH, 2008; FEARON, K. C.; VOSS; HUSTEAD, 2006; MONDELLO et al., 2015).

Clinicamente, a CAC pode ser classificada em três estágios: pré-caquexia, caquexia e caquexia refratária (MUSCARITOLI et al., 2010). Na fase pré-caquética o indivíduo com câncer apresenta, nos últimos 6 meses, perda de peso $\leq 5\%$ associada com anorexia ou alterações metabólicas. No estágio de caquexia o indivíduo registra perda de peso $> 5\%$, ou

perda > 2% associada à sarcopenia ou $IMC < 20\text{Kg/m}^2$, nesses indivíduos são evidenciados: quadro inflamatório crônico, perda de apetite, acentuada perda de massa muscular, com redução na força de preensão manual, no score de desempenho físico-funcional e na presença de desnutrição. No estágio de caquexia refratária o paciente apresenta condição clínica grave e avançada, intenso catabolismo, com baixo desempenho físico, não responde às terapias antineoplásicas, conseqüentemente, baixa expectativa de vida (FEARON, K. et al., 2011).

Frequentemente, o indivíduo com CAC apresenta baixa qualidade de vida, com altos níveis de ansiedade e estresse, condições essas, também, vivenciadas pelos seus familiares. Devido à necessidade de uma rede assistencial multidisciplinar de alto custo, o estado psicossocial e econômico familiar é afetado (BARACOS et al., 2018).

Cerca de 80% dos indivíduos com CCECP apresentam um dos estágios da CAC e mais de 20% das mortes por câncer estão relacionadas a presença da CAC. A consumação física experimentada pelos indivíduos com CAC é evidente, a tal ponto que, cerca de 40% a 60% já apresentam algum grau de desnutrição na consulta inicial. Avaliações clínicas criteriosas quanto ao estadiamento do quadro de CAC são de grande relevância para o planejamento da abordagem terapêutica antineoplásica para os indivíduos com CCECP (DEV, 2018; MÄKITIE et al., 2022; SOLÍS-MARTÍNEZ et al., 2022).

O presente trabalho teve como objetivo analisar a associação entre parâmetros demográficos, antropométricos, clínicos, e do estado nutricional e da expressão proteína-C reativa e albumina com a ocorrência de CAC em indivíduos com CCECP.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Analisar a associação entre parâmetros demográficos, antropométricos, clínicos, estado nutricional e da expressão de proteína-C reativa e albumina com a ocorrência de Caquexia associada ao câncer (CAC) em indivíduos com Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (CCECP).

2.2 Objetivos Específicos

- Categorizar os indivíduos com CCECP de acordo com o estágio clínico de CAC (não caquéticos, pré-caquéticos e caquéticos);
- Comparar indivíduos com CCECP em diferentes estágios de CAC de acordo com características clínicas da lesão neoplásica maligna primária;
- Comparar características antropométricas referentes à circunferência do braço (CB), prega cutânea tricípital (PCT), circunferência da panturrilha (CP) e índice de massa corporal (IMC) dos indivíduos com CCECP em diferentes estágios de CAC;
- Avaliar o quadro de desempenho físico e funcional nos indivíduos com CCECP em diferentes estágios de CAC;
- Mensurar e comparar a expressão plasmática de PCR e de albumina dos indivíduos com CCECP em diferentes estágios de CAC.
- Analisar quais fatores demográficos, clínicos, antropométricos e bioquímicos pode estar associado ao desfecho de caquexia no indivíduo com CCECP.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Câncer e Síndrome Paraneoplásica

Câncer é um termo genérico para o grupo de doenças neoplásicas malignas, cuja denominação específica é dada em função do nome do órgão ou da célula de que foi originado. Dados epidemiológicos mundiais, estimados para o ano de 2020, indicaram um aumento de 50% no número de novos casos e de 100% na mortalidade decorrente de neoplasias malignas (SUNG et al., 2021). O *National Center for Health Statistics* (NCHS) projetou para os Estados Unidos, em 2022, 1.918.030 novos casos com 609.306 mortes, sendo aproximadamente, 350 mortes por dia somente por câncer de pulmão (SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2019). Este aumento se deve, em grande parte, ao envelhecimento e crescimento da população mundial, junto à crescente adoção de comportamentos de risco, especialmente, em países em desenvolvimento, o que faz da doença um importante problema de saúde pública mundial (SUNG et al., 2021).

Estudos relatam a existência de mais de 200 tipos de cânceres, os quais têm, histologicamente, suas células semelhantes com o tipo de célula do tecido de origem. Há uma teoria de que as células-tronco sejam a sustentação do câncer, sendo progenitoras específicas de células capazes de serem funcionais mesmo em tecidos diferentes de sua origem. O epigenoma considerado o “controlador” do processo de desenvolvimento normal das células-tronco, no câncer sofre interferências e esse controle torna-se vulnerável devido à desregulação promovida pelos oncogenes. As alterações no epigenoma são hereditárias, mas também sofrem influência de fatores ambientais. O oncogene é oriundo de uma mutação ou fusão com outro gene e expressa suas características disfuncionais ao promover a acentuada proliferação celular ou na supressão do processo de apoptose (BROWN, 2021).

Durante o desenvolvimento das células tumorais ocorre o processo de diferenciação, que determina a extensão com que as células neoplásicas se assemelham as células normais, tanto morfológica como funcionalmente. Tumores bem diferenciados são formados por células que lembram as normais maduras do tecido de origem; já tumores pouco diferenciados ou indiferenciados apresentam células não especializadas com aspecto primitivo. Em geral, tumores benignos são bem diferenciados e os malignos variam de bem diferenciados a indiferenciados (anaplásicos). A anaplasia é caracterizada pelas seguintes alterações morfológicas nas células cancerosas: pleomorfismo celular; morfologia nuclear anormal;

mitoses abundantes e atípicas; perda da polaridade; entre outras (FULGHERI; STIVALA; SOTTILE, 2021).

A taxa de crescimento de um tumor é determinada por três fatores importantes; tempo de duplicação das células tumorais; fração de crescimento e a taxa com que as células são eliminadas e perdidas na lesão crescente. A evolução do câncer pode não ser constante ao longo do tempo, sendo influenciada por fatores como estímulo hormonal, adequação do suporte sanguíneo e influências desconhecidas. As células são capazes de alterar várias vias metabólicas a fim de atenderem sua aumentada demanda bioenergética e biossintética, como exemplo, a diminuição do estresse oxidativo que contribui para a sobrevivência e proliferação celular. Estudos recentes indicam que características metabólicas que ocorrem no microambiente tumoral, mesmo diante a escassez de nutrientes, as células tumorais ainda são capazes de se adaptarem e continuam a se proliferar. Havendo contundentes observações de que outras células presentes no microambiente tumoral como as endoteliais, fibroblastos e imunológicas contribuem nessa modulação da progressão tumoral (MARTINEZ-REYES; CHANDEL, 2021).

O câncer tem como característica o padrão de crescimento invasivo e infiltrativo, usualmente, mal delimitadas, não apresentando um ponto bem definido para fins cirúrgicos. O que pode vir a causar reincidência ou metástase. A metástase é um fenômeno patológico no qual as células cancerosas podem-se disseminar pelo corpo humano, pelas vias: linfática e/ou hematogênica ou implantação celular direta nas cavidades corporais naturais ou nas superfícies de órgãos. A metástase é o principal fator causa morte em pacientes com câncer, por tal, fatores genéticos e dietéticos têm sido explorados, em pacientes que recebem terapia antitumoral associado ao metabolismo, a fim de esclarecer qual a efetiva participação de fibroblastos e células imunológicas na progressão do tumor (MARTINEZ-REYES; CHANDEL, 2021).

A avaliação clínica dimensiona a extensão da doença neoplásica de acordo com o sistema de estadiamento clínico internacional, *Tumor, Node, Metastasis* (TNM), onde T refere-se ao tamanho e extensão do tumor, N o envolvimento e dimensão dos linfonodos regionais e M a presença ou não de metástase. O emprego de exames complementares de imagens como: radiografias, cintilografias, tomografia computadorizada e ressonância magnética, também são associadas para melhor definição do tamanho e do aspecto invasivo da lesão, o que influenciará diretamente no planejamento terapêutico oncológico. O estadiamento TNM determina o estágio evolutivo da doença que varia de I ao IV, sendo o último de pior prognóstico (PINEROS et al., 2019).

As alterações genéticas das células cancerosas podem reprimir e/ou inativar genes que deveriam atuar no controle da expressão dos fatores envolvidos nas diversas vias de sinalização molecular. Esse conjunto de alterações genéticas determina com que as células sejam, fenotipicamente, dotadas de características tais como, maior agressividade e capacidade proliferativa; incapacidade de sofrer morte celular; tendência a maior indiferenciação celular; com perda ou ganho do controle gênico da expressão de receptores de hormonais, fatores de crescimento ou enzimas. Tais alterações causam síndromes clínicas raras, denominadas SPN, que independente do estadiamento tumoral, influencia diretamente na resistência às terapias antineoplásicas padrões (cirurgia, radioterapia e quimioterapia) (HENRY, 2019).

A SPN representa uma importante e complexa condição agravante ao quadro clínico do paciente oncológico ao manifestar um conjunto de sinais e sintomas, decorrente diretamente e indiretamente das células neoplásicas malignas, desde estágios iniciais aos finais da carcinogênese. O acúmulo de alterações nas vias moleculares das células cancerosas passa a exibir fenótipos de maior indiferenciação, em paralelo, outras ações diretas (ex.: citotoxicidade em células normais residentes) e indiretas (ex., ativação ou inibição de células do sistema imune) também podem determinar a hipo ou hiperatividade funcional de mediadores químicos, por exemplo: inflamatórios, no paciente oncológico (ROSSI et al., 2021).

Clinicamente, as SPN são categorizadas de acordo com o principal sistema fisiológico afetado pela condição sindrômica paraneoplásica do paciente oncológico. Entre as principais categorias clínicas da SPN identificada, destacam-se: endócrinas (Hipercalcemia, Hiperglicemia, Hipoinsulinemia), neurológicas (Polimiosite, Encefalomielite, Anorexia, Depressão), muco-cutâneas (Dematomiosite, Acanthose *Nigricans*), hematológicas (Leucocitose, Granulocitose, Policitemia, Anemia), renal (Síndrome Nefrótica, Glomerulonefrite Membranosa), músculo-esquelética (Miastenia gravis, Osteomalácia e Sarcopenia) e outras mais complexas (DALMAU; GRAUS, 2012; GRATIVVOL et al., 2018).

O diagnóstico tardio de câncer muitas vezes se dá pela presença de sinais e sintomas que mimetizam doenças benignas, que somente após terapia não responsiva com base no diagnóstico presumido, são identificados. A febre e perda de peso involuntário (caquexia) atualmente são sinais considerados indicadores da presença de tumores malignos. A febre está relacionada às interleucinas ou pirogênicos endógenos e não a infecções. A perda de peso involuntária está diretamente induzida por mediadores liberados pelas células tumorais.

Importante ressaltar, que a febre e a caquexia em indivíduos com câncer foram reconhecidas como SPN (HENRY, 2019). A presença da CAC é um mau indicador prognóstico para pacientes com quadros graves e avançados, principalmente em cânceres do trato gastrointestinal superior (em especial o câncer de pâncreas, estômago e esôfago), câncer de pulmão, linfomas não Hodgkin e câncer de cabeça e pescoço (JASKIEWICZ; DOMORADZKI; PAJAK, 2020).

Interessantemente, a SPN pode ser detectada antes ou após o diagnóstico do tumor maligno primário. Embora sejam consideradas complicações frequentes em indivíduos com tumores malignos, cerca de 70%, as SPN são comumente subdiagnosticadas, uma vez que, seus achados clínicos são específicos de cada indivíduo oncológico e, muitas vezes, específicos de cada tipo de câncer. Além disso, em indivíduos com câncer em estágio avançado, é comum atribuir a maior parte das alterações clínicas à presença da doença metastática ou aos efeitos adversos da terapia oncológica. De nota, a manifestação clínica de uma SPN contribui, significativamente, para o aumento das taxas de morbidade e de mortalidade nos indivíduos com câncer (PELOSOF; GERBER, 2010).

3.2 Caquexia associada ao Câncer

A etimologia da palavra Caquexia tem origem grega “*Kakos*”, que significa “mau”, e “*hexis*”, a “estado” (MUSCARITOLI et al., 2010). Tipicamente, indivíduos apresentam Caquexia associada a determinadas doenças primárias de curso crônico e um estado inflamatório sistêmico de baixa intensidade (cardiopatias, nefropatia crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica; imunodeficiências; septicemia; câncer; outras) (NISHIKAWA et al., 2021).

A CAC é definida como uma complexa síndrome de etiologia multifatorial, caracterizada clinicamente por uma perda involuntária contínua de peso corporal devido à degradação muscular esquelética, associada ou não com perda de massa gorda no paciente oncológico e que não pode ser completamente revertida por intervenção nutricional (FEARON, K. et al., 2011). Adicionalmente, há outras manifestações clínicas encontradas no indivíduo com CAC dignas de nota, tais como, redução da ingestão alimentar, saciedade precoce, fadiga, alterações neuro-endócrinas e imunológicas. A deterioração funcional e física é progressiva e irreversível enquanto o quadro de CAC estiver instalado no indivíduo, sendo um fator de prognóstico negativo à qualidade de vida, às respostas das terapias antineoplásicas e à sobrevida geral do indivíduo (NISHIKAWA et al., 2021).

No Consenso Internacional de 2011, a CAC foi, clinicamente, apresentada como um processo contínuo composto por três estágios distintos: a pré-caquexia, a caquexia e a caquexia refratária. Contudo, não necessariamente todos os indivíduos com câncer apresentarão CAC ou passarão por todos os estágios clínicos dessa síndrome paraneoplásica. O primeiro estágio, considerado de pré-caquexia, é determinado quando há perda de peso (PP) involuntário $\leq 5\%$ nos últimos seis meses associado a alterações metabólicas e anorexia. No segundo estágio, caquexia, é incluso os indivíduos com PP involuntário superior a 5%, ou IMC < 20 associado à Sarcopenia ou à PP $> 2\%$, além da redução da ingesta alimentar e presença de quadro inflamatório crônico. No último estágio da CAC, a caquexia refratária estão os indivíduos com alto grau de catabolismo, baixo score de desempenho físico, doença neoplásica maligna com estadiamento avançado ou de rápida progressão, que não responde à terapia antineoplásica e expectativa de vida inferior a três meses (FEARON, K. et al., 2011).

A etiopatogenia da CAC ainda se encontra pobremente estabelecida, a redução gradual do peso corporal ainda não está completamente esclarecida. Muitos autores referenciam a CAC a síndrome caquexia-anorexia, mas o quadro de anorexia em pacientes com câncer está predominantemente associado à supressão do apetite no hipotálamo associado à ação anorexígena das citocinas pró-inflamatórias: Interleucinas (IL-1 α , IL-1 β , IL-6), Fator de Necrose Tumoral (TNF- α) induzidas pelas células tumorais. A perda de apetite, isoladamente, não explica a perda de massa muscular na CAC. O efeito das alterações metabólicas ao promover o significativo catabolismo de carboidratos, proteínas e lipídios, mesmo em estado de repouso, faz o entendimento da sua patogênese ainda mais desafiador (GRABIEC et al., 2013).

A perda de massa muscular e gorda a depender do tipo de câncer pode atingir valores de 30 a 80%. Tais perdas são decorrentes das alterações no controle da produção, secreção e ativação funcional de mediadores químicos bioativos (hormônios, citocinas, fatores de crescimento, sistema complemento) sintetizados pelas células cancerosas ou induzidos por essas nas células normais do hospedeiro. As ações desses mediadores químicos podem ter efeitos pró-caquéticos significativos, com geração de distúrbios em vias moleculares diversas, entre elas, as endócrinas, as metabólicas e as de sinalização celular (JASKIEWICZ et al., 2020).

3.3 Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço

O CCECP representa o sexto tipo mais comum de carcinoma humano, responsável por altas taxas de morbidade e de mortalidade em todo o mundo. Frequentemente, há maior incidência em indivíduos do sexo masculino acima dos 50 anos de idade, mas muito embora, a ocorrência desse tipo de câncer, em algumas populações, tem demonstrado uma incidência similar entre homens e mulheres. Em sua grande maioria surge a partir das células do revestimento epitelial do trato aerodigestivo superior. Histologicamente, o carcinoma de células escamosas é o mais comum, responsável por até 90% de todos os tipos de câncer que ocorrem na região de cabeça e pescoço. Acomete cerca de 2,5 milhões de indivíduos e com mais de 379.000 mortes por ano no mundo (VON WITZLEBEN et al., 2020). O CCECP é anatomicamente heterogêneo, podendo ser originário da mucosa da cavidade bucal, faringe (orofaringe, nasofaringe e hipofaringe) e laringe, sendo esse grupo denominado carcinoma de células escamosas do trato aerodigestivo superior (CCETADS) (JOHNSON et al., 2020).

O CCECP é particularmente considerado clinicamente agressivo, com alta capacidade metastatizante, sendo essa, a causa morte mais comum nos pacientes, além de apresentarem alta incidência de recidivas locais, chegando a 60% dos casos dentro de um período médio de 2 a 4 anos (WATTS et al., 2021). Em um último estudo realizado nos Estados Unidos, foram estimados para o ano de 2022, para esse País, 54mil novos casos, sendo 38.700 homens e 15.300 mulheres. O número de mortes estaria em 11.230, sendo a proporção 2:1 de homens para mulheres (SIEGEL et al., 2019).

Lesões cancerizáveis, frequentemente, precedem o CCECP. As células epiteliais do tecido escamoso, responsáveis pelo revestimento das mucosas, expandem via células-tronco para a contínua substituição da camada basal. Em estado de homeostase esse processo de renovação ocorre normalmente, porém quando há mutações gênicas inicia-se uma competição entre as células mutadas e as normais pela expansão dentro do tecido, sendo que as células normais são mais hábeis na adesão à membrana basal, enquanto as mutadas, com seu fenótipo de maior velocidade de proliferação, após o processo de morte celular, fisiológico, das células normais, são capazes de substituí-las e migrarem (CURTIUS; WRIGHT; GRAHAM, 2018).

A carcinogênese do CCECP é multifatorial, com envolvimento de uma série de fatores intrínsecos (epigenéticos e genéticos) e extrínsecos (ambientais e comportamentais) atuantes no indivíduo. Com relação aos fatores extrínsecos destaca-se o consumo crônico do tabaco, associado ou não ao etilismo crônico; infecção pelo Papiloma Vírus Humano tipo 16

(HPV16); deficiências nutricionais (carotenoides, folato, vitamina C, vitamina E, vitamina B6, niacina e selênio) e estado de imunodeficiência herdado ou adquirido (VON WITZLEBEN et al., 2020). Na Ásia é muito comum o uso do Pan, uma espécie de estimulante, que vem sendo difundido pelo mundo, trata-se de uma mistura da noz de areca, tabaco e cal, colocada numa folha de pimenta Bétele, uma combinação carcinógena altamente potente (CHAMOLI et al., 2021).

Como representantes dos fatores intrínsecos relacionados à carcinogênese do CCECP na região do trato aerodigestivo superior, destacam-se; a presença de alterações em genes relacionados com: as vias sinalizadoras (mutações de ponto, ampliações, rearranjos e deleções) associadas com o controle do ciclo celular, da diferenciação e proliferação celular; do reparo do DNA; da morte celular programada e entre outras. As participações tanto dos fatores extrínsecos quanto dos intrínsecos são fundamentais para a ocorrência e progressão do CCECP. Dentre as alterações genéticas neste tipo de câncer, os perfis mutacionais resultantes da alteração da expressão e funcionalidade do gene *TP53* (cerca de 70-80%) são as mais comuns. A alteração da expressão deste gene implica em um desbalanço metabólico tumoral contribuindo com o aumento da glicólise e o metabolismo oxidativo, fatores que auxiliam a lesão celular. Além do gene *TP53*, a expressão dos genes *NOTCH1*, *EGFR*, *CDKN2a*, *STAT3*, *ciclina D1*, *proteína do retinoblastoma*, *p16*, *p27*, *p21WAF1/CIP1* e *CYP1A1* mostraram-se alterados em pacientes com CCECP (VAHABI; BLANDINO; DI AGOSTINO, 2021).

Em estágios clínicos iniciais, o CCECP em mucosas se manifesta usualmente como uma mácula ou uma placa leucoplásica homogênea, firme, bem delimitada, ou mesmo elevada com discretas irregularidades da superfície da lesão. Com a progressão da lesão, essa adquire características clínicas que lhe conferem heterogeneidade em sua apresentação clínica: ocorrência de áreas eritoplásicas, crescimento exofítico (expansivo) ou endofítico (infiltrativo) da lesão, ocorrência de ulceração e necrose tecidual (NEVILLE et al., 2015; NIKITAKIS et al., 2018).

O diagnóstico do CCECP é feito pelo exame histopatológico da lesão, no qual, é observado parênquima neoplásico maligno organizado em ilhas e cordões de células epiteliais malignas em franca invasão dos tecidos vizinhos. A progressão invasiva segue uma sequência ordenada iniciando com células epiteliais hiperplásicas, seguida por displasia, sendo essa, categorizada em três graus: leve, moderada e grave, carcinoma in situ e por fim, carcinoma invasivo. Os padrões histopatológicos do CCECP variam desde lesões bem diferenciadas até lesões anaplásicas, indiferenciadas. Os sítios de maior predileção de disseminação metastática

são os linfonodos das cadeias cervicais, submandibulares e sublinguais (JOHNSON et al., 2020).

Em 2017, a *American Joint Commission on Cancer* (AJCC) publicou a 8ª Edição do Manual de Estadiamento para Câncer, nessa edição três mudanças foram significativas para a melhor classificação de risco e prognóstico para o CCECP, foram adicionadas ao indicador T a profundidade de invasão da lesão, incorporada a presença de linfonodo extracapsular ao estadiamento nodal (N) e a codificação de um novo estadiamento associado ao CCECP em região de orofaringe relacionado com o HPV-negativo ou positivo (AMIN et al., 2017).

A inclusão do estadiamento relacionado ao HPV foi de grande importância, devido as suas características biológicas patogênicas, pacientes com HPV-positivo possuem taxas de sobrevida de cinco anos de 70-80%, enquanto, pacientes HPV-negativo têm aproximadamente de 40 a 60%. Essa diferença sugere que a resposta das células T, comuns nesses tumores, exerça um potente fator imunológico coadjuvante as terapias antineoplásicas nesses indivíduos. Enquanto a resposta do paciente HPV-negativo aos protocolos básicos na abordagem terapêutica padrão: cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou terapias coadjuvantes, mesmo esses tendo alcançados grandes avanços ao longo do tempo, ainda não são totalmente eficazes e em muitos casos trazem efeitos adversos e até mutiladores no caso das cirurgias extensas. Os insucessos das estratégias terapêuticas antineoplásicas estão associados às recidivas da lesão primária, surgimento de segundo tumor maligno primário e ocorrência de metástase, fatores esses consequentes da progressão tumoral, mas novos estudos têm apontado à influência positiva no aumento da sobrevida em pacientes que melhor apresentam qualidade de vida, condição emocional, imunológica, nutricional e física (TSAI et al., 2019).

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

O estudo tem abordagem longitudinal, observacional, prospectivo, quantitativo e analítico no qual foi acompanhado um grupo de indivíduos diagnosticados com CCECP e a ocorrência da síndrome paraneoplásica CAC. Foi pesquisada uma série de parâmetros demográficos, clínicos, antropométricos e bioquímicos com o objetivo de identificar fatores preditivos e de prognóstico associados com ao diagnóstico e gravidade clínica da CAC em seus diferentes estágios.

4.2 Aspectos éticos

Esse estudo foi devidamente avaliado e aprovado por um comitê de ética em pesquisa com seres humanos (CEP/Unimontes; parecer nº: 3.217.306; CAAE 09006719.1.0000.5146) (Anexo 1). Todos os indivíduos selecionados nesse estudo consentiram, de forma livre e esclarecida, em participar da pesquisa com a assinatura do Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice A). Da mesma forma, houve a necessidade da assinatura do TCLE para a doação de material biológico (amostras de sangue periférico) nos indivíduos selecionados no estudo (Apêndice B).

4.3 Amostragem

A amostra foi selecionada por conveniência, sendo composta por 125 indivíduos (99 homens e 26 mulheres), a média de idade, em anos, foi de $59.23 \pm 10,10$ e 59.96 ± 13.04 respectivamente. Os participantes foram captados na mesma consulta, onde foram lhes apresentados o resultado do exame histopatológico de Carcinoma de células escamosas. O processo de captação ocorreu no serviço de diagnóstico oral da Universidade Estadual de Montes Claros/ UNIMONTES e no ambulatório do setor de Radioterapia da Fundação Hospitalar Dilson de Quadros Godinho, ambos localizados na cidade de Montes Claros, Minas Gerais, Brasil. No período de Março de 2019 a Março de 2022.

4.3.1 Critérios de inclusão e exclusão de indivíduos no estudo

Foram incluídos no estudo indivíduos com diagnóstico de tumor primário de CCECP, especialmente, os localizados no trato aerodigestivo superior, de ambos os sexos e qualquer faixa etária. Excluíram-se os indivíduos com comorbidades, limitação de compreensão cognitiva e locomotora; doenças metabólicas ou crônicas; histórico de câncer e os que não consentiram em participar ou em doar e permitir reutilizar seus tecidos biológicos (sangue periférico) para fins científicos experimentais, de forma livre e esclarecida. (Apêndice A e B).

4.4 Coleta de dados

A coleta de dados demográficos e clínicos se deu por entrevista por meio de formulário próprio (Anexo B). As informações de interesse específico sobre o tumor primário como: laudos anatomopatológicos e exames de imagens complementares foram pesquisados no prontuário médico. A aferição das medidas antropométricas, bem como, dos testes físico-funcionais ocorreram em ambiente previamente selecionado, no qual havia condições de infraestrutura adequadas que oferecia conforto e privacidade ao participante. A realização da coleta de sangue periférico se deu em ambiente ambulatorial, as amostras foram devidamente acondicionadas em caixas térmicas resfriadas e imediatamente, encaminhadas para o serviço de Análises Bioquímicas do Hospital Universitário Clemente Faria (HUCF-Unimontes). Todas as entrevistas, exames clínicos, físicos e coletas de material biológico foram realizados por profissionais capacitados envolvidos no estudo.

4.5 Variáveis do estudo

As variáveis de estudo foram divididas em cinco blocos, sendo eles: Variáveis sócio-demográficas; Variáveis clínicas; Variáveis de desempenho físico e funcional; Variáveis antropométricas e Variáveis bioquímicas plasmáticas.

4.5.1 Variáveis demográficas

Dentre outras variáveis demográficas foram consideradas para esse estudo a idade e sexo por terem maior significância.

4.5.1.1 Idade

A idade em anos foi determinada a partir da data de nascimento até o dia da consulta inicial.

4.5.1.2 Sexo

A variável foi determinada a partir da entrevista ou em consulta ao prontuário médico.

4.5.2 Variáveis Clínicas

As variáveis clínicas pesquisadas foram: características clínicas associadas ao tumor (local e TNM), diagnóstico de Anorexia, de Sarcopenia e de Caquexia associada ao Câncer.

4.5.2.1 Localização do tumor primário

A localização do tumor primário foi realizada, através do exame clínico e físico, em ambiente ambulatorial por profissionais odontólogos ou médicos. Quando a localização ou tamanho da lesão primária não eram passíveis de serem identificadas de forma clínica, sendo necessários exames complementares de imagem, como: endoscopia; tomografia computadorizada; ultrassonografia; ressonância magnética ou mesmo, cirurgia exploratória. A coleta dos resultados se deu por meio de consulta aos laudos médicos. A localização da lesão foi dicotomizada: em anterior (cavidade oral) e posterior (orofaringe, hipofaringe e laringe).

4.5.2.2 Estadiamento tumoral

Foram avaliadas as características clínicas referentes ao Tumor (T), tamanho extensão e profundidade, e à Invasão Linfonodal (N) segundo a presença de metástase linfonodal regional ou de extensão extranodal. Na amostra não foram identificados pacientes com quadro metastático à distância. Todos os critérios de avaliação e estadiamento (TNM) seguiram os preceitos da 8ª Edição do Manual de Estadiamento para Câncer da AJCC, 2017 (AMIN et al., 2017). O diagnóstico do estadiamento foi determinado pelo odontólogo responsável pelo atendimento no serviço de diagnóstico oral da UNIMONTES e no ambulatório do Hospital Dilson de Quadros Godinho pelo médico responsável. As

classificações do T e N foram categorizadas em grupos dicotômicos, T (1 /2 ou 3/4) e N (0 ou >1) e o TNM dicotomizado nos grupos (I / II ou III / IV).

4.5.2.3 Perda de apetite

O quadro de perda de apetite foi auto-relatado pelos indivíduos após terem sido questionados exclusivamente pelo item “Você está sem apetite?” do questionário de qualidade de vida (QLQ-C30) da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC), validado internacionalmente (ARGILES et al., 2011). A perda de apetite durante a última semana foi medida em uma escala categórica de quatro pontos (não, pouco, moderado ou muito). Nos indivíduos que responderam dentre as opções mais severas, foi considerado a presença do quadro. Os que responderam a opção “não” foram considerados sem perda de apetite.

4.5.2.4 Sarcopenia

A Sarcopenia atualmente é conceituada como uma síndrome de forma primária ou secundária, quando associada a outras condições patológicas, sendo determinada pela perda generalizada não só de massa muscular, mas também de força e função (CRUZ-JENTOFT et al., 2010). Os critérios de referência para o diagnóstico de Sarcopenia, utilizados no estudo, foram os estabelecidos pelo consórcio internacional entre a *Foundation for the National Health* (FNIH) e *Sarcopenia Definitions and Outcomes Consortium* (SDOC), de 2020. No qual a perda de massa muscular e fraqueza foram definidas pela baixa força de preensão manual (< 35.5 Kg em homens e <20.0 Kg mulheres) e o desempenho funcional pela presença de lentidão (velocidade de marcha habitual < 0.8m/s) (BHASIN et al., 2020; CAWTHON et al., 2020).

4.5.2.5 Caquexia associada ao Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço

A CAC foi diagnosticada em indivíduos com perda contínua involuntária de peso e massa muscular acompanhada ou não por perda de massa gorda, nos últimos seis meses. Posteriormente, foi realizada a categorização em três grupos de acordo com a gravidade do quadro clínico: Grupo sem CAC, os indivíduos que não apresentaram perda de massa muscular, massa gorda e peso, ou perda de peso < 5% sem associação com anorexia, alterações

metabólicas, sarcopenia; inflamação sistêmica ou $IMC < 20 \text{ Kg/m}^2$. Grupo Pré-Caquexia, composto por aqueles que tiveram perda de peso inferior a 5% associada à presença falta de apetite e/ou alterações metabólicas e o Grupo Caquexia, os indivíduos com perda de peso superior a 5%, ou $> 2\%$ e $IMC < 20 \text{ Kg/m}^2$ e perda $> 2\%$ e Sarcopenia, associados à redução de ingesta alimentar ou inflamação sistêmica (FEARON, K. et al., 2011).

4.5.2.6 Índice de Prognóstico Inflamatório Nutricional Modificado- Razão PCR/Albumina

O índice de prognóstico inflamatório e nutricional tradicional (IPIN) é composto pela combinação de quatro proteínas: Proteína C Reativa (PCR), Alfa- glicoproteína (Alfa), transtiretina (TTR) e albumina (Alb), de acordo com a seguinte equação: $IPIN = (Alfa \times PCR) / (Alb \times TTR)$. Pela utilidade em identificar o quadro de desnutrição em pacientes com câncer, o que somente o quadro de anorexia e perda de peso não é capaz de diagnosticar. Optou-se por usar o Índice em sua forma modificada, simplificada pela razão da PCR/ Alb. O índice foi expresso em média e desvio padrão (CORRÊA et al., 2002).

4.5.3 Variáveis de desempenho funcional e físico

O desempenho funcional foi avaliado pela escala *Karnofsky Performance Status*, KPS e pela Escala de Desempenho do Grupo de Oncologia Oriental (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*, ECOG-PS). O desempenho físico foi avaliado pela Força de Preensão Manual e pelo teste de marcha de 4 metros.

4.5.3.1 Escala de Desempenho de Karnofsky (*Karnofsky Performance Status- KPS*)

A Karnofsky Performance Status Scale - KPS é usada extensivamente para muitos propósitos, incluindo resposta às terapias antineoplásicas e avaliação de doenças crônicas. Ela quantifica as habilidades funcionais do paciente e o impacto em suas capacidades funcionais básicas. A escala tem variação de 100% (função normal) a 0% (óbito) e foi aplicada por meio de entrevista (Anexo B) (BUCCHERI; FERRIGNO; TAMBURINI, 1996). A variável de estudo foi dicotomizada nas categorias, 100% ou $\leq 90\%$

4.5.3.2 Escala de Desempenho do Grupo de Oncologia Oriental (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* – ECOG-PS)

A *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*, ECOG-PS está altamente correlacionado com a presença de sintomas referidos a doenças que promovam restrições físicas ao exercer atividades habituais ou de trabalho, por tal, é comumente usada como uma ferramenta prognóstica em pacientes com cancer. ECOG-PS é uma medida simples para avaliação do desempenho funcional, possui pontuações que variam de 0 a 5. (Anexo B) (CORRÊA et al., 2002; OKEN et al., 1982). A escala foi aplicada durante a entrevista com o paciente, sendo a variável dicotomizada em 0 ou ≥ 1 .

4.5.3.3 Força de preensão manual

A avaliação da força de preensão muscular (FPM, medida em Kg, foi realizada com o uso de um dinamômetro (modelo PC5030J1, Jamar®). Para avaliação da FPM o dinamômetro foi ajustado de forma a estar condizente ao tamanho da mão do paciente, o qual foi orientado a permanecer sentado, com os pés apoiados no chão, cotovelos flexionados a 90° e antebraços em posição neutra. Comandos de voz foram aplicados para obtenção de melhor desempenho. Três tentativas foram realizadas em cada lado da mão com um intervalo de descanso de 1 minuto entre elas. A força máxima de preensão manual foi definida como o maior valor das seis medidas realizadas em ambos os lados do membro superior (FESS, 1995; FIGUEIREDO et al., 2007). A variável foi analisada de forma numérica, com seu valor absoluto, expressos em média e desvio-padrão. Na forma categórica foi classificada em normal ou reduzida de acordo com os pontos de corte de (< 35.5 Kg em homens e <20.0 Kg mulheres) seguindo a referência SDOC, 2020 (CAWTHON et al., 2020).

4.5.3.4 Teste de Marcha – 4 metros

A velocidade da marcha de 4 metros é uma medida simples, objetiva e válida para avaliação do desempenho. O protocolo de aferição foi o percurso de 8 metros, sendo dois metros de aceleração e dois de desaceleração. O tempo foi iniciado após o espaço de aceleração e interrompido antes do início da desaceleração. Foram realizadas três repetições havendo intervalo de descanso de 30s entre os percursos. Ao final foi calculada a velocidade

média, dada em m/s (KARPMAN et al., 2014). A variável no estudo foi analisada pelo seu valor absoluto expresso em média e desvio-padrão e de forma categórica classificada em velocidade normal ou reduzida de acordo com o ponto de corte <0,8, seguindo a referência SDOC, 2020 (CAWTHON et al., 2020).

4.5.4 Varáveis Antropométricas

As medidas antropométricas foram realizadas utilizando técnicas padronizadas. Os pontos de corte foram estabelecidos de acordo com as recomendações validadas internacionalmente. Todos os participantes foram avaliados com roupas leves e sem sapatos.

4.5.4.1 Peso Corporal, Perda de Peso e Estatura

O peso corporal atual foi obtido com a utilização de uma balança digital, calibrada, com resolução de 0,1 Kg para unidades de massa (OMRON HN-289 ®). Para a avaliação da percentual perda de peso (PP) dos indivíduos considerou o auto relato do seu peso usual e a diferença com a pesagem quantificada no momento da entrevista (GORDON; CHUMLEA; ROCHE, 1988).

$$PP(\%) = \frac{\text{peso usual} - \text{peso atual}}{\text{Peso usual}} \times 100$$

A estatura foi medida usando o estadiômetro portátil (Avanutri®) com graduação 0,1 cm. Para o procedimento o paciente ficou em pé, descalço, com os calcanhares juntos, costas retas e os braços estendidos ao lado do corpo (GORDON et al., 1988).

4.5.4.2 Índice de Massa Corporal

O índice de massa corporal foi calculado pela divisão do peso corporal (Kg) pela altura (m) elevada ao quadrado (WEIGLEY, 1989). Os valores foram classificados pelos pontos de corte sugeridos pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), devido à média de idade da amostra do estudo ser superior a 59 anos. Os indivíduos com IMC ($\leq 23.0 \text{ kg/m}^2$) foram classificados como baixo peso, (≥ 23.1 a $< 28.0 \text{ kg/m}^2$) peso normal e sobrepeso ($\geq 28.1 \text{ Kg/m}^2$) (ORGANIZATION, 2001).

4.5.4.3 Massa Muscular Esquelética

A avaliação da massa muscular esquelética (MME) de indivíduos com CCECP foi estimada usando uma equação preditiva, onde $MME = 10,05 + (0,35 * \text{Peso}) - (0,62 * \text{IMC}) - (0,02 * \text{Idade}) + 5,10$ (se homens) (VISVANATHAN et al., 2012). Para encontrar o índice de massa muscular esquelética (IMME), a MME foi ajustada para a altura do participante (CRUZ-JENTOFT et al., 2010), seguindo a recomendação da definição do FNIH (BHASIN et al., 2020; STUDENSKI et al., 2014), a MME também foi ajustado pelo IMC (BAHAT et al., 2020; STUDENSKI et al., 2014). Em relação aos pontos de corte para população idosa (FERNANDES et al., 2021), para MME ajustada pela estatura foram adotados os valores de 7,88 kg/m² e 5,52 kg/m² para homens e mulheres, respectivamente. Paralelamente, quando o ajuste foi pelo IMC foram os valores de 0,73 kg/IMC e 0,41 kg/IMC para homens e mulheres, respectivamente. As variáveis no estudo foram expressas pelos valores absolutos e analisadas pela diferença das médias.

4.5.4.4 Circunferência da panturrilha

A Circunferência da panturrilha tem sido usada para predição da diminuição da massa muscular. A circunferência foi aferida com fita métrica (Cescorf®) flexível, inelástica e graduada em centímetros com precisão de 0,1 cm do maior perímetro ao longo do eixo longitudinal da perna, estando o paciente sentado com os joelhos flexionados a 90° e pés apoiados no chão com distância máxima de 20 cm entre eles (KAWAKAMI et al., 2015). O ponto de corte utilizado para avaliação da perda de massa muscular foi perímetro < 34 cm para homens e <33 em mulheres (PAGOTTO et al., 2018). A variável no estudo foi analisada pelo seu valor absoluto expresso em média e desvio-padrão e de forma categórica pela presença ou não de perda de massa muscular.

4.5.4.5 Medidas associadas ao braço

As medidas antropométricas relacionadas ao braço são internacionalmente validadas para avaliação quantitativa de massa muscular e gorda, e qualitativa no que tange aos aspectos nutricionais.

4.5.4.5.1 Circunferência

A circunferência do braço (CB) foi obtida pela medida circunferencial no ponto médio entre o acrômio e o olecrano, estando o braço estendido ao longo do corpo, com o auxílio de fita métrica (Cescorf®) flexível, inelástica e graduada em centímetros com precisão de 0,1 cm. A variável no estudo foi analisada pelo seu valor absoluto expresso em média e desvio-padrão e de forma categórica, relativo ao estado nutricional classificado de acordo com o percentil < 5 (baixo peso), ≥ 5 a 95 (peso normal) e ≥ 95 (sobrepeso) (FRISANCHO, A ROBERTO, 1990; JELLIFFE; JELLIFFE, 1969).

4.5.4.5.2 Prega cutânea tricipital

A prega cutânea tricipital (PCT) foi mensurada pelo Adipômetro Digital (modelo 171184 da Cescorf®) modelo recomendado por manter a pressão constante durante aferição. A medida foi realizada do lado posterior do braço não dominante, no ponto médio entre a projeção lateral do processo acrômio da escápula e a margem inferior do olecrano da ulna, com o braço relaxado ao lado do corpo e a palma da mão voltada para frente. Dentre todas as pregas cutâneas, esta é a que possui maior correlação com o estado nutricional. A variável no estudo foi analisada pelo seu valor absoluto expresso em média e desvio-padrão e de forma categórica, relativo ao estado nutricional classificado de acordo com o percentil < 5 (baixo peso), ≥ 5 a 95 (peso normal) e ≥ 95 (sobrepeso) (FRISANCHO, A ROBERTO, 1990).

4.5.4.5.3 Circunferência muscular

A circunferência muscular do braço é calculada após a mensuração da PCT e da CB pela seguinte fórmula: $CMB(cm) = CB(cm) - \pi.PCT(cm)$ (GURNEY; JELLIFFE, 1973). A variável no estudo foi analisada pelo seu valor absoluto expresso em média e desvio-padrão e de forma categórica, relativo ao estado nutricional classificado de acordo com o percentil < 5 (baixo peso), ≥ 5 a 95 (peso normal) e ≥ 95 (sobrepeso) (FRISANCHO, A ROBERTO, 1990).

4.5.4.5.4 Área muscular

A área muscular do braço (AMB) está incluída a gordura subcutânea, a bainha neurovascular medial e o osso. A presença desses tecidos não musculares na AMB faz com que as estimativas da massa muscular sejam aumentadas, portando, os valores da AMB tendem a superestimar o percentual de músculo esquelético no braço. O cálculo da AMB se dá pela equação: $AMB (cm^2) = [CB(cm) - (\pi.PCT)]^2 / 4\pi$. Devido a sua possível inconsistência com relação à avaliação dos parâmetros em estudo, optou-se por usar a Área muscular do braço corrigida (AMBc) (HEYMSFIELD et al., 1982).

4.5.4.5.5 Área muscular corrigida

A Área muscular do braço corrigida (AMBc) é considerado um preditor nutricional por avaliar quantitativamente a massa muscular do braço e o correlacionar como depósito de proteínas. O cálculo sofreu ajustes para serem suprimidos os valores referentes aos tecidos não musculares do braço. Ficou estabelecido o valor da AMBc através do valor da AMB – 6,5 para mulheres e 10,0 para homens (HEYMSFIELD et al., 1982). A variável no estudo foi analisada pelo seu valor absoluto expresso em média e desvio-padrão e de forma categórica, relativo ao estado nutricional, classificado de acordo com o percentil < 5 (desnutrição grave), ≥ 5 a 15 (desnutrição leve/moderada) e ≥ 15 (normal) (FRISANCHO, A ROBERTO, 1990). A avaliação quantitativa foi classificada, em massa muscular normal ou massa muscular reduzida, de acordo com os pontos de corte < 32cm² para homens e < 18cm² para mulheres (MEZA-VALDERRAMA et al., 2021).

4.5.4.5.6 Área gorda

A Área Gorda do Braço (AGB) é um indicador nutricional (FRISANCHO, A. R., 1981), por dimensionar no braço a quantidade de reserva de gordura. A AGB é calculada usando a fórmula $AGB (cm^2) = [(CB (cm) \times PCT (cm)) / 2] - [(\pi \times (PCT(cm))^2 / 4]$. A variável no estudo foi analisada pelo seu valor absoluto expresso em média e desvio-padrão e de forma categórica, relativo ao estado nutricional classificado de acordo com o percentil < 5 (baixo peso), ≥ 5 a 95 (peso normal) e ≥ 95 (sobrepeso) (FRISANCHO, A ROBERTO, 1990).

4.5.4.5.7 Área total

Área total do braço (ATB) é dada pela equação: $ATB = AMB + AGB$ (FRISANCHO, A ROBERTO, 1990). Variável dada em cm^2 , cujos valores absolutos foram expressos por média e desvio-padrão.

4.5.4.5.8 Índice Percentual de Gordura do braço – Arm Fat Index (AFI)

O Índice percentual de gordura do braço (Arm Fat Index - AFI) é calculado pela equação: $AFI = (AGB/ATB) \times 100$ (FRISANCHO, A ROBERTO, 1990). A variável foi dada em percentual e os valores foram expressos por média e desvio-padrão.

4.5.5 Variáveis bioquímicas plasmáticas

A análise das concentrações sorológicas de albumina e da proteína C-reativa (PCR) foi realizada no Laboratório de Análises Bioquímicas do Hospital Universitário Clemente de Faria (HUUCF-UNIMONTES), no equipamento automatizado de análise bioquímica (Wiener lab[®], model CB 350i, Rosario, SF, ARG). A técnica laboratorial utilizada para quantificação da PCR foi a Turbidimetria, cujo valor de referência para indivíduos adultos normais saudáveis é $< 6,0mg/L$. A quantificação da Albumina sérica se deu pelo teste colorimétrico, a base do Verde de Bromocresol, para indivíduos adultos normais saudáveis o valor de referencia é de 3,5 a 5,0 g/dl (DOWEIKO; NOMPLEGGI, 1991; JAMESON et al., 2020).

4.5.5.1 Proteína C Reativa

A proteína C reativa (PCR) é uma proteína hepática cuja concentração plasmática se eleva rapidamente em decorrência de processos inflamatórios, infecção, doenças cardiometabólicas crônicas, doenças reumáticas e traumatismos. O recente entendimento de que a PCR existe em múltiplas isoformas com atividades biológicas distintas, é um avançado de grande relevância que descreve a PCR como um fator mediador no processo de defesa do indivíduo com câncer (HART et al., 2020).

O novo entendimento envolve o reconhecimento e a compreensão de que a PCR pode ser induzida a sofrer uma reorganização não proteolítica de suas estruturas proteicas, um isomerismo conformacional, desenvolvendo duas formas distintas com atividades funcionais

diferentes. A isoforma pentamérica (pPCR) é induzida a se dissociar em uma isoforma monomérica (mPCR) (POTEMPA et al., 2021).

A isoforma pentamérica (pPCR) é a forma quantificada em medições diagnósticas da PCR, apresenta menor bioatividade anti-inflamatória, seu acúmulo no sangue está associado a uma resposta inflamatória crônica e de baixo nível, um indicativo de doenças não resolvidas como ocorre no câncer em estágios avançados. Já a isoforma monomérica (mPCR) modula as respostas inflamatórias ativas, inserindo-se nas membranas celulares e estimulando as respostas de plaquetas e leucócitos associadas a respostas inflamatórias de fase aguda. É encontrada ligada a componentes do microambiente tumoral e pode estar envolvida na progressão do crescimento tumoral (HART et al., 2020).

Valor da PCR superiores a 5.0 mg/L em indivíduos com câncer é indicativo de processo inflamatório crônico (JAMESON et al., 2020). A variável no estudo teve seu valor absoluto expresso em média e desvio padrão

4.5.5.2 Albumina

O fígado é o único órgão capaz de sintetizar albumina, a proteína plasmática mais abundante no soro humano. Trata-se de uma molécula formada por uma cadeia de 584 aminoácidos, e devido ao seu baixo peso molecular e sua alta concentração, exerce importante função na manutenção do volume plasmático. Além disso, a albumina está envolvida no transporte de uma ampla variedade de substâncias fisiológicas: moléculas lipossolúveis como os ácidos graxos de cadeia longa, hormônios como a tiroxina, o cortisol e a aldosterona e pequenos íons como o cálcio, o cobre, o níquel e o zinco (DOWEIKO; NOMPLEGGI, 1991; WHICHER; SPENCE, 1987).

A albumina sérica tem sido usada como marcador do estado nutricional, sua distribuição extra vascular, em condições normais, varia entre os diferentes órgãos. A pele contém 11% a 18% do total da albumina corporal e a musculatura esquelética contém em torno de 15% (WHICHER; SPENCE, 1987). A redução da ingesta alimentar, com valores proteicos insuficientes, não são capazes de produzir uma queda significativa nos níveis plasmáticos da albumina, devido à sua longa meia vida. Os níveis permanecem normais mesmo após uma semana de privação alimentar (SANTOS et al., 2004).

Processos inflamatórios crônicos, como o existente em indivíduos com câncer, liberam a citocina interleucina-1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral- α (TNF- α) que ativam uma cascata complexa que estimula ou inibe a síntese de proteínas. A interleucina-6 (IL-6),

que é produzida em resposta à ação da IL-1 e/ou à ação do TNF- α , estimula, no fígado, a síntese de proteínas como a α -1 glicoproteína, a amilóide sérica e a proteína C-reativa (PCR), e inibe a síntese da transferrina e a albumina. Dessa forma, a redução dos níveis de Albumina em pacientes com câncer, não representa somente um marcador de desnutrição referente ao déficit nutricional, mas também da ação secundária advinda do processo inflamatório (BISTRAN, 1998).

Valores de albumina sérica para pacientes com câncer $<3.2\text{mg/dL}$ é indicativo de desnutrição(JAMESON et al., 2020). A variável no estudo teve seu valor absoluto expresso em média e desvio padrão.

4.6 Análises estatísticas

A variável dependente foi o quadro de CAC categorizada inicialmente em três grupos sem CAC, pré CAC e CAC. As variáveis independentes numéricas (idade, altura, peso, IMC, PP, MME, IMME, CP, CB, PCT, CMB, AMB, AMBc, AGB, AFI, FPM, velocidade de 4m, níveis séricos de PCR e albumina e a razão PCR/Albumina) expressos em média \pm DP. As variáveis independentes categóricas (sexo, localização do tumor primário, estadiamento tumoral, anorexia, T, N, Sarcopenia, Anorexia, ECOG-PS e Karnofsky-OS) expressas em frequência absoluta e relativa. A associação bivariada do desfecho com as variáveis independentes categóricas foi testada pelos testes Qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher. As variáveis independentes numéricas inicialmente passaram por testes de normalidade (Kolmogorov-Smirnov) e todas mostraram resultados compatíveis com a distribuição normal. Assim, a análise bivariada entre o desfecho e as variáveis independentes numéricas foi realizada pelo teste ANOVA com comparação múltipla por Bonferroni. Os testes foram bilaterais, onde p valor $< 0,05$ foi considerado significativo. Tais resultados estão apresentados no corpo do artigo por apresentarem informações de interesse de forma mais detalhada.

Entretanto, posteriormente ao se planejar a modelagem múltipla, devido à limitação no número de indivíduos da amostra em estudo, optou-se por dicotomizar a variável dependente, foi mantido o grupo sem CAC (n = 31) e agrupados o grupo pré CAC (n = 12) com o CAC (n= 82), que juntos formaram o novo grupo CAC (n = 94). Novas análises bivariadas foram realizadas (testes Qui-quadrado de Pearson, Exato de Fisher ou Teste T, apresentados em material suplementar). As variáveis independentes que se mostraram associadas à variável dependente dicotômica ao nível de 20% (p $< 0,2$) foram selecionadas inicialmente para compor

modelo múltiplo. Após o teste com a matriz de Correlação de Pearson, foram excluídas as variáveis que apresentaram correlação superior a 0,80, cumprindo dessa forma o pressuposto da ausência de multicolinearidade. O modelo múltiplo de regressão logística binária foi utilizado para análise dos fatores associados ao desfecho do indivíduo com CAC de células escamosas de cabeça e pescoço. A modelagem múltipla se deu de forma manual, com o procedimento passo atrás (Back Ward) e baseadas na qualidade do ajuste dos modelos (log da verossimilhança, teste de Hosmer e Lemeshow e “pseudo R²” de Nagelkerke). No modelo final ajustado, estabeleceu-se o nível de significância de 5% para identificar as variáveis associadas ao desfecho. Foram obtidos valores estimados de odds ratios brutos e ajustados dentro do intervalo de confiança de 95%. Todas as análises foram realizadas no programa estatístico SPSS®, versão 25.0.

5 PRODUTO CIENTÍFICO

5.1 Artigo Científico 1

Older age, malnutritional status, poor performance status, and high C-reactive protein/albumin ratio is associated with cancer-related cachexia in individuals with Head and neck squamous cell carcinoma

Submetido para a revista Nutrition and Cancer (Anexo C)

Older age, malnutritional status, poor physical performance status, and high C-reactive protein/albumin ratio is associated with cancer-related cachexia in individuals with Head and neck squamous cell carcinoma

Luciana Mara Barbosa Pereira¹; Hérica Maria Silveira Ruas¹; Walter de Freitas Filho¹; Sherydan Azevedo Vasconcelos¹; Edna Fernanda Dias Leão¹; Lorrane Katherine Martins Pereira¹; Gabriel Donner da Silva¹; Anna Paula Santos Freire²; Renato Sobral Monteiro Junior^{1,3}, Sérgio Henrique Sousa Santos^{1,4} Lucyana Conceição Farias^{1,5}; André Luiz Sena Guimarães^{1,5}, Desirée Sant'Ana Haikal^{1,5} Cláudio Marcelo Cardoso^{1,6}; Alfredo Mauricio Batista de Paula^{1,5}.

1. Health Research Laboratory. Programa de pós-graduação em Ciências da Saúde. Universidade Estadual de Montes Claros, 39401-001, Montes Claros, Minas Gerais, Brazil.

2. Head and Neck Surgery and Oncology Center. Fundação de Saúde Hospital Dilson de Quadros Godinho. 39400-292, Montes Claros, Minas Gerais, Brazil

3. Department of Physical Education. Universidade Estadual de Montes Claros, Unimontes, 39401-001, Montes Claros, Minas Gerais, Brazil.

4. Department of Food Engineering. Instituto de Ciências Agrárias. Universidade Federal de Minas Gerais, 39404-547, Montes Claros, Minas Gerais, Brazil.

5. Department of Dentistry. Universidade Estadual de Montes Claros, Unimontes, 39401-001, Montes Claros, Minas Gerais, Brazil.

6. Department of Medicine. Universidade Estadual de Montes Claros, Unimontes, 39401-001, Montes Claros, Minas Gerais, Brazil.

Address correspondence to:

Alfredo Maurício Batista de Paula.

Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde.

Hospital Universitário Clemente de Faria

Universidade Estadual de Montes Claros.

Avenida Cula Mangabeira, 562. Bairro Santo Expedito, Montes Claros.

Minas Gerais, Brazil.

CEP: 39401-001.

e-mail: alfredo.paula@unimontes.br

ABSTRACT

Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is a prevalent type of cancer with high morbidity and mortality rates worldwide. Cancer-related cachexia (CRC) is prevalent in individuals with newly diagnosed HNSCC. Although CRC is an independent factor of poor prognosis in HNSCC, it is not yet established which parameters are associated with the occurrence of CRC. It was investigated the association between demographical, anthropometric, nutritional status, tumor clinical characteristics, physical performance, and C-reactive protein (CRP) and albumin levels and the CRC in individuals with HNSCC. CRC was defined as low muscle strength and low muscle performance. Anthropometrical measurements, nutritional status, physical performance status, tumor characteristics, and CRC and albumin levels were assessed. CRC in individuals with HNSCC was more likely to occur in older individuals (OR = 3.88, IC95% = 1.16 – 12.95), with low KPS (OR = 5.51, IC95% = 1.41-21.45), and higher CAR (OR =1.47, IC95% = 1.10-1.97). Individuals with increases in mid-arm muscle circumference (OR = 0.65, IC95% = 0.52-0.82) and mid-arm fat area index (OR = 0.91, IC95% = 0.84-0.98) exhibited reduced odds to CRC. Early identification of these changes tends to favor a prompt CRC identification to improve patient-centred treatment in individuals with HNSCC.

Keywords: head and neck squamous cell carcinoma, cancer-related cachexia, nutritional status, physical performance, CRC/albumin ratio.

Introduction

Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is the most prevalent type of cancer that arises in the upper aerodigestive tract mucosa (UADTM) from oral cavity, pharynx, larynx, and sinonasal tract. HNSCC is diagnosed in over 800,000 individuals per year, and it is responsible for more than 380,000 deaths annually. HNSCC incidence has increased by 36.5% in the past decade, and it is anticipated to increase by 30% in 2030 (1-3). Advances of multimodal treatment for HNSCC have modestly improved the quality of life and the 5-year overall survival of individuals over the past three decades, but notably when malignancy was diagnosed at early clinical staging. The median overall survival of individuals with advanced HNSCC hardly exceeds 1 year (4, 5). Consequently, HNSCC remains as a significant health and economic burden for many populations worldwide (1).

Cancer-related cachexia (CRC) is defined as a multifactorial, prevalent paraneoplastic syndrome (PS) that is characterized by an ongoing loss of skeletal muscle mass, with or without loss of fat mass, that is responsible for an unintentional body weight loss (WL) in individuals with cancer (6, 7). CRC pathogenesis is associated to loss of appetite and reduced food intake, metabolic and neuro-hormonal derangements in target tissues (notably skeletal muscle tissue), and occurrence of systemic chronic inflammation driven by chemical mediators from tumor, host immune response, and tumor-host immune system crosstalk (8-10). Clinically, CRC manifests as a continuous pathological process composed of three stages: pre-cachexia (pre-CRC), cachexia (CRC), and refractory (10, 11). In the pre-CRC stage, the individual with cancer self-reports a WL < 2% in the last 6 months. An individual with CRC may exhibit self-reports a WL > 5% recorded in the last 6 months; a body mass index (BMI) of less than 20 kg/m² associated with at least three of the following criteria: reduced skeletal muscle mass and strength, fatigue, anorexia, low lean mass index, and differentiated biochemistry profile, notably increased plasma levels of C-reactive protein (CRP) and reduced hemoglobin and albumin levels. Refractory CRC represents the most severe clinical condition, which the individual experiences a body WL > 5%, poor physical performance, fatigue, and intense catabolism in target tissues. In this stage, cancer rapidly

progress, and it frequently does not respond to any anticancer therapies (6). Frequently, individual with CRC experiences impaired quality of life and social well-being, increased use of healthcare resources, and increased cancer-related mortality (7, 10). About 80% of individuals with late clinical stage cancer experience CRC and more than 20% of deaths related to cancer are independently promoted by CRC (10).

CRC is prevalent in all clinical stages in newly diagnosed patients with HNSCC (12) It is estimated that about 80% of individuals with HNSCC clinically exhibit CRC (13). It is very important to recognize early changes in body composition, nutritional status and expression of biomarkers that can reliably predict the diagnosis of CRC. Early implementation of these interventions may help to improve survival and quality of health and life of individual with HNSCC (14).

The present study aimed to analyze the association between demographic, clinical, anthropometric, nutritional, and plasma biochemical factors and CRC in individuals with HNSCC.

Material and Methods

Ethical aspects

All procedures performed in participants of this study were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee (CEP/Unimontes; protocol number: 3.202.795; CAAE 09006719.1.0000.5146) and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. All participants signed a consent form that informed about the study's design of research before they are being selected for participation.

Participants

This is an observational, cross-sectional, single-center study, which included selected sample of adults and elderly individuals, of both sexes, that were diagnosed with primary

HNSCC histologically confirmed (n = 125; male/female ratio: 3.8/1; age: 59.38 ± 10.72 years). Posteriorly, these individuals were subgrouped according to clinical stage of CRC: non-CRC (n = 31; male/female ratio: 2.4/1, 56.19 ± 12.00 years), pre-CRC (n = 12; male/female ratio: 5/1, 53.92 ± 9.92 years), and CRC (n = 82; male/female ratio: 4.4/1, 61.39 ± 9.85). A sample of individuals clinically normal (n = 38, male/female ratio: 2.8/1, mean age: 59.63 ± 8.7 years) was also selected to participate of this study to compare blood biochemical parameters. Demographical, clinical, anthropometric, and laboratory parameters were entered into a prospectively designed database (Table 1S). All data were obtained during the diagnosis visits of participants in a reference public health center for diagnosis and treatment of oral and maxillofacial diseases. All participants were examined for medical and dental history. Sociodemographic, clinical, anthropometric, nutritional status, and plasma RCP and albumin levels were collected and assessed. It was recorded additional information about history of comorbidities (cardiometabolic chronic diseases, motor neuron diseases, neurological diseases, autoimmune diseases, severe chronic obstructive pulmonary disease, coagulation disorders).

Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria for all participants of this study were not having a diagnosis of diseases that compromised the cognition, body composition assessments, and physical performance, such as motor and cognitive diseases, inability to walk independently, previous history of hand and leg fractures, orthopedic diseases, diagnosis of previous nutritional disorders, history of oncological treatment, or chronic use of anti-inflammatory medication. Exclusion criteria were diagnosis of acute illness, chronic comorbidity therapeutically uncontrolled, use of medication known to affect body composition, or history of prolonged immobilization.

Anthropometry

Anthropometric measurements were performed by two trained health professionals using standardized techniques (15). Cut-off points for all anthropometric measures obtained were established according to international scientific organization and Brazilian research studies

recommendations. All participants were evaluated wearing lightweight clothing and no shoes. Assessments were obtained after three measurements, and the average values were calculated and recorded. Additionally, all anthropometrics values were adjusted for gender and age according reference values. Height was measured using a body anthropometric tape (Cescorf, Porto Alegre, RS, BRA). Body weight was determined to the nearest 0.1 kg using a calibrated balance beam scale (HBF222-T, Omron[®], Kyoto, JPN). Body mass index (BMI) was calculated and classified according to cut-off points suggested by PAHO: underweight (< 23 Kg/m²), normal weight (23,1 - 28 Kg/m²), overweight (> 28,1 Kg/m²) (16, 17). Calf circumference (CC), triceps skinfold thickness (TSF), mid-arm upper circumference (MAC), mid-arm upper muscle circumference (MAMC), upper-arm fat area (UFA), upper-arm muscle area (UMA), upper bone-free arm muscle area (UBMA). CC, MAC, TSF, MAMC measures were performed according to international recommendation (18-22). Validated cut-off points for anthropometrical measures in elderly were considered, as follows: CC (low CC: < 34 cm for men and < 33 cm for women) (23). UFA was calculated using the formula: $[(MAC \text{ cm} \times TSF \text{ cm})/2] - [\pi \times (TSF \text{ cm})^2]/4$. UMA was calculated using the equation $[MAC \text{ cm} - (\pi \times TSF \text{ cm})]^2/4\pi$ (18). UBMA, an established measure of muscle protein mass, was calculated using the formula: $[MAC \text{ cm} - \pi \times (TSF \text{ cm})]^2/4\pi - 6,5$ if women or $10,0$ if men (24, 25). UBMA Validated cut-off points for UBMA were < 32 cm² for men and < 18 cm² for women (26). Low values (\leq 5th percentile) for variables MAC, TSF, MAMC and UFA, suggests undernutrition, for UBMA is low values (\leq 15th percentile).

Skeletal muscle mass

The assessment of skeletal muscle mass (SMM) of individuals with HNSCC was estimated using a predictive equation, where $SMM = 10.05 + (0.35 \times \text{Weight}) - (0.62 \times \text{BMI}) - (0.02 \times \text{Age}) + 5.10$ (if men) (27). To find the skeletal muscle index (SMI), the SMM was adjusted for the height of the participant (28) and following the recommendation of the FNIIH definition (29, 30), SMM was also adjusted using the BMI (30, 31). Regarding the cutoff points for elderly population (32), the SMI was adjusted with height, which values of 7.88 kg/m² and 5.52 kg/m²

were adopted for men and women, respectively. In parallel, SMI was adjusted by BMI, which values of 0.73 kg/BMI and 0.41 kg/BMI for men and women, respectively.

Handgrip strength

Handgrip strength (HGS) was the method used for assessment of skeletal muscle strength (SMS) of all participants of this study. HGS was assessed in the dominant hand with a hydraulic hand dynamometer (PC5030J1, Jamar[®], Brazil) according to international recommendations (32-36). According to SDOC, HGS cut-off points were defined as < 35.5 for men and < 20 in women (37).

4m-gait speed test

All participants were instructed to walk 4m three times and the time for each attempt was recorded. For this study, gait speed was calculated by dividing the space covered (4 m) by the mean of time, in seconds (38). The cut-off for slowness was < 0.8 m/s (29, 37).

Physical performance status

The assessment of functional capacity of individuals with HNSCC was performed using *Eastern Cooperative Oncology Group* performance status (ECOG-PS) and Karnofsky performance status (KPS) scales (39). ECOG-PS scale varies to 0, the asymptomatic, fully functional individual, to 5, the bedridden, dying individual (40). Using this scale, individuals were categorized as follows, 0 (asymptomatic individual) vs. 1-5 (symptomatic individual). Participants were categorized as ECOG-PS 0 (asymptomatic) and 1-4 (symptomatic). The KPS is an 11-point scale that ranges from full well-being, without physical limitation (100%) to getting worse, death (0%), decreasing ten points at each level (41). Participants of this study were categorized according to KPS as follows, 100% (individual can independently perform daily activities) and < 90% (varies from an individual that can perform daily activities with help to an individual that requires continuous assistance and approaches death progressively).

Diagnosis of CRC

Diagnosis and classification of CRC was performed according to Fearon *et al.* (2011) (6, 42) criteria as follows, (i) *pre-CRC*, WL \leq 5% over the last six months, anorexia, and metabolic changes; (ii) *CRC*, weight loss $>$ 5% or weight loss $>$ 2% when BMI $<$ 20 kg/m² or sarcopenia, often associated with the following domains: reduced food intake or anorexia or reduced food intake, catabolic drive/ systemic inflammation, muscle mass and strength, functional and psychosocial impairment (6).

Weight loss assessment

Weight loss during the last six months was assessed by self-report of individual with HNSCC. The percentage of weight loss was obtained considering the recalled body weight and the actual body weight. Participants with report of stable or gain of BW or purposeful WL were classified as not having WL.

Self-report of appetite loss

Appetite loss was self-reported by individuals with HNSCC after they have exclusively been questioned for appetite item “*have you lacked appetite?*” of the quality-of-life questionnaire (QLQ-C30) from *European Organization for the Research and Treatment of Cancer* (EORTC) (43-45). Appetite loss during the last week was measured on a four-point categorical scale (not at all – very much). Only individuals that answered the option “not at all” were considered not to have appetite loss and individuals that answered more severe options were considered with anorexia.

Diagnosis of sarcopenia

Sarcopenia was established according to *Sarcopenia Definition and Outcomes Consortium* (SDOC) funded by *Foundation for the National Institutes of Health* (FNIH) *Biomarkers Consortium* and the *National Institute of Aging* (29, 37). In this way, sarcopenia is defined as the

association of muscle weakness, assessed as low GS (< 35.5 kg in men or < 20 kg in women), and slowness, assessed as low gait speed (< 0.8 m/s, for both men and women). According to these parameters, it was identified in in this study 28 (22.4%) individuals with HNSCC and sarcopenia.

Plasma biochemical analysis

Routine blood tests, including white blood cell (WBC) count and hemoglobin and CRP and albumin levels, were performed during diagnosis visit of individuals. All participants underwent collection of 10mL of peripheral blood in EDTA tubes. The tubes were instantly cooled on ice and centrifuged at 3500 rpm for 10 min. Plasma and serum were separated and kept frozen at -80°C. Hematological parameters and biochemical evaluations were determined in the laboratory of clinical analysis of the HUCF/Unimontes. Commercially available test kits for assessment of serum albumin levels using bromocresol green dye binding method and for quantitative CRP levels using a highly sensitive latex reagent immunoassay. Albumin and CRP levels were assessed using an automated biochemical analyser (Wiener lab[®], model CB 350i, Rosario, SF, ARG). The CRP/albumin ratio (CAR) is one relatively novel inflammation-based prognostic marker that is calculated by dividing CRP (in mg/L) by albumin (in g/dL) levels.

Statistical analysis

The study's dependent variable was CRC, initially categorized into three groups non-CRC, pre-CRC, and CRC. Numerical independent variables (age, height, weight, BMI, WL, CC, MAC, TSF, MAMC, UMA, UBMA, UFA, AFI, HGS, 4m-gait speed, CRP and albumin plasma levels and CRP/albumin ratio) were expressed as mean \pm SD. Categorical independent variables (age, sex, BMI, CC, MAC, TSF, MAMC, UBMA, primary tumor location, TNM, T, N, sarcopenia, ECOG-PS and KPS, and CRP/albumin ratio) in absolute and relative frequency. The bivariate association of the outcome with the categorical independent variables was tested using Pearson's chi-square or Fisher's exact tests. The numerical independent variables initially underwent normality tests (Kolmogorov-Smirnov) and all showed results compatible with the

normal distribution. Thus, the bivariate association between the outcome and the numerical independent variables was performed using the ANOVA test with multiple comparison by Bonferroni. The tests were bilateral, where p value < 0.05 was considered significant. Numerical independent variables were analyzed using the Kolmogorov-Smirnov normality test. Sequentially, the variables were compared using ANOVA. To perform the multiple modeling, due to the limitation in the number of individuals in the sample under study, it was decided to dichotomize the dependent variable, maintaining the group non-CRC vs. pre-CRC and CRC grouped. New bivariate analyzes were performed. Independent parameters associated with the dichotomous dependent variable at the 20% level ($p < 0.2$) were initially selected to compose a multiple model. After testing with Pearson's correlation matrix, variables that presented correlation greater than 0.80 were excluded, thus fulfilling the assumption of the absence of multicollinearity. The multiple model of binary logistic regression was used to analyze the parameters associated with CRC. Multiple modeling was performed manually, with the step-back procedure (back ward) and based on the goodness of fit of the models (log likelihood, Hosmer and Lemeshow test and Nagelkerke's "pseudo R²"). In the final adjusted model, a significance level of 5% was established to identify the variables associated with the outcome. Estimated crude and adjusted odds ratio values within the 95% confidence interval were obtained. All analyzes were performed using the SPSS® statistical program, version 25.0 (IBM®, Armonk, NY, USA).

Results

The Table 1 exhibits findings from association between demographic, anthropometrical, nutritional status, muscle strength and performance parameters in individual with HNSCC according to CRC staging. Numerical bivariate analysis findings showed that Individuals with CRC were older than individual with pre-CRC ($p = 0,012$) and tendency with non-CRC group ($p = 0.059$). None statistically significant difference between groups was identified for sex variable ($p > 0.05$). It was showed significant differences between the anthropometric parameters CC, MAC, TSF, MAMC, UBMA, UFA, UMA, and TUA in individuals with CRC compared with no-CRC ($p < 0.05$). Regarding the parameters of mass, strength, and

muscle performance, it was showed that low cut-of SMM, HGS, and 4m-gait speed were identified in 80%, 52,8%, and 26,4% of individuals with HNSCC. Low HGS values in individual with CRC compared to subjects with pre-CRC ($p = 0.021$). The low 4m-gait speed was noted in individuals with CRC compared with non-CRC ($p = 0.048$). A low SMI^{BMI} was identified in individual with CRC compared to non-CRC ($p = 0.006$).

The Figure 1 illustrates the comparison between CRP and albumin plasma expression in clinically normal subjects and individuals with HNSCC at different stages of CRC. A high CRP expression (> 10 mg/L) was observed in 48% of subjects with HNSCC. Measurement of plasma CRP expression in control individuals and individuals with HNSCC no-CRC, pre-CRC, and CRC were 1.90 mg/L (± 1.21), 6.43 mg/L (± 6.01), 13.93 mg/L (± 13.78), and 23.03 mg/L (± 22.22), respectively. According to findings of this study, a significant increase in plasma CRP expression was observed individuals with HNSCC diagnosed with CRC compared with individuals with no-CRC ($p < 0.001$). Low albumin levels (< 3.2 g/dL) were identified in 0.8% of individuals with HNSCC. It was identified that control individuals and individuals with HNSCC no-CRC, pre-CRC, and CRC had measurements of 4.10 g/dL (± 0.20) 4.27 g/dL (± 0.32), 4.03 g/dL (± 0.46), and 4.10 g/dL (± 0.35). It was showed a tendency of association between albumin expression between HNSCC individuals diagnosed with CRC and non-CRC individuals ($p = 0.062$).

Table 1. Association between demographic, anthropometric, and nutritional status parameters, and clinical stages of cancer-related cachexia (CRC) in individuals with Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC).

PARAMETERS (mean \pm SD)	CANCER-RELATED CACHEXIA (CRC)					
	non-CRC ¹ (n = 31)	pre-CRC ² (n = 12)	CRC ³ (n = 82)	p	p (1 vs. 2)	p (1 vs. 3)
Age (years)	56.19 \pm 12.00	53.92 \pm 9.92	61.39 \pm 9.85	0.012*	1.000	0.059
Weight (Kg)	67.95 \pm 10.31	64.22 \pm 7.87	54.37 \pm 11.88	< 0.001*	0.989	< 0.001*
Height (m)	1.66 \pm 0.08	1.69 \pm 0.12	1.65 \pm 0.08	0.303	1.000	1.000
WL (kg)	-1.63 \pm 2.85	1.85 \pm 1.00	8.39 \pm 4.58	< 0.001*	0.035	< 0.001*
WL (%)	-2.66 \pm 4.47	2.79 \pm 1.36	13.52 \pm 7.72	< 0.001*	0.054	< 0.001*
BMI(Kg/m ²)	24.51 \pm 2.91	22.58 \pm 2.71	19.88 \pm 3.72	< 0.001*	0.307	< 0.001*
CC (cm)	35.70 \pm 3.15	34.06 \pm 2.15	31.14 \pm 3.97	< 0.001*	0.571	< 0.001*
MAC (cm)	29.76 \pm 3.05	27.15 \pm 2.18	24.81 \pm 3.81	< 0.001*	0.094	< 0.001*
TSF (mm)	11.43 \pm 5.22	8.90 \pm 4.13	7.87 \pm 3.78	< 0.001*	0.245	< 0.001*
MAMC (cm)	26.17 \pm 2.75	24.35 \pm 1.95	22.34 \pm 3.33	< 0.001*	0.265	< 0.001*
UBMA (cm ²)	46.13 \pm 12.41	38.07 \pm 7.52	31.26 \pm 11.81	< 0.001*	0.133	< 0.001*
UFA (cm ²)	16.11 \pm 7.45	11.55 \pm 5.77	9.56 \pm 5.23	< 0.001*	0.075	< 0.001*
UMA (cm ²)	55.12 \pm 12.40	47.50 \pm 7.93	40.62 \pm 12.08	< 0.001*	0.183	< 0.001*
TUA (cm ²)	71.24 \pm 15.28	59.04 \pm 9.67	50.17 \pm 15.30	< 0.001*	0.052	< 0.001*
AFI (%)	22.17 \pm 8.59	19.14 \pm 8.00	18.46 \pm 7.33	0.078	0.753	0.073
SMM (kg)	21.17 \pm 3.97	21.69 \pm 4.55	19.68 \pm 3.61	0.079	1.000	0.225
SMI ^{BMI} (kg/BMI)	0.87 \pm 0.18	0.98 \pm 0.25	1.01 \pm 0.21	0.009*	0.376	0.006*
HGS (Kg)	34.40 \pm 10.30	35.19 \pm 10.31	29.88 \pm 8.14	0.021*	1.000	0.054
4m-gait speed (m/s)	1.02 \pm 0.15	0.95 \pm 0.18	0.93 \pm 0.19	0.054	0.824	0.048*
CAR	1.52 \pm 1.44	3.74 \pm 4.24	5.85 \pm 5.97	< 0.001*	0.608	< 0.001*

* Comparisons statistically significant ($p < 0.05$). Age. Weight (Kg). WL (kg): Weight Loss in Kg. WL (%): Weight loss in percent. BMI: body mass index. CC: calf circumference. MAC: mid-arm upper circumference. TSF: triceps skinfold thickness. MAMC: mid-arm upper muscle circumference. UBMA: upper-arm bone-free muscle area. UFA: upper-arm fat area. UMA: upper-arm area. TUA: total upper-arm area. SMI^{BMI}: skeletal muscle mass index normalized by BMI. HGS: absolute handgrip strength. CAR: CRP/albumin ratio

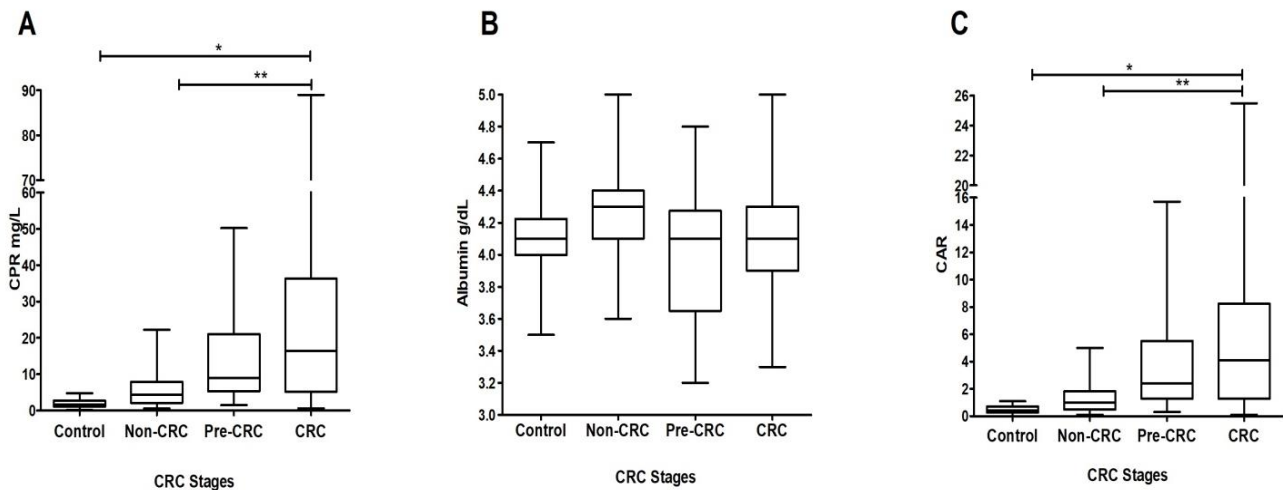


Figure 1a. Comparisons for C-reactive protein (CRP) levels between individuals clinically normal (control) and individuals with Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) in different stages of cancer-related cachexia (CRC). **Figure 1b.** Comparisons for albumin levels between individuals clinically normal (control) and individuals with Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) in different stages of cancer-related cachexia (CRC). **Figure 1c.** Comparisons for CRP/albumin ratio (CAR) between individuals clinically normal (control) and individuals with Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) in different stages of cancer-related cachexia (CRC). (* $p < 0.001$ ** $p < 0.001$.)

Table 2 exhibits findings from the association between categorical demographical, clinical, anthropometrical, and biochemical parameters according to CRC staging in individuals with HNSCC, it was showed that older individual, BMI, CC, MAC, MAMC, UBMA, HGS, 4-m gait speed, TNM, T, N, KPS, ECOG-PS, and CAR ($p < 0.05$). Often, individuals with HNSCC are diagnosed with advanced TNM clinical stage (III/IV). In the present study, 77.6% of individuals with HNSCC presented late TNM staging. Individuals with primary malignant tumors with higher TNM staging ($p = 0.029$) and larger clinical size ($p = 0.017$) were diagnosed with CRC. Individuals with CRC were more likely to have a diagnosis of regional cervical metastases at the time of diagnosis of HNSCC (63.2%). It was noted a tendency between CRC and occurrence of cervical metastasis ($p = 0.056$). Individuals with HNSCC exhibited low physical performance status as measured by both KPS (≤ 90) and ECOG-PS (1-4) (48% and 36.8%, respectively). In individuals with CRC, it was noted a worse physical performance according to KPS ($p = 0.001$) and ECOG-PS ($p = 0.015$). In the present study, high values of the CAR were noted in individual with HNSCC who presented CRC ($p < 0.001$).

Table 2. Association between demographical, anthropometric, and clinical parameters and cancer-related cachexia (CRC) stages in individuals with Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC).

Parameters	CANCER-RELATED CACHEXIA (CRC)			
	non-CRC (n = 31)	pre-CRC (n = 12)	CRC (n = 82)	p
Age				
< 60 years	20	9	32	0.009*
≥ 60 years	11	3	50	
Sex				
Men	22	10	67	0.433
Women	9	2	15	
BMI				
Normal weight	15	4	13	0.001*
Low weight	11	7	66	
Overweight	5	1	3	
CC				
Normal muscle mass	26	6	18	0.001*
Low muscle mass	5	6	64	
TSF				
Normal weight	13	3	18	0.108
Low weight	18	9	64	
MAC				
Normal weight	24	5	21	0.001*
Low weight	7	7	61	
MAMC				
Normal weight	26	6	28	0.001*
Low weight	5	6	54	
UBMA				
Nourished	20	4	16	0.001*
Malnourished	11	8	66	
HGS				
Normal force	20	9	30	0.003*
Low force	11	3	52	
4m-gait speed				
Normal velocity	28	9	55	0,033*
Low velocity	3	3	27	
Location of primary tumor				
Anterior	22	8	47	0.428
Posterior	9	4	35	
T				
1-2	16	6	21	0.017*
3-4	15	6	61	
N				
No	17	3	26	0.056
Yes	14	9	56	
TNM				
I	5	0	1	0.029*
II	6	2	14	
III	12	3	25	
IV	8	7	42	
KPS				
100	25	6	34	0.001*
≤ 90	6	6	48	
ECOG-PS				
0	26	8	45	0.015*
1-4	5	4	37	
CAR - CRP/albumin ratio				
< 0.4 (low risk)	4	1	5	< 0.001*
0.4-2,0 (medium risk)	21	4	24	
> 2.0 (high risk)	6	7	53	

* Comparisons statistically significant ($p < 0.05$). BMI: body mass index. CC: calf circumference. TSF: triceps skinfold thickness. MAC: mid-arm upper circumference. MAMC: mid-arm upper muscle circumference. UBMA: upper-arm bone-free muscle area. HGS: absolute handgrip strength. T: tumor size. N: cervical nodal metastasis. TNM: tumor-node-metastasis. KPS: Karnofsky performance status. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status. CAR: CRP/albumin ratio

Binary logistic regression analysis showed that individuals with HNSCC and CRC were older (OR= 3.88, IC95% = 1.16 – 12.95), lower MAMC (OR = 0.65, IC95% = 0.52 – 0.82), lower AFI (OR = 0.91, IC95% = 0.84 – 0.98), low KPS (OR = 5.51, IC95% = 1.41-21.45), and higher CAR (OR = 1.47, IC95% = 1.10 – 1.97) parameters (Table 3).

Table 3. Adjusted binary logistic regression model for numerical and categorical independent parameters to determine factors associated to cancer-related cachexia (CRC) in individuals with Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC).

Parameters	n (%)	OR (IC95%)	p
Age (years)			
< 60	61 (48.8)	1	0.027*
≥ 60	64 (51.2)	3.88 (1.16 – 12.95)	
TNM			
I / II	28 (22.4)	n.s	n.s
III / IV	97 (77.6)	n.s	
T			
1-2	43 (36.8)	n.s	n.s
3-4	82 (65.6)	n.s	
N			
0	46 (36.8)	n.s	n.s
1-3	79 (63.2)	n.s	
KPS			
100	65 (52)	1	0.014*
≤ 90	60 (48)	5.51 (1.41 – 21.45)	
Sarcopenia			
No	97 (77.6)	n.s	n.s
Yes	28 (22.4)	n.s	
CC (cm)			
Normal	50 (40)	n.s	n.s
Low	75 (60)	n.s	
TSF (cm)			
Normal	60 (48)	n.s	n.s
Low	65 (52)	n.s	
MAC			
Normal	50 (40.0)	n.s	n.s
Low	75 (60.0)	n.s	
HGS			
Normal	46 (36.8)	1	0.057
Low	79 (63.2)	0.28 (0.08 – 1.04)	
MAMC (cm)	23.48 ± 3.49	0.65 (0.52 – 0.82)	< 0.001*
AFI (%)	19.44 ± 7.82	0.91 (0.84 – 0.98)	0.015*
SMI^{BMI}	0.97 ± 0.22	n.s	n.s
SMI^{HEIGHT}	12.13 ± 1.87	n.s	n.s
4m-gait speed (m/s)	0.95 ± 0.19	n.s	n.s
CAR	4.57 ± 5.37	1.47 (1.10 – 1.97)	0.009*

* Comparisons statistically significant ($p < 0.05$). BMI: body mass index. CC: calf-circumference. TSF: triceps skinfold thickness. MAC: mid-arm upper circumference. MAMC: mid-arm upper muscle circumference. UBMA: upper-arm bone-free muscle area. HGS: handgrip strength. T: tumor size. N: cervical nodal metastasis. TNM: tumor-node-metastasis. KPS: Karnofsky performance status. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status. SMI^{BMI}: skeletal muscle mass index normalized by BMI. SMI^{HEIGHT}: skeletal muscle mass index normalized by height. CAR: CRP/albumin ratio.

Discussion

According to findings of this study, CRC was more likely to occur in older individuals with HNSCC, with low mid-arm muscle circumference (MAMC) and fat area index (FAI) values, low Karnofsky-PS, and higher CAR.

Advancing of age is a major risk factor for cancer (46) and CRC (47, 48). In this study, older individuals with HNSCC exhibited higher likelihood (OR = 3.88) to present CRC compared to younger. Several factors have been associated with CRC in older individuals with cancer, including advancing age *per se* and its impact on physiology of tissues and organs (49), immobility (50), anorexia (loss of appetite) and reduced food intake (51, 52), malnutrition (53, 54), poor status of oral health (55-57), oropharyngeal dysphagia (58, 59), frailty (60) and sarcopenia (48).

Some anthropometric measures have reached reliability as independent predictors factor for worse outcomes in individuals with cancer, such as malnutrition (61), poor muscle strength (62), low muscle mass (63), sarcopenia (64) and cancer-related survival (64-67). In individuals with cancer, malnutrition can be caused by insufficient energy supply, in addition to inadequate consumption and/or absorption of nutrients and a systemic inflammation induced by induced by the interaction between cancer cell, the extracellular matrix, and the host's immune system, with consequent inappetence, changes in body composition, and WL (68). Malnutrition is a common health problem in individuals with HNSCC, with a prevalence of 60% already prior to diagnosis (69). In this study, nutritional status was measured by anthropometry (BMI, MAC, and TSF). Malnutrition status in individuals with HNSCC was noted in 67.2% according to BMI. MAC has been recognized as an independent predictor of mortality in individuals with cancer (67, 70). In this study, 60% of individuals with HNSCC exhibited low MAC values and, so, malnutrition. A poor nutritional status in individuals with HNSCC might also be explained by the impacts that malignancy itself and its antineoplastic treatment negatively exert on oral health status, chewing and swallowing process, and saliva production that are directly involved in nutritional intake (71, 72). Consequently, the

nutritional intake will be limited, which further contributes to deterioration of nutritional status of individual with cancer with consequent WL (73).

The upper-arm anthropometric measures, MAMC and AFI, provide assessments of muscularity and adiposity of an individual, respectively. In this study, individual with HNSCC with low MAMC and AFI measurements were more likely to predict CRC (OR = 0.65 and 0.91, respectively). Overall, MAMC and AFI, are simple, easy, cost-effective, and can be adequately obtained in an outpatient setting. It is believed that the greater muscularity would reflect a greater protein reserve (74). In individual with cancer, highest quartiles of MAMC have been associated with low all-cause of overall mortality, independent of BMI (75). Higher AFI is associate with a higher fat-pattern in individual (76). Changes in adipose tissue composition in individuals with cancer have been shown to be associated with diagnosis of CRC (77-79), although this alteration is not considered as standard diagnostic criteria for cachectic syndrome (80). Moreover, adipose tissue wasting in individuals with cancer has been associated with worse prognosis (81). An important part of WL in individual with cancer derives from the depletion of skeletal muscle and adipose tissues mostly (82). Studies have shown that adipose tissue depletion results from a reduction in fat mass owing to whole-body lipolysis in individual with CRC rather than the irreversible degeneration of fat cells owing to apoptosis (83-85). In this way, findings from this study highlight the importance of assessing the MAMC and AFI in individuals with HNSCC to predict CRC and, and from there, to guide early interventions to optimize therapeutics, antineoplastic response, and long-term outcomes. Moreover, these findings corroborate with the use of anthropometrical measurements in outpatient and clinical settings (86).

The most important clinical findings of CRC in individuals with cancer is a WL more than 5% in 6 months or lesser than 2% WL associated with BMI < 20 Kg/m² at diagnosis (6). The self-reported unintentional WL by individuals with HNSCC in this study was 66%, somewhat higher (20-40%) than have been reported (87). WL in individual with cancer is a very complex phenomenon that is determined by many factors that are related to the progression of malignancy which manifests as consequence of higher metabolic demands of

the tumor, higher energy expenditure, malnutrition due to low food intake, and a variety of metabolic and endocrine changes and activation of catabolic pathways that affects mostly fat and skeletal muscle tissues in individual with CRC (88). Malnutrition and WL have a negative impact on quality of life, postoperative complication, and overall CRS in individuals with HNSCC (89-93). Although nutritional support and drug therapy cannot fully reverse the reduced physical performance promoted by CRC (6), nutritional counseling, support, and supplemental interventions intend to offer an effective management approach for CRC and offer to individuals a better quality of life during and after antineoplastic therapeutical (94). It was not showed an association between the location of the primary SCC along the UADTM and the occurrence of CRC in individuals of this study. In this way, the influence of the site of primary tumor on development of malnutrition, WL, and CRC might occur in a similar way.

According to findings from this study, individuals with HNSCC with low KPS scores (≤ 90) exhibited increased likelihood (OR = 5.51) to CRC compared to individuals with high KPS score (100).

Normal aging can result in primary sarcopenia (48), a progressive and generalized skeletal muscle disorder that is associated with increased likelihood of adverse outcomes including falls, fractures, physical disability, and mortality as the individual ages (86, 95). The causes of sarcopenia are multifactorial and can include genetic factors (96, 97), immobility (98), endocrine dysfunction (99), chronic comorbidities (100), systemic inflammation (101), insulin resistance (102), and nutritional deficiencies (protein intake, energy intake, and vitamin D status) (103). Sarcopenia is also more prevalent in older individuals, whether they are clinically normal or have some type of chronic comorbidity, such as cancer (104). A combination of assessments related to muscle strength, muscle mass, and physical performance is fundamental for diagnosis of sarcopenia. However, muscle strength assessed by HGS represents the most important clinical finding for diagnosis of sarcopenia in individuals with cancer (105). Currently, SDOC states that findings from several studies have showed that low grip strength and low usual gait speed cutoffs are independent predictive factors for frailty, falls, mobility limitation, bone fractures, and mortality in older

individuals (106). Due to these findings, this working group has proposed that the definition of sarcopenia might be supported by muscle strength and physical performance assessments. In this present study, according to SDOC criteria, it was identified that 22.4% of individuals with HNSCC exhibited sarcopenia.

Notably, individuals with cancer usually exhibits a low-grade, systemic chronic inflammation due to participation of acute phase proteins, growth factors, chemokines, and cytokines released from cancer cells or immune and resident cells of host (107). Proinflammatory cytokines, such as IL-6, IL-1 β , and TNF- α are the main molecular triggers in hepatocytes for CRP synthesis. Soon after, CRP is released in the circulatory system as an acute-phase protein, which exerts potent pro-inflammatory actions responsible for amplification of inflammatory response (108). It has been showed that assessment of CRP levels can reliably indicate a systemic proinflammatory response in individuals with different types of solid malignant tumors (109). In these individual, high CRP levels have been associated to late TNM tumor staging at diagnosis of cancer (110), poor quality of life (111), prediction of sarcopenia and CRC (112-116), and a shorter cancer-related survival (CRS) (117-120). Findings from HNSCC studies showed that individuals with high CRP levels presented poor CRS (121).

In this study, it was identified that high CRP but not albumin levels, exhibited higher association with CRC in individuals with HNSCC. However, neither CRP nor albumin levels were kept in the final regression models. However, it was noted that individuals with HNSCC with higher CAR were more likely (OR = 1.47) to present CRC. Hypoalbuminemia is a prognostic marker of survival in the general population and in many pathological settings, mainly due to malnutrition and inflammation (122).

CRP modulates signaling pathways are related to muscle wasting disorders that occur on sarcopenia and CRC (123). It has been showed that CRP exerts a role in cancer-induced muscle wasting, and consequently body WL, through direct and indirect effects (124). The most widely recognized inflammatory-related triggers of muscle decline in individuals with cancer are proinflammatory cytokines, such IL-6, IL-1 β and TNF- α secreted

from neutrophils and monocytes, the same cytokines that induce CRP expression in the hepatocyte (125). CRP has been implicated in negative modulation of metabolism and growth of Pax7⁺ satellite cells, primary stem cells in adult skeletal muscle responsible for postnatal muscle growth, hypertrophy, and regeneration (126). In muscle fiber of individual with cancer, CRP, jointly with other proinflammatory cytokines, activates proteolytic signaling pathways, such as STAT and NF- κ B pathways activate the expression of E3 ligases from the ubiquitin-proteasome pathway, which in turn participate in proteolysis (127). CRP also acts on proteolysis in muscle fibers through the reduction of inhibition of the Akt phosphorylation with downregulation of the Akt/mTOR pathway (128). Still, CRP seem to contribute to an age-related decline in the muscle function by inhibiting protein synthesis (128). CAR considers two critical factors could represent the systemic inflammation and nutritional status of individual. In this way, a higher CAR simultaneously reflects higher systemic inflammatory status and malnutrition in individual with cancer (129). CAR has been considered as a reliable independent prognosis factor in many types of cancer (130-135). In studies with individuals with HNSCC, CAR expression levels have been associated to lower overall survival (136-138).

We should highlight some limitations in this study. Firstly, the casuistic of this present study is not large and this aspect might have hampered some of the results, and, therefore, it must be confirmed in a larger study population. Secondly, in to concern to assessment of skeletal muscle mass of participants, it was performed the anthropometric measurement of appendicular SMI. The main reasons are due to the lack of access to equipment for assessing body composition which are considered the gold standard for assessing skeletal muscle mass (CT and DEXA) due to high financial costs of these exams in private health clinics and the frequent and relevant delay in carrying out these types of exams in the public health service frequently caused by excessive demand. However, due to recognizing of these limitations, SDOC has recommended the measurement of muscle strength and performance as main criteria for sarcopenia diagnosis.

CRC at diagnosis is associated with poor survival to individual with HNSCC ([12](#), [121](#), [139](#), [140](#)). The anthropometric, clinical, and biochemical parameters herein investigated are readily obtained in outpatient and clinical settings and might be used to better stratify individuals for therapeutical protocols and clinical trials. In conclusion, CRC is very prevalent in individuals with HNSCC. Older individuals with HNSCC, with low anthropometric measurements for MAC and FAI indicative of malnutrition, and with a higher CAR indicative of systemic inflammation are more likely to present CRC.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Author Contributions.

This study was conceived and designed by de Paula, AMB, Haikal, DS, Cardoso, CM. De Paula, AMB and Pereira, LMB drafted the manuscript. Ruas, HMS, Filho, WF, Vasconcelos AS, Dias, Leão, EFD, Pereira, LKM, Silva, GD, Freire, APS, Pereira, LMB, and de Paula, AMB performed the activities of anthropometric measurements, physical performance tests, and collection of biological material (blood) for analysis of the expression of biomarkers investigated in the study. Haikal, DS and Monteiro-Junior, RS assisted in the statistical analysis of the study. Santos, SH, performed the expression tests of plasma biomarkers investigated in the study. Farias, LC, Guimarães, ALS performed the literature review and critically revised the manuscript. Cardoso, CM established TNM clinical staging and performed physical performance assessment of individuals. All authors involved in this study approved the final version.

Acknowledgements

We would like to thank the Foundation for Research Support of the Minas Gerais State (FAPEMIG, PPM-00029-17 and DEG-00010-16); National Council for Scientific and Technological Development (CNPq, Processes Number: 437311/2016-3 and 430759/2016-

9); and the Coordination of Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) for the support to carry out this study. De Paula, AMB, Haikal, DS, Sousa, SHS, Guimarães, ALS are researchers with a productivity grant from CNPq. de Paula, AMBP is a member of the Minas Gerais Research Network Translational Studies in Immunobiologicals and Biopharmaceuticals in Cancer (Fapemig, RED-00031-21).

References

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Pineros M, *et al.* Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International journal of cancer*. 2019 Apr 15;144(8):1941-53. PubMed PMID: 30350310.
2. Global Burden of Disease Cancer C, Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, *et al.* Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA oncology*. 2017 Apr 1;3(4):524-48. PubMed PMID: 27918777. Pubmed Central PMCID: 6103527.
3. Johnson DE, Burtneess B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nature reviews Disease primers*. 2020 Nov 26;6(1):92. PubMed PMID: 33243986. Pubmed Central PMCID: 7944998.
4. Magnes T, Wagner S, Kiem D, Weiss L, Rinnerthaler G, Greil R, *et al.* Prognostic and Predictive Factors in Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *International journal of molecular sciences*. 2021 May 7;22(9). PubMed PMID: 34067112. Pubmed Central PMCID: 8125786.
5. Chow LQM. Head and Neck Cancer. *The New England journal of medicine*. 2020 Jan 2;382(1):60-72. PubMed PMID: 31893516.
6. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, *et al.* Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *The Lancet Oncology*. 2011 May;12(5):489-95. PubMed PMID: 21296615.
7. Baracos VE, Martin L, Korc M, Guttridge DC, Fearon KCH. Cancer-associated cachexia. *Nature reviews Disease primers*. 2018 Jan 18;4:17105. PubMed PMID: 29345251.
8. Fearon KC, Voss AC, Hustead DS, Cancer Cachexia Study G. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *The American journal of clinical nutrition*. 2006 Jun;83(6):1345-50. PubMed PMID: 16762946.
9. Mondello P, Mian M, Aloisi C, Fama F, Mondello S, Pitini V. Cancer cachexia syndrome: pathogenesis, diagnosis, and new therapeutic options. *Nutrition and cancer*. 2015;67(1):12-26. PubMed PMID: 25513730.
10. Fearon KC. Cancer cachexia: developing multimodal therapy for a multidimensional problem. *European journal of cancer*. 2008 May;44(8):1124-32. PubMed PMID: 18375115.
11. Muscaritoli M, Anker SD, Argiles J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, *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*. 2010 Apr;29(2):154-9. PubMed PMID: 20060626.

12. Solís-Martínez O, Álvarez-Altamirano K, Cardenas D, Trujillo-Cabrera Y, Fuchs-Tarlovsky V. Cancer cachexia affects patients with head and neck cancer in all stages of disease: a prospective cross-sectional study. *Nutrition and Cancer*. 2022;74(1):82-9.
13. Dev R. Measuring cachexia-diagnostic criteria. *Annals of palliative medicine*. 2019 Jan;8(1):24-32. PubMed PMID: 30525765.
14. Mäkitie AA, Alabi RO, Orell H, Youssef O, Almangush A, Homma A, *et al*. Managing Cachexia in Head and Neck Cancer: a Systematic Scoping Review. *Advances in Therapy*. 2022:1-22.
15. Stewart A, Marfell-Jones M, Olds T, De Ridder H. International society for the advancement of kinanthropometry: international standards for anthropometric assessment. *International Society for the Advancement of Kinanthropometry*. 2011;115.
16. Barao K, Forones NM. Body mass index: different nutritional status according to WHO, OPAS and Lipschitz classifications in gastrointestinal cancer patients. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2012;49:169-71.
17. Peláez M, Palloni A, Pinto G, Arias E. Encuesta Multicéntrica Salud Bienestar y Envejecimiento (SABE) en América Latina y el Caribe. Informe Preliminar. Documento presentado durante la XXXVI Reunión del Comité Asesor de Investigaciones en Salud (CAIS), Kingston, 9-11 de julio 2001 [internet]: Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS)[productor y distribuidor],[acceso el 07 de enero de 2009].
18. Frisancho AR. Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status: University of Michigan press; 1990.
19. Gurney JM, Jelliffe DB. Arm anthropometry in nutritional assessment: nomogram for rapid calculation of muscle circumference and cross-sectional muscle and fat areas. *The American journal of clinical nutrition*. 1973;26(9):912-5.
20. Heymsfield SB, McManus C, Smith J, Stevens V, Nixon DW. Anthropometric measurement of muscle mass: revised equations for calculating bone-free arm muscle area. *The American journal of clinical nutrition*. 1982;36(4):680-90.
21. Jelliffe DB, Jelliffe EP. The arm circumference as a public health index of protein-calorie malnutrition of early childhood. 20. Current conclusions. *Journal of tropical pediatrics*. 1969;15:253-60.
22. Kawakami R, Murakami H, Sanada K, Tanaka N, Sawada SS, Tabata I, *et al*. Calf circumference as a surrogate marker of muscle mass for diagnosing sarcopenia in Japanese men and women. *Geriatrics & gerontology international*. 2015;15(8):969-76.
23. Pagotto V, Santos KFd, Malaquias SG, Bachion MM, Silveira EA. Calf circumference: clinical validation for evaluation of muscle mass in the elderly. *Revista brasileira de enfermagem*. 2018;71:322-8.
24. Heymsfield SB, McManus C, Smith J, Stevens V, Nixon DW. Anthropometric measurement of muscle mass: revised equations for calculating bone-free arm muscle area. *The American journal of clinical nutrition*. 1982 Oct;36(4):680-90. PubMed PMID: 7124671.
25. Burt VL, Harris T. The third National Health and Nutrition Examination Survey: contributing data on aging and health. *The Gerontologist*. 1994 Aug;34(4):486-90. PubMed PMID: 7959106.
26. Meza-Valderrama D, Marco E, Dávalos-Yerovi V, Muns MD, Tejero-Sánchez M, Duarte E, *et al*. Sarcopenia, malnutrition, and cachexia: adapting definitions and terminology of nutritional disorders in older people with cancer. *Nutrients*. 2021;13(3):761.
27. Visvanathan R, Yu S, Field J, Chapman I, Adams R, Wittert G, *et al*. Appendicular Skeletal Muscle Mass: Development and Validation of Anthropometric Prediction Equations. *The Journal of frailty & aging*. 2012;1(4):147-51. PubMed PMID: 27093315.
28. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, *et al*. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and ageing*. 2010 Jul;39(4):412-23. PubMed PMID: 20392703. Pubmed Central PMCID: 2886201.
29. Bhasin S, Travison TG, Manini TM, Patel S, Pencina KM, Fielding RA, *et al*. Sarcopenia Definition: The Position Statements of the Sarcopenia Definition and Outcomes

- Consortium. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2020 Jul;68(7):1410-8. PubMed PMID: 32150289.
30. Studenski SA, Peters KW, Alley DE, Cawthon PM, McLean RR, Harris TB, *et al*. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2014 May;69(5):547-58. PubMed PMID: 24737557. Pubmed Central PMCID: 3991146.
31. Bahat G, Tufan A, Kilic C, Karan MA, Cruz-Jentoft AJ. Prevalence of sarcopenia and its components in community-dwelling outpatient older adults and their relation with functionality. *The aging male : the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male*. 2020 Dec;23(5):424-30. PubMed PMID: 30290756.
32. Fernandes SGG, Lima de Andrade LE, Dos Santos Aguiar Goncalves RS, Aires da Camara SM, Guerra RO, Cavalcanti Maciel AC. Cut-off points to screening for sarcopenia in community-dwelling older people residents in Brazil. *PeerJ*. 2021;9:e12038. PubMed PMID: 34527442. Pubmed Central PMCID: 8401730.
33. da Camara SM, Zunzunegui MV, Pirkle C, Moreira MA, Maciel AC. Menopausal status and physical performance in middle aged women: a cross-sectional community-based study in Northeast Brazil. *PLoS one*. 2015;10(3):e0119480. PubMed PMID: 25822526. Pubmed Central PMCID: 4378898.
34. Kilgour RD, Vigano A, Trutschnigg B, Lucar E, Borod M, Morais JA. Handgrip strength predicts survival and is associated with markers of clinical and functional outcomes in advanced cancer patients. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2013 Dec;21(12):3261-70. PubMed PMID: 23872952.
35. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, Patel HP, Syddall H, Cooper C, *et al*. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. *Age and ageing*. 2011 Jul;40(4):423-9. PubMed PMID: 21624928.
36. Reijnierse EM, de Jong N, Trappenburg MC, Blauw GJ, Butler-Browne G, Gapeyeva H, *et al*. Assessment of maximal handgrip strength: how many attempts are needed? *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2017 Jun;8(3):466-74. PubMed PMID: 28150387. Pubmed Central PMCID: 5476859.
37. Cawthon PM, Manini T, Patel SM, Newman A, Trivison T, Kiel DP, *et al*. Putative Cut-Points in Sarcopenia Components and Incident Adverse Health Outcomes: An SDOC Analysis. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2020 Jul;68(7):1429-37. PubMed PMID: 32633824. Pubmed Central PMCID: 7508260.
38. Karpman C, LeBrasseur NK, DePew ZS, Novotny PJ, Benzo RP. Measuring gait speed in the out-patient clinic: methodology and feasibility. *Respiratory care*. 2014;59(4):531-7.
39. West HJ, Jin JO. *JAMA Oncology Patient Page*. Performance Status in Patients With Cancer. *JAMA oncology*. 2015 Oct;1(7):998. PubMed PMID: 26335750.
40. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, *et al*. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology*. 1982 Dec;5(6):649-55. PubMed PMID: 7165009.
41. West HJ, Jin JO. Performance status in patients with cancer. *Jama Oncology*. 2015;1(7):998-.
42. Blum D, Stene GB, Solheim TS, Fayers P, Hjermstad MJ, Baracos VE, *et al*. Validation of the Consensus-Definition for Cancer Cachexia and evaluation of a classification model--a study based on data from an international multicentre project (EPCRC-CSA). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2014 Aug;25(8):1635-42. PubMed PMID: 24562443.
43. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, *et al*. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1993;85(5):365-76.

44. Pais-Ribeiro J, Pinto C, Santos C. Validation study of the portuguese version of the QLC-C30-V. 3. *Psicologia, Saúde e Doenças*. 2008;9(1):89-102.
45. List MA, D'Antonio LL, Cella DF, Siston A, Mumby P, Haraf D, *et al*. The Performance Status Scale for Head and Neck Cancer Patients and the Functional Assessment of Cancer Therapy-Head and Neck Scale. A study of utility and validity. *Cancer*. 1996 Jun 1;77(11):2294-301. PubMed PMID: 8635098.
46. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer statistics, 2019*. CA: a cancer journal for clinicians. 2019 Jan;69(1):7-34. PubMed PMID: 30620402.
47. Poisson J, Martinez-Tapia C, Heitz D, Geiss R, Albrand G, Falandry C, *et al*. Prevalence and prognostic impact of cachexia among older patients with cancer: a nationwide cross-sectional survey (NutriAgeCancer). *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2021 Dec;12(6):1477-88. PubMed PMID: 34519440. Pubmed Central PMCID: 8718093.
48. Dunne RF, Loh KP, Williams GR, Jatoi A, Mustian KM, Mohile SG. Cachexia and Sarcopenia in Older Adults with Cancer: A Comprehensive Review. *Cancers*. 2019 Nov 25;11(12). PubMed PMID: 31769421. Pubmed Central PMCID: 6966439.
49. Ali S, Garcia JM. Sarcopenia, cachexia and aging: diagnosis, mechanisms and therapeutic options - a mini-review. *Gerontology*. 2014;60(4):294-305. PubMed PMID: 24731978. Pubmed Central PMCID: 4112511.
50. Bowden Davies KA, Pickles S, Sprung VS, Kemp GJ, Alam U, Moore DR, *et al*. Reduced physical activity in young and older adults: metabolic and musculoskeletal implications. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*. 2019;10:2042018819888824. PubMed PMID: 31803464. Pubmed Central PMCID: 6878603.
51. Ezeoke CC, Morley JE. Pathophysiology of anorexia in the cancer cachexia syndrome. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2015 Dec;6(4):287-302. PubMed PMID: 26675762. Pubmed Central PMCID: 4670736.
52. Morley JE. Anorexia of ageing: a key component in the pathogenesis of both sarcopenia and cachexia. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2017 Aug;8(4):523-6. PubMed PMID: 28452130. Pubmed Central PMCID: 5566640.
53. Zhang X, Edwards BJ. Malnutrition in Older Adults with Cancer. *Current oncology reports*. 2019 Jul 29;21(9):80. PubMed PMID: 31359189.
54. Baracos VE. Cancer-associated malnutrition. *European journal of clinical nutrition*. 2018 Sep;72(9):1255-9. PubMed PMID: 30185853.
55. Schimmel M, Katsoulis J, Genton L, Muller F. Masticatory function and nutrition in old age. *Swiss dental journal*. 2015;125(4):449-54. PubMed PMID: 26169366.
56. Farquhar DR, Divaris K, Mazul AL, Weissler MC, Zevallos JP, Olshan AF. Poor oral health affects survival in head and neck cancer. *Oral oncology*. 2017 Oct;73:111-7. PubMed PMID: 28939062. Pubmed Central PMCID: 5659716.
57. Furuya J, Suzuki H, Hidaka R, Matsubara C, Motomatsu Y, Kabasawa Y, *et al*. Association between oral health and advisability of oral feeding in advanced cancer patients receiving palliative care: a cross-sectional study. *Supportive Care in Cancer*. 2022;30(7):5779-88.
58. Kenny C, Regan J, Walsh D. Cancer cachexia and dysphagia: A nutritional and therapeutic dilemma? *Clinical nutrition*. 2018;37:S77-S8.
59. Payne MA, Morley JE. Dysphagia: A New Geriatric Syndrome. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2017 Jul 1;18(7):555-7. PubMed PMID: 28526586.
60. Dougoud-Chauvin V, Dubianski R, Barras-Moret A-C. Malnutrition, Cachexia, and Sarcopenia in Older Adults with Cancer and Frailty. *Frailty in Older Adults with Cancer*: Springer; 2022. p. 113-31.
61. Zhuang C-L, Zhang F-M, Xu H-X, Weng M, Yao Y, Zhou F-X, *et al*. Reference values of low body mass index, mid-upper arm circumference, and calf circumference in cancer patients: a national-wide multi-center observational study. *Nutrition*. 2022:111688.
62. Lu Shin KN, Mun CY, Shariff ZM. Nutrition Indicators, Physical Function, and Health-Related Quality of Life in Breast Cancer Patients. *Asian Pacific journal of cancer prevention* :

APJCP. 2020 Jul 1;21(7):1939-50. PubMed PMID: 32711419. Pubmed Central PMCID: 7573431.

63. Gort-van Dijk D, Weerink LBM, Milovanovic M, Haveman JW, Hemmer PHJ, Dijkstra G, *et al.* Bioelectrical Impedance Analysis and Mid-Upper Arm Muscle Circumference Can Be Used to Detect Low Muscle Mass in Clinical Practice. *Nutrients*. 2021 Jul 9;13(7). PubMed PMID: 34371860. Pubmed Central PMCID: 8308498.

64. da Silva JR, Jr., Wiegert EVM, Oliveira L, Calixto-Lima L. Different methods for diagnosis of sarcopenia and its association with nutritional status and survival in patients with advanced cancer in palliative care. *Nutrition*. 2019 Apr;60:48-52. PubMed PMID: 30529186.

65. Ge Y-Z, Ruan G-T, Zhang K-P, Tang M, Zhang Q, Zhang X, *et al.* Which anthropometric measurement is better for predicting survival of patients with cancer cachexia? *British Journal of Nutrition*. 2021:1-9.

66. Yin L, Fan Y, Lin X, Zhang L, Li N, Liu J, *et al.* Fat mass assessment using the triceps skinfold thickness enhances the prognostic value of the Global Leadership Initiative on Malnutrition criteria in patients with lung cancer. *British Journal of Nutrition*. 2022;127(10):1506-16.

67. Chang PK, Chen WL, Wu LW. Mid-arm muscle circumference: A significant factor of all-cause and cancer mortalities in individuals with elevated platelet-to-lymphocyte ratio. *PloS one*. 2018;13(12):e0208750. PubMed PMID: 30543652. Pubmed Central PMCID: 6292603.

68. Arends J, Baracos V, Bertz H, Bozzetti F, Calder PC, Deutz NEP, *et al.* ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clinical nutrition*. 2017 Oct;36(5):1187-96. PubMed PMID: 28689670.

69. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Marques Vidal P, Camilo ME. Impact of nutrition on outcome: a prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Head & neck*. 2005 Aug;27(8):659-68. PubMed PMID: 15920748.

70. Wu L-W, Lin Y-Y, Kao T-W, Lin C-M, Wang C-C, Wang G-C, *et al.* Mid-arm circumference and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality among obese and non-obese US adults: the national health and nutrition examination survey III. *Scientific reports*. 2017;7(1):1-8.

71. Bressan V, Stevanin S, Bianchi M, Aleo G, Bagnasco A, Sasso L. The effects of swallowing disorders, dysgeusia, oral mucositis and xerostomia on nutritional status, oral intake and weight loss in head and neck cancer patients: a systematic review. *Cancer treatment reviews*. 2016;45:105-19.

72. Granström B, Holmlund T, Laurell G, Fransson P, Tiblom Ehrsson Y. Addressing symptoms that affect patients' eating according to the Head and Neck Patient Symptom Checklist©. *Supportive Care in Cancer*. 2022:1-11.

73. Loh K, Vriens M, Gerritsen A, Borel Rinkes I, Van Hillegersberg R, Schippers C, *et al.* Unintentional weight loss is the most important indicator of malnutrition among surgical cancer patients. *Neth J Med*. 2012;70(8):365-9.

74. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *The American journal of clinical nutrition*. 1981;34(11):2540-5.

75. He L, Yang N, Wang J, Huang J, Li W, Xu L, *et al.* Mid-arm muscle and subcutaneous fat associated with all-cause mortality independent of BMI: a prospective cohort study. *Obesity*. 2021;29(7):1203-14.

76. Bose K, Ghosh M, Bhandari S, Kuiti BK. Midupper arm based nutritional status and body fat pattern among adult Mahalis of Bankura district, West Bengal, India. *Man In India*. 2019;99(3-4):189-203.

77. Kazemi-Bajestani SM, Mazurak VC, Baracos V. Computed tomography-defined muscle and fat wasting are associated with cancer clinical outcomes. *Seminars in cell & developmental biology*. 2016 Jun;54:2-10. PubMed PMID: 26343952.

78. Agustsson T, Wikrantz P, Rydén M, Brismar T, Isaksson B. Adipose tissue volume is decreased in recently diagnosed cancer patients with cachexia. *Nutrition*. 2012;28(9):851-5.

79. Camus V, Lanic H, Kraut J, Modzelewski R, Clatot F, Picquenot JM, *et al.* Prognostic impact of fat tissue loss and cachexia assessed by computed tomography scan in elderly

patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *European journal of haematology*. 2014 Jul;93(1):9-18. PubMed PMID: 24520908.

80. Cooper AB, Slack R, Fogelman D, Holmes HM, Petzel M, Parker N, *et al*. Characterization of anthropometric changes that occur during neoadjuvant therapy for potentially resectable pancreatic cancer. *Annals of surgical oncology*. 2015;22(7):2416-23.

81. Murphy RA, Wilke MS, Perrine M, Pawlowicz M, Mourtzakis M, Lieffers JR, *et al*. Loss of adipose tissue and plasma phospholipids: relationship to survival in advanced cancer patients. *Clinical nutrition*. 2010 Aug;29(4):482-7. PubMed PMID: 19959263.

82. Fouladiun M, Korner U, Bosaeus I, Daneryd P, Hyltander A, Lundholm KG. Body composition and time course changes in regional distribution of fat and lean tissue in unselected cancer patients on palliative care--correlations with food intake, metabolism, exercise capacity, and hormones. *Cancer*. 2005 May 15;103(10):2189-98. PubMed PMID: 15822132.

83. Zuijgeest-van Leeuwen SD, van den Berg JW, Wattimena JL, van der Gaast A, Swart GR, Wilson JH, *et al*. Lipolysis and lipid oxidation in weight-losing cancer patients and healthy subjects. *Metabolism: clinical and experimental*. 2000 Jul;49(7):931-6. PubMed PMID: 10910006.

84. Rydén M, Arner P. Fat loss in cachexia—is there a role for adipocyte lipolysis? *Clinical nutrition*. 2007;26(1):1-6.

85. Agustsson T, Ryden M, Hoffstedt J, van Harmelen V, Dicker A, Laurencikiene J, *et al*. Mechanism of increased lipolysis in cancer cachexia. *Cancer research*. 2007 Jun 1;67(11):5531-7. PubMed PMID: 17545636.

86. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, *et al*. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and ageing*. 2019;48(1):16-31.

87. Couch M, Lai V, Cannon T, Guttridge D, Zanation A, George J, *et al*. Cancer cachexia syndrome in head and neck cancer patients: part I. Diagnosis, impact on quality of life and survival, and treatment. *Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*. 2007;29(4):401-11.

88. Blum D, Omlin A, Baracos VE, Solheim TS, Tan BH, Stone P, *et al*. Cancer cachexia: a systematic literature review of items and domains associated with involuntary weight loss in cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2011;80(1):114-44.

89. Gellrich NC, Handschel J, Holtmann H, Kruskemper G. Oral cancer malnutrition impacts weight and quality of life. *Nutrients*. 2015 Mar 27;7(4):2145-60. PubMed PMID: 25825828. Pubmed Central PMCID: 4425137.

90. Tsai YT, Lai CH, Huang TH, Hsieh CC, Huang EI, Lee YC, *et al*. Association of malnutrition with postoperative complication risk after curative surgery for oral cancer: Observational study. *Medicine*. 2020 Dec 24;99(52):e23860. PubMed PMID: 33350779. Pubmed Central PMCID: 7769301.

91. Silander E, Nyman J, Hammerlid E. An exploration of factors predicting malnutrition in patients with advanced head and neck cancer. *The Laryngoscope*. 2013 Oct;123(10):2428-34. PubMed PMID: 23918730.

92. van den Berg MG, Rasmussen-Conrad EL, van Nispen L, van Binsbergen JJ, Merkx MA. A prospective study on malnutrition and quality of life in patients with head and neck cancer. *Oral oncology*. 2008 Sep;44(9):830-7. PubMed PMID: 18243771.

93. Jager-Wittenaar H, Dijkstra PU, Vissink A, van der Laan BF, van Oort RP, Roodenburg JL. Critical weight loss in head and neck cancer--prevalence and risk factors at diagnosis: an explorative study. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2007 Sep;15(9):1045-50. PubMed PMID: 17277925.

94. Yeh KY, Wang HM, Chang JW, Huang JS, Lai CH, Lan YJ, *et al*. Omega-3 fatty acid-, micronutrient-, and probiotic-enriched nutrition helps body weight stabilization in head and neck cancer cachexia. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2013 Jul;116(1):41-8. PubMed PMID: 23562359.

95. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *The Journal of nutrition*. 1997 May;127(5 Suppl):990S-1S. PubMed PMID: 9164280.
96. Carey KA, Farnfield MM, Tarquinio SD, Cameron-Smith D. Impaired expression of Notch signaling genes in aged human skeletal muscle. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2007 Jan;62(1):9-17. PubMed PMID: 17301032.
97. Ryall JG, Schertzer JD, Lynch GS. Cellular and molecular mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and weakness. *Biogerontology*. 2008 Aug;9(4):213-28. PubMed PMID: 18299960.
98. Kuh D, Bassey EJ, Butterworth S, Hardy R, Wadsworth ME, Musculoskeletal Study T. Grip strength, postural control, and functional leg power in a representative cohort of British men and women: associations with physical activity, health status, and socioeconomic conditions. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2005 Feb;60(2):224-31. PubMed PMID: 15814867.
99. Baumgartner RN, Waters DL, Gallagher D, Morley JE, Garry PJ. Predictors of skeletal muscle mass in elderly men and women. *Mechanisms of ageing and development*. 1999 Mar 1;107(2):123-36. PubMed PMID: 10220041.
100. Park SW, Goodpaster BH, Lee JS, Kuller LH, Boudreau R, De Rekeneire N, *et al*. Excessive loss of skeletal muscle mass in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2009;32(11):1993-7.
101. Ferrucci L, Penninx BW, Volpato S, Harris TB, Bandeen-Roche K, Balfour J, *et al*. Change in muscle strength explains accelerated decline of physical function in older women with high interleukin-6 serum levels. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2002 Dec;50(12):1947-54. PubMed PMID: 12473005.
102. Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, de Rekeneire N, Harris TB, Schwartz AV, *et al*. Decreased muscle strength and quality in older adults with type 2 diabetes: the health, aging, and body composition study. *Diabetes*. 2006 Jun;55(6):1813-8. PubMed PMID: 16731847.
103. Visser M, Deeg DJ, Lips P, Longitudinal Aging Study A. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003 Dec;88(12):5766-72. PubMed PMID: 14671166.
104. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, Morley JE, Newman AB, *et al*. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2011 May;12(4):249-56. PubMed PMID: 21527165. Pubmed Central PMCID: 3377163.
105. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, *et al*. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31.
106. Kirk B, Zanker J, Hassan EB, Bird S, Brennan-Olsen S, Duque G. Sarcopenia definitions and outcomes consortium (SDOC) criteria are strongly associated with malnutrition, depression, falls, and fractures in high-risk older persons. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2021;22(4):741-5.
107. Zhao H, Wu L, Yan G, Chen Y, Zhou M, Wu Y, *et al*. Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention. *Signal transduction and targeted therapy*. 2021 Jul 12;6(1):263. PubMed PMID: 34248142. Pubmed Central PMCID: 8273155.
108. Jain S, Gautam V, Naseem S. Acute-phase proteins: As diagnostic tool. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. 2011;3(1):118.
109. Shrotriya S, Walsh D, Nowacki AS, Lorton C, Aktas A, Hullihen B, *et al*. Serum C-reactive protein is an important and powerful prognostic biomarker in most adult solid tumors. *PloS one*. 2018;13(8):e0202555.
110. Bilir C, Engin H, Can M, Temi YB, Demirtas D. The prognostic role of inflammation and hormones in patients with metastatic cancer with cachexia. *Medical oncology*. 2015 Mar;32(3):56. PubMed PMID: 25638467.

111. Li L, Chan SL, Mo F, Hui EP, Koh J, Chan AK, *et al.* Status of inflammation in relation to health related quality of life in hepatocellular carcinoma patients. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation.* 2019 Sep;28(9):2597-607. PubMed PMID: 31037590.
112. Mallard J, Gagez A-L, Baudinet C, Herbinet A, Maury J, Bernard PL, *et al.* C-reactive protein level: a key predictive marker of cachexia in lymphoma and myeloma patients. *Journal of Hematology.* 2019;8(2):55.
113. Shokri-Mashhadi N, Moradi S, Heidari Z, Saadat S. Association of circulating C-reactive protein and high-sensitivity C-reactive protein with components of sarcopenia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Experimental gerontology.* 2021;150:111330.
114. Tuttle CS, Thang LA, Maier AB. Markers of inflammation and their association with muscle strength and mass: A systematic review and meta-analysis. *Ageing research reviews.* 2020;64:101185.
115. Can B, Kara O, Kizilarlanoglu MC, Arik G, Aycicek GS, Sumer F, *et al.* Serum markers of inflammation and oxidative stress in sarcopenia. *Aging clinical and experimental research.* 2017;29(4):745-52.
116. Koshikawa M, Harada M, Noyama S, Kiyono K, Motoike Y, Nomura Y, *et al.* Association between inflammation and skeletal muscle proteolysis, skeletal mass and strength in elderly heart failure patients and their prognostic implications. *BMC cardiovascular disorders.* 2020;20(1):1-9.
117. Komura N, Mabuchi S, Shimura K, Kawano M, Matsumoto Y, Kimura T. Significance of pretreatment C-reactive protein, albumin, and C-reactive protein to albumin ratio in predicting poor prognosis in epithelial ovarian cancer patients. *Nutrition and cancer.* 2021;73(8):1357-64.
118. Lee J, Liu SH, Dai KY, Huang YM, Li CJ, Chen JCH, *et al.* Sarcopenia and systemic inflammation synergistically impact survival in oral cavity cancer. *The Laryngoscope.* 2021;131(5):E1530-E8.
119. Mao M, Wei X, Sheng H, Chi P, Liu Y, Huang X, *et al.* C-reactive protein/albumin and neutrophil/lymphocyte ratios and their combination predict overall survival in patients with gastric cancer. *Oncology letters.* 2017;14(6):7417-24.
120. Yu Q, Li K-z, Fu Y-j, Tang Y, Liang X-q, Liang Z-q, *et al.* Clinical significance and prognostic value of C-reactive protein/albumin ratio in gastric cancer. *Annals of Surgical Treatment and Research.* 2021;100(6):338-46.
121. Orell-Kotikangas H, Österlund P, Mäkitie O, Saarilahti K, Ravasco P, Schwab U, *et al.* Cachexia at diagnosis is associated with poor survival in head and neck cancer patients. *Acta Oto-Laryngologica.* 2017;137(7):778-85.
122. Don BR, Kaysen G, editors. *Poor nutritional status and inflammation: serum albumin: relationship to inflammation and nutrition.* Seminars in dialysis; 2004: Wiley Online Library.
123. Argilés JM, Busquets S, Felipe A, López-Soriano FJ. Molecular mechanisms involved in muscle wasting in cancer and ageing: cachexia versus sarcopenia. *The international journal of biochemistry & cell biology.* 2005;37(5):1084-104.
124. Tavares P, Gonçalves DM, Santos LL, Ferreira R. Revisiting the clinical usefulness of C-reactive protein in the set of cancer cachexia. *Porto Biomedical Journal.* 2021;6(1).
125. Cole CL, Kleckner IR, Jatoi A, Schwarz EM, Dunne RF. The role of systemic inflammation in cancer-associated muscle wasting and rationale for exercise as a therapeutic intervention. *JCSM clinical reports.* 2018;3(2):1-19.
126. Wåhlin-Larsson B, Carnac G, Kadi F. The influence of systemic inflammation on skeletal muscle in physically active elderly women. *Age.* 2014;36(5):1-8.
127. Miyamoto Y, Hanna DL, Zhang W, Baba H, Lenz H-J. Molecular Pathways: Cachexia Signaling—A Targeted Approach to Cancer TreatmentA Targeted Approach to Cancer Treatment. *Clinical Cancer Research.* 2016;22(16):3999-4004.
128. Wåhlin-Larsson B, Wilkinson DJ, Strandberg E, Hosford-Donovan A, Atherton PJ, Kadi F. Mechanistic links underlying the impact of C-reactive protein on muscle mass in elderly. *Cellular Physiology and Biochemistry.* 2017;44(1):267-78.

129. Haruki K, Shiba H, Shirai Y, Horiuchi T, Iwase R, Fujiwara Y, *et al.* The C-reactive protein to albumin ratio predicts long-term outcomes in patients with pancreatic cancer after pancreatic resection. *World journal of surgery.* 2016;40(9):2254-60.
130. Bao Y, Yang J, Duan Y, Chen Y, Chen W, Sun D. The C-reactive protein to albumin ratio is an excellent prognostic predictor for gallbladder cancer. *Bioscience trends.* 2020;14(6):428-35.
131. Kinoshita A, Onoda H, Imai N, Iwaku A, Oishi M, Tanaka K, *et al.* The C-reactive protein/albumin ratio, a novel inflammation-based prognostic score, predicts outcomes in patients with hepatocellular carcinoma. *Annals of surgical oncology.* 2015;22(3):803-10.
132. Matsubara T, Takamori S, Haratake N, Toyozawa R, Miura N, Shimokawa M, *et al.* The impact of immune-inflammation-nutritional parameters on the prognosis of non-small cell lung cancer patients treated with atezolizumab. *Journal of thoracic disease.* 2020;12(4):1520.
133. Ni XF, Wu J, Ji M, Shao YJ, Xu B, Jiang JT, *et al.* Effect of C-reactive protein/albumin ratio on prognosis in advanced non-small-cell lung cancer. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology.* 2018;14(6):402-9.
134. Strijker M, van Veldhuisen E, van der Geest LG, Busch OR, Bijlsma MF, Haj Mohammad N, *et al.* Readily available biomarkers predict poor survival in metastatic pancreatic cancer. *Biomarkers.* 2021;26(4):325-34.
135. Yamauchi Y, Safi S, Muley T, Warth A, Herth FJ, Dienemann H, *et al.* C-reactive protein-albumin ratio is an independent prognostic predictor of tumor recurrence in stage IIIA-N2 lung adenocarcinoma patients. *Lung Cancer.* 2017;114:62-7.
136. Wang Q, Song X, Zhao Y, He Q, Shi M, Xu P, *et al.* Preoperative high c-reactive protein/albumin ratio is a poor prognostic factor of oral squamous cell carcinoma. *Future oncology.* 2019;15(19):2277-86.
137. Keinänen A, Uittamo J, Marinescu-Gava M, Kainulainen S, Snäll J. Preoperative C-reactive protein to albumin ratio and oral health in oral squamous cell carcinoma patients. *BMC Oral Health.* 2021;21(1):1-11.
138. Yamagata K, Fukuzawa S, Ishibashi-Kanno N, Uchida F, Bukawa H. Association between the C-reactive protein/albumin ratio and prognosis in patients with oral squamous cell carcinoma. *Scientific reports.* 2021;11(1):1-11.
139. Hayashi N, Sato Y, Fujiwara Y, Fukuda N, Wang X, Nakano K, *et al.* Clinical Impact of Cachexia in Head and Neck Cancer Patients Who Received Chemoradiotherapy. *Cancer Management and Research.* 2021;13:8377.
140. Findlay M, White K, Brown C, Bauer JD. Nutritional status and skeletal muscle status in patients with head and neck cancer: Impact on outcomes. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle.* 2021;12(6):2187-98.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

TABLES

Table 1S. Evaluation of parameters for diagnosis and classification of cancer-related cachexia (CRC) (Fearon *et al.*, 2011) in individuals with Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC).

Individual	BW Loss*		BMI < 20**		Sarcopenia***		Anorexia/Reduced Food Intake****		Abnormal Biochemistry		Diagnosis
	No (%) 38,4	Yes (%) 61,6	No (%) 60,0	Yes (%) 40,0	No (%) 77,6	Yes (%) 22,4	No (%) 72,8	Yes (%) 27,2	No (%) 30,4	Yes (%) 69,6	
1		Yes		No		No		No		Yes	CRC
2		No		No		No		No		No	Non-CRC
3		Yes		Yes		No		No		No	CRC
4		No		No		No		Yes		Yes	Pre-CRC
5		Yes		Yes		No		No		Yes	CRC
6		No		No		No		No		Yes	Pre-CRC
7		No		No		No		No		Yes	Non-CRC
8		Yes		No		No		Yes		Yes	CRC
9		Yes		No		No		Yes		Yes	CRC
10		Yes		No		No		Yes		Yes	CRC
11		No		No		No		No		No	Non-CRC
12		Yes		No		No		Yes		Yes	CRC
13		Yes		No		Yes		No		Yes	CRC
14		Yes		No		No		Yes		Yes	CRC
15		No		No		Yes		No		Yes	Pre-CRC
16		Yes		No		No		Yes		No	CRC
17		Yes		Yes		No		No		No	CRC
18		Yes		No		Yes		No		Yes	CRC
19		Yes		Yes		Yes		No		Yes	CRC
20		Yes		Yes		No		Yes		Yes	CRC
21		No		Yes		No		Yes		Yes	CRC
22		Yes		Yes		Yes		No		Yes	CRC
23		No		No		No		No		Yes	Non-CRC
24		No		No		No		No		No	Non-CRC
25		No		No		No		No		Yes	Non-CRC
26		No		No		No		No		Yes	Non-CRC
27		No		No		No		No		Yes	Non-CRC
28		Yes		Yes		Yes		No		Yes	CRC
29		No		Yes		Yes		Yes		Yes	CRC
30		No		Yes		No		No		Yes	CRC
31		No		No		No		No		Yes	Pre-CRC
32		Yes		Yes		Yes		No		Yes	CRC
33		No		No		No		No		No	Non-CRC
34		Yes		No		No		No		Yes	CRC
35		Yes		Yes		No		No		Yes	CRC
36		Yes		No		Yes		No		Yes	CRC
37		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes	CRC
38		Yes		Yes		Yes		No		Yes	CRC
39		No		No		No		Yes		Yes	CRC
40		No		No		Yes		Yes		No	Pre-CRC
41		No		No		No		No		No	Non-CRC
42		Yes		Yes		Yes		Yes		Yes	CRC
43		Yes		Yes		No		No		Yes	CRC
44		Yes		Yes		No		No		Yes	CRC
45		No		No		No		No		No	Non-CRC
46		No		No		No		No		Yes	Non-CRC
47		Yes		No		No		No		Yes	CRC
48		No		No		No		No		Yes	Non-CRC
49		Yes		Yes		No		Yes		Yes	CRC
50		Yes		Yes		No		Yes		Yes	CRC

51	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	CRC
52	Yes	No	No	No	Yes	CRC
53	No	Yes	No	No	Yes	CRC
54	No	No	No	No	Yes	Non-CRC
55	Yes	Yes	Yes	No	No	CRC
56	Yes	No	No	Yes	No	CRC
57	Yes	Yes	Yes	No	Yes	CRC
58	No	No	No	Yes	No	Non-CRC
59	Yes	Yes	No	Yes	Yes	CRC
60	No	No	No	No	No	Non-CRC
61	No	No	No	No	Yes	Non-CRC
62	No	No	No	No	No	Non-CRC
63	No	No	No	No	Yes	Pre-CRC
64	No	No	No	No	No	Non-CRC
65	Yes	No	No	No	No	CRC
66	Yes	No	Yes	Yes	Yes	CRC
67	Yes	Yes	Yes	No	Yes	CRC
68	Yes	No	Yes	Yes	Yes	CRC
69	Yes	Yes	Yes	No	Yes	CRC
70	Yes	Yes	No	No	No	CRC
71	Yes	No	No	No	No	CRC
72	Yes	Yes	No	No	Yes	CRC
73	Yes	Yes	No	No	Yes	CRC
74	No	No	No	No	Yes	Pre-CRC
75	Yes	Yes	No	No	Yes	CRC
76	Yes	No	No	No	Yes	CRC
77	Yes	Yes	No	Yes	Yes	CRC
78	No	No	No	No	No	Non-CRC
79	Yes	Yes	No	No	Yes	CRC
80	Yes	Yes	No	No	No	CRC
81	Yes	Yes	No	No	Yes	CRC
82	Yes	No	No	No	Yes	CRC
83	No	No	No	No	Yes	Pre-CRC
84	Yes	No	No	No	No	CRC
85	Yes	No	No	No	No	CRC
86	Yes	No	No	Yes	Yes	CRC
87	No	No	No	No	No	Non-CRC
88	No	No	No	Yes	No	Pre-CRC
89	Yes	No	No	No	No	CRC
90	Yes	No	No	No	Yes	CRC
91	No	No	No	No	Yes	Non-CRC
92	Yes	No	No	No	Yes	CRC
93	Yes	Yes	No	No	Yes	CRC
94	Yes	Yes	No	Yes	Yes	CRC
95	No	No	No	No	Yes	Non-CRC
96	No	No	Yes	No	Yes	Non-CRC
97	Yes	Yes	No	Yes	Yes	CRC
98	Yes	No	No	No	No	CRC
99	Yes	Yes	No	No	Yes	CRC
100	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	CRC
101	No	No	No	No	No	Non-CRC
102	Yes	Yes	No	Yes	Yes	CRC
103	Yes	No	No	No	Yes	CRC
104	No	Yes	Yes	No	Yes	CRC
105	Yes	Yes	No	No	No	CRC
106	No	No	No	No	No	Non-CRC
107	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	CRC
108	Yes	No	No	No	No	CRC
109	Yes	No	No	No	Yes	Pre-CRC
110	No	No	No	No	No	Non-CRC
111	Yes	No	No	No	No	CRC
112	Yes	No	No	Yes	Yes	CRC
113	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	CRC
114	No	No	No	No	No	Non-CRC
115	No	Yes	No	No	Yes	Pre-CRC
116	Yes	No	Yes	No	Yes	CRC
117	Yes	Yes	No	Yes	Yes	CRC
118	Yes	Yes	Yes	No	No	CRC
119	No	Yes	No	No	Yes	Non-CRC
120	Yes	Yes	No	No	No	CRC
121	Yes	No	No	No	No	CRC
122	No	No	No	No	Yes	Non-CRC

123	Yes	Yes	No	Yes	Yes	CRC
124	No	No	Yes	No	No	Non-CRC
125	No	No	No	No	Yes	Pre-CRC

*BWL (Body weight loss) > 5% less than six months self-reported by individual. **BMI = body mass index was established calculating weight/height² (Weigley, 1989). ***Sarcopenia was established using low handgrip strength (HGS) and low muscle performance (4m-gait speed test) (Bhasin *et al.*, 2020; Cawthon *et al.*, 2020). ****Self-reported anorexia/reduced food intake. *****Systemic chronic inflammation was established with C-reactive protein levels > 5,0 g/L. CRC = cancer-related cachexia (WL > 5% or IMC < 20 and WL > 2% or sarcopenia and WL > 2% and reduced food intake and chronic systemic inflammation. Pre-CRC = individual with HNSCC with WL < 5% and reduced food intake and chronic systemic inflammation (Fearon *et al.*, 2011).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O desenvolvimento da proposta desse estudo representou um grande desafio. A minha entrada no Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS/UNIMONTES), aconteceu quando, em minha vida, eu estava num experienciar pessoal e profissionalmente, que por ventura, coincidiu com a Pandemia da COVID-19. Transformado o meu caos criativo e produtivo em um estado caótico. Mas com o tempo, fui compreendendo o “porque dos porquês”, afinal eu estou na linha de pesquisa “Mecanismos e Aspectos Clínicos das Doenças”.

As restrições na acessibilidade e suspensão das atividades foram as maiores barreiras para conduzir o projeto, que tinha na metodologia, o imprescindível método: avaliação física dos pacientes com CCECP, nos centros de diagnóstico oral e de tratamento oncológico na cidade de Montes Claros-MG. Mas meu caos me permitiu criar caminhos alternativos, e então, com esforço e empenho, eu pude dar continuidade ao projeto e retornar as atividades clínicas. O reencontro com os pacientes foi gratificante, mas, a felicidade estava em retomar o estudo, cujo objetivo maior, é descobrir elementos, que possam contribuir para a potencialidade da resposta terapêutica antineoplásica nos indivíduos com caquexia associada ao câncer.

Hoje, ao finalizar, parcialmente, esse estudo, porque ainda há muitos porquês a serem respondidos, posso apresentar, com profunda emoção, resultados significativos da existência de previsores quanto à chance de se desenvolver a caquexia em pacientes com CCECP. Evidenciar que aspectos clínicos como baixo desempenho físico-funcional, presença de inflamação crônica sistêmica e desnutrição, associados ao processo de envelhecimento aumentam as chances do indivíduo desenvolver o quadro caquético. Enquanto o aumento na circunferência muscular e no percentual de gordura do braço reduzem essas chances.

Tais achados podem ser empregados de forma simples e objetiva na avaliação dos pacientes por todos profissionais de saúde, sendo ainda possível difundir tais informações para a comunidade e com isso, uma oportunidade de acompanhar de forma autônoma seu quadro clínico. A possibilidade de aplicar na prática clínica os resultados, desse estudo, estimula-me ainda mais a continuar nesse, e por esse, caminho, desenvolvendo estudos cada vez mais robustos e criteriosos, a fim de encontrar “na caixa do arquivo de Mecanismos” respostas que possam ser usadas pela população e que promovam, de fato, melhoria na sua qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

- AMIN, M. B. et al. The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 67, n. 2, p. 93-99, 2017.
- ARGILES, J. M. et al. The cachexia score (CASCO): a new tool for staging cachectic cancer patients. **J Cachexia Sarcopenia Muscle**, v. 2, n. 2, p. 87-93, Jun 2011.
- BAHAT, G. et al. Prevalence of sarcopenia and its components in community-dwelling outpatient older adults and their relation with functionality. **Aging Male**, v. 23, n. 5, p. 424-430, Dec 2020.
- BARACOS, V. E. et al. Cancer-associated cachexia. **Nature reviews Disease primers**, v. 4, n. 1, p. 1-18, 2018.
- BHASIN, S. et al. Sarcopenia Definition: The Position Statements of the Sarcopenia Definition and Outcomes Consortium. **J Am Geriatr Soc**, v. 68, n. 7, p. 1410-1418, Jul 2020.
- BISTRIAN, B. R. Role of the systemic inflammatory response syndrome in the development of protein-calorie malnutrition in ESRD. **American Journal of kidney diseases**, v. 32, n. 6, p. S113-S117, 1998.
- BROWN, G. Oncogenes, Proto-Oncogenes, and Lineage Restriction of Cancer Stem Cells. **Int J Mol Sci**, v. 22, n. 18, Sep 7 2021.
- BUCCHERI, G.; FERRIGNO, D.; TAMBURINI, M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. **Eur J Cancer**, v. 32A, n. 7, p. 1135-41, Jun 1996.
- CAWTHON, P. M. et al. Putative Cut-Points in Sarcopenia Components and Incident Adverse Health Outcomes: An SDOC Analysis. **J Am Geriatr Soc**, v. 68, n. 7, p. 1429-1437, Jul 2020.
- CHAMOLI, A. et al. Overview of oral cavity squamous cell carcinoma: Risk factors, mechanisms, and diagnostics. **Oral Oncol**, v. 121, p. 105451, Oct 2021.
- CHOW, L. Q. Head and neck cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 1, p. 60-72, 2020.
- CORRÊA, C. R. et al. Comparação entre a relação PCR/albumina e o índice prognóstico inflamatório nutricional (IPIN). **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 38, p. 183-190, 2002.
- CRUZ-JENTOFT, A. J. et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. **Age Ageing**, v. 39, n. 4, p. 412-23, Jul 2010.
- CURTIUS, K.; WRIGHT, N. A.; GRAHAM, T. A. An evolutionary perspective on field cancerization. **Nat Rev Cancer**, v. 18, n. 1, p. 19-32, Jan 2018.

DALMAU, J.; GRAUS, F. **Paraneoplastic syndromes: from remote to clear and present knowledge**: Oxford University Press 2012.

DEV, R. Measuring cachexia-diagnostic criteria. **Annals of palliative medicine**, v. 8, n. 1, p. 24-32, 2018.

DOWEIKO, J. P.; NOMPLEGGI, D. J. Reviews: role of albumin in human physiology and pathophysiology. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 15, n. 2, p. 207-211, 1991.

FEARON, K. Cancer cachexia: developing multimodal therapy for a multidimensional problem. **European journal of cancer**, v. 44, n. 8, p. 1124-1132, 2008.

FEARON, K. et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. **Lancet Oncol**, v. 12, n. 5, p. 489-95, May 2011.

FEARON, K. C.; VOSS, A. C.; HUSTEAD, D. S. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. **The American journal of clinical nutrition**, v. 83, n. 6, p. 1345-1350, 2006.

FERLAY, J. et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. **International journal of cancer**, v. 144, n. 8, p. 1941-1953, 2019.

FERNANDES, S. G. G. et al. Cut-off points to screening for sarcopenia in community-dwelling older people residents in Brazil. **PeerJ**, v. 9, p. e12038, 2021.

FESS, E. E. Guidelines for evaluating assessment instruments. **J Hand Ther**, v. 8, n. 2, p. 144-8, Apr-Jun 1995.

FIGUEIREDO, I. M. et al. Teste de força de preensão utilizando o dinamômetro Jamar. **Acta Fisiátrica**, 2007.

FITZMAURICE, C. et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. **JAMA oncology**, v. 3, n. 4, p. 524-548, 2017.

FRISANCHO, A. R. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. **Am J Clin Nutr**, v. 34, n. 11, p. 2540-5, Nov 1981.

FRISANCHO, A. R. **Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status**. University of Michigan press, 1990. ISBN 0472101463.

FULGHIERI, P.; STIVALA, L. A.; SOTTILE, V. Modulating cell differentiation in cancer models. **Biochem Soc Trans**, v. 49, n. 4, p. 1803-1816, Aug 27 2021.

GORDON, C. C.; CHUMLEA, W. C.; ROCHE, A. F. Stature, recumbent length, and weight. **Anthropometric standardization reference manual**. Champaign: Human kinetics Books, p. 3-8, 1988.

GRABIEC, K. et al. [Systemic and local mechanisms leading to cachexia in cancer]. **Postepy Hig Med Dosw (Online)**, v. 67, p. 1397-409, Dec 31 2013.

GRATIVVOL, R. S. et al. Updates in the Diagnosis and Treatment of Paraneoplastic Neurologic Syndromes. **Curr Oncol Rep**, v. 20, n. 11, p. 92, Nov 10 2018.

GURNEY, J. M.; JELLIFFE, D. B. Arm anthropometry in nutritional assessment: nomogram for rapid calculation of muscle circumference and cross-sectional muscle and fat areas. **The American journal of clinical nutrition**, v. 26, n. 9, p. 912-915, 1973.

HART, P. C. et al. C-Reactive Protein and Cancer-Diagnostic and Therapeutic Insights. **Front Immunol**, v. 11, p. 595835, 2020.

HENRY, K. Paraneoplastic syndromes: Definitions, classification, pathophysiology and principles of treatment. **Semin Diagn Pathol**, v. 36, n. 4, p. 204-210, Jul 2019.

HEYMSFIELD, S. B. et al. Anthropometric measurement of muscle mass: revised equations for calculating bone-free arm muscle area. **The American journal of clinical nutrition**, v. 36, n. 4, p. 680-690, 1982.

JAMESON, J. L. et al. **Medicina Interna de Harrison-2 Volumes-20**. Mcgraw Hill Brasil, 2020. ISBN 8580556341.

JASKIEWICZ, A.; DOMORADZKI, T.; PAJAK, B. Targeting the JAK2/STAT3 Pathway-Can We Compare It to the Two Faces of the God Janus? **Int J Mol Sci**, v. 21, n. 21, Nov 4 2020.

JELLIFFE, D. B.; JELLIFFE, E. P. The arm circumference as a public health index of protein-calorie malnutrition of early childhood. 20. Current conclusions. **Journal of tropical pediatrics**, v. 15, p. 253-260, 1969.

JOHNSON, D. E. et al. Head and neck squamous cell carcinoma. **Nat Rev Dis Primers**, v. 6, n. 1, p. 92, Nov 26 2020.

KARPMAN, C. et al. Measuring gait speed in the out-patient clinic: methodology and feasibility. **Respir Care**, v. 59, n. 4, p. 531-7, Apr 2014.

KAWAKAMI, R. et al. Calf circumference as a surrogate marker of muscle mass for diagnosing sarcopenia in Japanese men and women. **Geriatrics & gerontology international**, v. 15, n. 8, p. 969-976, 2015.

MAGNES, T. et al. Prognostic and predictive factors in advanced head and neck squamous cell carcinoma. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 9, p. 4981, 2021.

MÄKITIE, A. A. et al. Managing Cachexia in Head and Neck Cancer: a Systematic Scoping Review. **Advances in Therapy**, p. 1-22, 2022.

MARTINEZ-REYES, I.; CHANDEL, N. S. Cancer metabolism: looking forward. **Nat Rev Cancer**, v. 21, n. 10, p. 669-680, Oct 2021.

MEZA-VALDERRAMA, D. et al. Sarcopenia, Malnutrition, and Cachexia: Adapting Definitions and Terminology of Nutritional Disorders in Older People with Cancer. **Nutrients**, v. 13, n. 3, Feb 26 2021.

MONDELLO, P. et al. Cancer cachexia syndrome: pathogenesis, diagnosis, and new therapeutic options. **Nutrition and cancer**, v. 67, n. 1, p. 12-26, 2015.

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". **Clin Nutr**, v. 29, n. 2, p. 154-9, Apr 2010.

NEVILLE, B. W. et al. **Oral and maxillofacial pathology**. Elsevier Health Sciences, 2015. ISBN 1455770523.

NIKITAKIS, N. G. et al. Molecular markers associated with development and progression of potentially premalignant oral epithelial lesions: Current knowledge and future implications. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol**, v. 125, n. 6, p. 650-669, Jun 2018.

NISHIKAWA, H. et al. Cancer Cachexia: Its Mechanism and Clinical Significance. **Int J Mol Sci**, v. 22, n. 16, Aug 6 2021.

OKEN, M. M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. **Am J Clin Oncol**, v. 5, n. 6, p. 649-55, Dec 1982.

ORGANIZATION, W. H. Encuesta Multicêntrica: salud, bien estar y envejecimiento (SABE) en América Latina y el Caribe. **Anales da 36ª Reunión del Comité Asesor de Investigaciones en salud**, p. 220-227, 2001.

PAGOTTO, V. et al. Circunferência da panturrilha: validação clínica para avaliação de massa muscular em idosos. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 71, p. 322-328, 2018.

PELOSOF, L. C.; GERBER, D. E. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. **Mayo Clin Proc**, v. 85, n. 9, p. 838-54, Sep 2010.

PINEROS, M. et al. Essential TNM: a registry tool to reduce gaps in cancer staging information. **Lancet Oncol**, v. 20, n. 2, p. e103-e111, Feb 2019.

POTEMPA, L. A. et al. C-Reactive Protein and Cancer: Interpreting the Differential Bioactivities of Its Pentameric and Monomeric, Modified Isoforms. **Front Immunol**, v. 12, p. 744129, 2021.

ROSSI, J. F. et al. Dynamic Immune/Inflammation Precision Medicine: The Good and the Bad Inflammation in Infection and Cancer. **Front Immunol**, v. 12, p. 595722, 2021.

SANTOS, N. S. J. D. et al. Serum albumin as nutritional marker of hemodialysis patients. **Revista de Nutrição**, v. 17, p. 339-349, 2004.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2019. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 69, n. 1, p. 7-34, 2019.

SOLÍS-MARTÍNEZ, O. et al. Cancer cachexia affects patients with head and neck cancer in all stages of disease: a prospective cross-sectional study. **Nutrition and Cancer**, v. 74, n. 1, p. 82-89, 2022.

STUDENSKI, S. A. et al. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 69, n. 5, p. 547-58, May 2014.

SUNG, H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA Cancer J Clin**, v. 71, n. 3, p. 209-249, May 2021.

TSAI, M. S. et al. The prognosis of head and neck squamous cell carcinoma related to immunosuppressive tumor microenvironment regulated by IL-6 signaling. **Oral Oncol**, v. 91, p. 47-55, Apr 2019.

VAHABI, M.; BLANDINO, G.; DI AGOSTINO, S. MicroRNAs in head and neck squamous cell carcinoma: a possible challenge as biomarkers, determinants for the choice of therapy and targets for personalized molecular therapies. **Transl Cancer Res**, v. 10, n. 6, p. 3090-3110, Jun 2021.

VISVANATHAN, R. et al. Appendicular Skeletal Muscle Mass: Development and Validation of Anthropometric Prediction Equations. **J Frailty Aging**, v. 1, n. 4, p. 147-51, 2012.

VON WITZLEBEN, A. et al. HNSCC: tumour antigens and their targeting by immunotherapy. **Cells**, v. 9, n. 9, p. 2103, 2020.

WATTS, F. et al. Clinician perspectives on the factors influencing prognostic stratification by the American Joint Commission on Cancer Head and Neck Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Staging. **Surgery**, v. 170, n. 5, p. 1467-1473, Nov 2021.

WEIGLEY, E. S. Adolphe Quetelet (1796–1874): pioneer anthropometrist. **Nutrition Today**, v. 24, n. 2, p. 12-16, 1989.

WHICHER, J.; SPENCE, C. When is serum albumin worth measuring? **Annals of clinical biochemistry**, v. 24, n. 6, p. 572-580, 1987.

APÊNDICES

Apêndice A – Termo de consentimento livre e esclarecido para participação dos indivíduos controles e casos no presente estudo.

Termo de consentimento livre e esclarecido para participação dos indivíduos controles e casos no presente estudo.

Título da pesquisa: *Análise da expressão plasmática de myomiRNAs em indivíduos controles, com Lesões cancerizáveis da mucosa bucal e com Carcinoma de células escamosas de boca, não-caquéticos e caquéticos*

Instituição promotora: Universidade Estadual de Montes Claros; Hospitais Dílson Godinho e Nossa Senhora das Mercês/Santa Casa de Montes Claros.

Patrocinador: FAPEMIG/CAPES.

Coordenador: Dr. Alfredo Maurício Batista de Paula
(Professor da Unimontes e Pesquisador CNPq).

Atenção: Antes de aceitar participar desta pesquisa, é importante que você leia e compreenda as seguintes explicações sobre todos os procedimentos propostos nos estudos desse projeto de pesquisa. Esta declaração descreve sobre o objetivo, os procedimentos, os benefícios, desconfortos e riscos dos estudos. Também descreve sobre seus direitos, inclusive o de sair do estudo a qualquer momento que você queira. Nenhuma garantia ou promessa será feita sobre os resultados desse projeto.

Objetivo:

O objetivo principal desse projeto de pesquisa é o de analisar uma série de moléculas que são relacionadas com o surgimento e o desenvolvimento da perda de peso (caquexia) em pessoas que apresentam doenças sistêmicas crônicas, como ocorre na doença renal crônica, doença cardíaca ou no câncer. Essas moléculas podem estar presentes no tumor/lesão cancerizável da boca, no sangue, no músculo esquelético e no tecido adiposo dos indivíduos com essas doenças. Portanto, a identificação e a quantificação dessas moléculas nesses tecidos biológicos pode nos ajudar a entender melhor sobre a perda de peso involuntária que frequentemente ocorre associada a essas doenças.

Procedimentos:

Uma série de informações gerais será requisitada a você. Exames clínicos serão realizados para avaliar sua condição clínica, seu estado nutricional e seu desempenho físico. Será realizada a coleta de uma pequena quantidade de sangue para a realização de um hemograma completo. Logo após, essa amostra de sangue será também utilizada para investigação das moléculas que estamos investigando nesse projeto. As amostras de tumor/lesão cancerizável, do tecido adiposo e do tumor serão coletadas quando você realizar o tratamento definitivo da lesão da boca, que ocorrerá por procedimento de cirurgia.

Justificativa:

Se observarmos diferenças significativas na expressão (produção) dessas moléculas que estamos investigando nos tecidos biológicos (tumor, sangue, tecido muscular e tecido

adiposo) entre os indivíduos que apresentaram perda de peso e os que apresentaram perda de peso poderemos criar estratégias para melhorar o tratamento e a qualidade de vida de muitos indivíduos com doenças crônicas que sofrem perda de peso devido à caquexia.

Benefícios:

Além da relevância científica do estudo e sua originalidade, os indivíduos que consentirem em participar desse estudo poderão beneficiar outros indivíduos que também estão sendo acometidos por essas e outras doenças metabólicas e inflamatórias crônicas sistêmicas, que tem em comum a ocorrência de perda de peso durante o desenvolvimento da doença.

Desconfortos e riscos:

Com relação à doação de sangue, haverá um mínimo desconforto para você devido ao uso de agulha. Contudo, o procedimento não apresentara nenhum risco adicional a você uma vez que será realizada com todo o aparato necessário para garantir os critérios de biossegurança necessários. Esse exame será feito por um enfermeiro ou biomédico experientes que fazem parte do projeto de pesquisa. A coleta de um fragmento do tumor, do tecido adiposo e do tecido muscular esquelético também não causará desconfortos ou riscos adicionais uma vez que esses tecidos serão coletados com o tratamento cirúrgico definitivo da doença, que ocorre com o indivíduo já anestesiado e sedado. No que se refere à coleta de tumor (biópsia), esse procedimento ocorrerá no mesmo momento cirúrgico em que ocorrerá a coleta e amostra desse tecido para a realização do diagnóstico microscópico da lesão. Esse procedimento é essencial para a definição diagnóstico da lesão que você apresenta. Esse procedimento de biópsia ocorrerá sob assepsia e anestesia local. Os riscos envolvidos em ambas as coletas são mínimos uma vez que todo o material utilizado para coleta é estéril e descartável.

Danos:

Não haverá ocorrência de danos físicos ou morais a você apos a realização dos procedimentos previstos nesse projeto de pesquisa.

Metodologia/procedimentos alternativos disponíveis:

Após a coleta, o sangue será enviado para análise laboratorial que irá medir a expressão de várias moléculas relacionadas com a perda de peso (caquexia). Toda a avaliação clínica e laboratorial (coleta de sangue) ocorrerá apenas uma única vez, no momento de seu atendimento na clínica odontológica. Os tecidos tumoral/lesão cancerizável da boca, musculo e tecido adiposo serão coletados no momento de sua cirurgia de tratamento definitivo da doença. Esses fragmentos serão colocados em meio fixador para conservar esses tecidos em ultrabaixa temperatura. Todos os materiais biológicos coletados de você serão devidamente armazenados até a realização dos procedimentos da pesquisa.

Confidencialidade das informações:

Todos os indivíduos terão o direito de terem sua identificação assim como, todas as informações de sua ficha clínica devidamente preservadas e mantidas em completo sigilo.

Compensação/indenização:

Embora não haja critérios estabelecidos para este fim, todos os seus direitos serão considerados. Não haverá necessidade de você comparecer em outro local para a coleta do material biológico, pois ela ocorrerá na mesma clínica odontológica para atendimento de pacientes com doenças da boca (Clínica de Estomatologia da Unimontes), onde você foi encaminhado para obter diagnóstico e tratamento de sua doença na boca, via Serviço Único

de Saúde (SUS). Dessa forma, não estão previstos danos a você com a realização desse projeto de pesquisa. No entanto, caso eu tenha qualquer despesa decorrente da participação na pesquisa, haverá ressarcimento na forma seguinte: mediante depósito em conta-corrente. De igual maneira, caso ocorra algum dano decorrente da minha participação no estudo, serei devidamente indenizado, conforme determina a lei.

Outras informações pertinentes:

Os testes clínicos e laboratoriais a serem realizados, assim como outros exames complementares, são completamente gratuitos, sendo cobertos, quando necessário, cobertos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e pelos órgãos de financiamento à pesquisa científica.

Consentimento:

Li e entendi todas as informações acima. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas pelo entrevistador, de forma clara. Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, indicando meu consentimento para participar nesta pesquisa, até que eu decida o contrário. Confirmando ainda que recebi uma cópia assinada deste consentimento.

_____	_____	____/____/____
Nome do Participante	Assinatura do Participante	Data
_____	_____	____/____/____
Nome da Testemunha	Assinatura da Testemunha	Data
<u>Dr. Alfredo M. B. De Paula</u>	_____	____/____/____
Coordenador da Pesquisa	Assinatura do Coordenador	Data

ENDEREÇO DO PESQUISADOR:

Hospital Universitário Clemente de Faria.

Av. Cula Mangabeira, 562 - Santo Expedito - Montes Claros – Minas Gerais. CEP: 39401-001.

TELEFONES: (38) 88366554; (38) 32248380; (38) 32248372

e-mail: ambpatologi@gmail.com

Apêndice B – Termo de consentimento livre e esclarecido para a doação de amostras biológicas (células e tecidos) para um biobanco público e de sua utilização em pesquisas moleculares.

Termo de consentimento livre e esclarecido para a doação de amostras biológicas (células e tecidos) para um biobanco público e de sua utilização em pesquisas moleculares.

Esclarecimentos:

Este é um convite para a doação de material biológico (células e tecidos) proveniente de seu corpo. Esse material biológico será coletado de você ao final de seus exames clínicos, após a aplicação de todos os testes e questionários.

Sua participação é voluntária, o que significa que você pode aceitar ou não doar tecidos e células e, que você aceite em doar, você poderá mudar de ideia e desistir de participar do projeto a qualquer momento, retirando seu consentimento, sem que isso lhe traga nenhum prejuízo ou penalidade. Garantiremos sempre que todas as informações de obtidas de você serão mantidas de forma sigilosa. Seu nome não será identificado em nossos estudos em nenhum momento. Todos os seus dados de pesquisa serão informatizados e as cópias físicas serão mantidas em local seguro no Laboratório de Pesquisa em Saúde no Hospital Universitário Clemente de Farias (HUCF), na Universidade Estadual de Montes Claros (Unimontes). Os resultados obtidos a partir da investigação de suas amostras biológicas serão expostos de forma a não ser possível identificar você ou qualquer outro participante da pesquisa.

Nós estamos convidando você para doar parte do seu:

- () sangue periférico
- () tecido muscular
- () tecido adiposo
- () tumor ou lesão cancerizável da mucosa bucal

Seu sangue doado será destinado para realização de um exame de diagnóstico de rotina (hemograma completo). A parte excedente desse sangue será utilizada para criar um biobanco (banco de tecidos e células) que serão destinadas para a realização de pesquisas moleculares, sem fins lucrativos. Caso você decida aceitar doar suas células/tecidos é importante lhe esclarecer que a coleta do material haverá um mínimo desconforto para você devido ao uso de agulha para a coleta de sangue. Contudo, o procedimento não apresentara nenhum risco adicional uma vez que será realizada com todo o aparato necessário para garantir os critérios de biossegurança necessários. Esse exame será feito por um enfermeiro ou biomédico experientes que fazem parte do projeto de pesquisa.

No caso da doação de tecido muscular e adiposo, isso somente ocorrerá se você estiver sendo submetido a algum procedimento cirúrgico maior, no qual ocorre inevitavelmente a excisão (corte) de tecidos muscular e adiposo para se ter acesso à região específica da lesão que está sendo operada. Durante a cirurgia, haverá a remoção de um pequeno fragmento de tecido muscular e adiposo, de no máximo 1 (um) centímetro de diâmetro, que não lhe trará nenhum desconforto ou prejuízo da forma e da função do seu corpo. A coleta desse tecido será feita pelo próprio médico cirurgião que está operando você no momento de sua cirurgia. Não

haverá, portanto, a necessidade do profissional cirurgião de realizar novas cirurgias para realizar essa coleta. Não haverá desconforto pra você durante a coleta dos tecidos uma vez que você já vai se encontrar devidamente anestesiado para a realização de sua cirurgia principal.

No caso da doação de um fragmento do tumor ou da lesão cancerizável da mucosa bucal, durante a sua cirurgia para remoção dessa lesão haverá a remoção de um pequeno fragmento desse tumor, de no máximo 1 (um) centímetro de diâmetro. A coleta desse tecido será feita pelo próprio médico cirurgião que está operando você no momento de sua cirurgia. Não haverá, portanto, a necessidade do profissional cirurgião realizar novas cirurgias para realizar essa coleta. Não haverá desconforto pra você durante a coleta dos tecidos uma vez que você já vai se encontrar devidamente anestesiado para a realização de sua cirurgia principal. Ainda, esse fragmento que será retirado de seu tumor vai ser coletado somente após o cirurgião que lhe operou retirar cirurgicamente todo o tumor de onde ele está localizado em seu corpo.

No caso da doação da lesão cancerizável e do tumor de boca, isso ocorrerá quando você for submetido ao procedimento de biópsia da lesão da boca com motivo de diagnóstico da doença. Durante esses procedimentos cirúrgicos ocorrerá a excisão de pequeno fragmento da lesão, de no máximo 1 (um) centímetro de diâmetro. A coleta desse tecido será feita pelo próprio cirurgião-dentista ou pelo médico cirurgião de cabeça e pescoço que estará operando você. Não haverá a necessidade de novas intervenções cirúrgicas para realizar essa coleta. Não haverá desconforto pra você durante a coleta uma vez que você já vai se encontrar devidamente anestesiado para a realização de sua cirurgia para fins de diagnóstico ou de tratamento.

A coleta dos materiais biológicos doados obedece a documentos legais do Conselho Nacional de Saúde-Brasil. O biobanco onde será arquivado o seu material doado está sob a responsabilidade jurídica da Unimontes e encontra-se localizado no HUCF/Unimontes.

Você terá direito ao acesso, a qualquer momento, aos resultados obtidos a partir da utilização do seu material biológico. Para isso, você deverá entrar em contato com os coordenadores do biobanco ou outros membros de sua equipe através do endereço ou telefone de contato que estão no final desse documento, informando o código de cadastro de doação de amostras biológicas que você recebeu no ato da doação.

O seu número de cadastro é: _____.

Estou de acordo com minha participação nos projetos de pesquisa “ *Análise da expressão plasmática de myomiRNAs em indivíduos controles, com lesões cancerizáveis da mucosa bucal e com Carcinoma de células escamosas de boca, não-caquéticos e caquéticos*” através da doação de material biológico proveniente de meu exame clínico. Fui devidamente esclarecido(a) quanto aos objetivos do projeto de pesquisa e da doação de material biológico para um biobanco de amostras biológicas criopreservadas. Fui esclarecido(a) quanto aos procedimentos aos quais serei submetido e dos possíveis riscos que possam advir de tal participação. Foram a mim garantidos(as) esclarecimentos que posso vir a solicitar durante o decorrer da pesquisa e o direito de desistir da minha participação a qualquer momento, sendo que minha desistência não implicará em qualquer prejuízo à minha pessoa ou minha família. A minha participação não implicará em custos ou prejuízos adicionais, sejam eles caráter econômico, social, psicológico ou moral. Finalmente, autorizo a publicação dos dados moleculares obtidas a partir das minhas amostras biológicas desde que

me garantam o anonimato e o sigilo dos dados referentes à minha identificação.

Com relação à utilização e reutilização do seu material biológico (células/tecidos) para a realização de pesquisas científicas moleculares pelos pesquisadores vinculados ao Biobanco da UNIMONTES (BMBNMG), eu afirmo que:

() SIM. Eu autorizo a utilização e a reutilização do meu material biológico (sangue) nas pesquisas epidemiológicas e moleculares coordenadas pelos pesquisadores vinculados ao Biobanco da UNIMONTES (BMBNMG). Ainda, eu NÃO preciso ser consultado(a) quanto a reutilização do meu material biológico em futuras pesquisas moleculares pelos pesquisadores vinculados nesse projeto de pesquisa, desde que a nova pesquisa seja aprovada por um Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos.

() NÃO. Eu não autorizo a utilização e a reutilização do meu material biológico (sangue) nas pesquisas epidemiológicas e moleculares coordenadas pelos pesquisadores vinculados ao Biobanco da UNIMONTES (BMBNMG). Assim, eu notifico que meu material biológico NÃO poderá ser utilizado para atividades de pesquisas e deverá ser devidamente DESCARTADO (especificar forma de descarte):_____.

Em caso de óbito ou alguma outra condição que me incapacite a dar o consentimento para utilização e/ou reutilização de minhas amostras biológicas e os dados obtidos a partir de suas análises em outros estudos em saúde, autorizo: _____ (especificar nome da pessoa) a consentir quanto à utilização/reutilização de meu material biológico armazenado.

Nome do Doador Participante	Assinatura do Doador Participante	___/___/___ Data
Nome Responsável Técnico pela Coleta do Material Biológico	Responsável Técnico pela Coleta do Material Biológico	___/___/___ Data
<u>Dr. Alfredo M. B. De Paula</u> Coordenador da Pesquisa	Assinatura do Coordenador	___/___/___ Data

Você ficará com uma cópia deste Termo de Doação de Células e Tecidos e toda a dúvida que você tiver a respeito desta pesquisa, você poderá entrar em contato diretamente com um dos membros do biobanco através do endereço ou telefone apresentado acima.

Biobanco de Materiais Biológicos do Norte de Minas Gerais (BMBNMG)

Laboratório de Pesquisa em Saúde - Hospital Universitário Clemente Faria – Unimontes. Av. Cula Mangabeira, 562 - Bairro Santo Expedito.

Montes Claros, Minas Gerais

CEP: 39401-001

Telefone: (38) 3224-8327

Home-page: www.ppgcs.unimontes.br

Se ainda houver alguma dúvida sobre as questões éticas que envolvem essa doação de amostras biológicas, sugerimos que você entre em contato com o Comitê de Ética em

Pesquisa da Unimontes (CEP-Unimontes) ou com o próprio Coordenador dessa pesquisa, através dos contatos abaixo registrados:

Comitê de Ética em Pesquisa - Unimontes

Campus Universitário Professor Darcy Ribeiro. Bairro Vila Mauricéia.

Montes Claros, Minas Gerais.

Caixa Postal 126

CEP 39401-089

Fone: (38) 3229-8000

Home-page: www.unimontes.br

Endereço Profissional do Coordenador da Pesquisa:

Hospital Universitário Clemente de Faria.

Av. Cula Mangabeira, 562 - Santo Expedito - Montes Claros – Minas Gerais.


CEP: 39401-001.

Telefones: (38) 88366554; (38) 32248380; (38) 32248372

e-mail: ambpatologi@gmail.com

ANEXOS

Anexo A – Aprovação no comitê de ética

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS - UNIMONTES	
---	---

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE DA EXPRESSÃO PLASMÁTICA DE MyomiRNAs EM INDIVÍDUOS CONTROLES, COM LESÕES CANCERIZÁVEIS DA MUCOSA BUCAL E COM CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE BOCA, NÃO-CAQUÉTICOS E CAQUÉTICOS.

Pesquisador: Alfredo Maurício Batista de Paula

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);

Versão: 2

CAAE: 09006719.1.0000.5146

Instituição Proponente: Universidade Estadual de Montes Claros - UNIMONTES

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.217.306



 Informe o E-mail

 Informe a Senha

[Esqueceu a senha?](#)

Você está em: Público > Confirmar Aprovação pelo CAAE ou Parecer

CONFIRMAR APROVAÇÃO PELO CAAE OU PARECER

Informe o número do CAAE ou do Parecer:

Número do CAAE:

Número do Parecer:

Esta consulta retorna somente pareceres aprovados. Caso não apresente nenhum resultado, o número do parecer informado não é válido ou não corresponde a um parecer aprovado.

DETALHAMENTO

Título do Projeto de Pesquisa:

Número do CAAE:

Número do Parecer:

Quem Assinou o Parecer:

Pesquisador Responsável:

Data Início do Cronograma:

Data Fim do Cronograma:

Contato Público:

Anexo B - Formulário de coleta de dados

1



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
NÚCLEO DE PESQUISAS EPIDEMIOLÓGICAS E MOLECULARES CATRUMANO

**PROJETO CRC/HNSCC/POTENTIALLY MALIGNANT ORAL LESIONS**

Responsável pela coleta dos dados _____ / ____ / ____

Paciente: _____	RG _____
Data de Nascimento: _____	Sexo () F () M
Endereço: _____	
Nome da mãe: _____	CSUS: _____
Telefone: _____	Matrícula/Prontuário: _____
Local da coleta dos dados: () Clínica de Estomatologia/Unimontes () HDG	

Lesão: () HNSCC () Outro tipo de câncer _____	() Lesão cancerizável _____
Local da lesão _____	Data do diagnóstico _____
TNM: T _____ N _____ M _____	Estadiamento: () I () II () III () IV
Comorbidades () Não () Sim Quais? _____	
Doenças progressas () Não () Sim Quais? _____	
Uso de Medicamentos () Não () Sim Quais? _____	
Uso de Sonda () não () sim, tempo: _____	Traqueostomia () Não () Sim, tempo: _____

Dados sobre TABAGISMO	Dados Sobre ETILISMO
Paciente tabagista. () sim () não () ex-fumante	Paciente Etilista () Sim () não () ex-etilista

Dados Antropométricos:
Peso usual (kg) _____ Peso atual (kg): _____ Altura (m): _____
Força de Preensão Manual do Braço mais Forte: (kgf): _____ () Direito () Esquerdo
Circunferência Central do Braço mais Forte (cm): _____
Prega Cutânea Tricipital Braço mais Forte (mm) _____
Perímetro da Panturrilha (cm) _____
Porcentagem Massa Gorda _____ Porcentagem massa muscular _____

Dados Clínicos:
Auto-relato da perda de peso nos últimos três (3) meses: () não () sim
Quanto de peso aproximadamente perdeu aproximadamente: _____ (kg)
Ocorrência de anorexia nos últimos três (3) meses: () não () sim
Ocorrência de disfagia nos últimos três (3) meses: () não () sim
Ocorrência de Fadiga nos últimos três (3) meses: () não () sim
Ocorrência de Dor: () não () sim (0 a 10) _____ Local: _____

Desempenho Físico de Karnofsky:
() 100% - paciente normal, sem queixas, sem sinais de doença
() 90% - paciente capaz de atividade normal, poucos sinais ou sintomas de doença
() 80% - paciente atividade normal com alguma dificuldade, alguns sinais e sintomas
() 70% - paciente capaz de cuidar de si próprio, incapaz de atividade normal ou trabalho
() 60% - paciente necessidade de alguma ajuda, capaz de cuidar da maioria das necessidades próprias
() 50% - paciente frequentemente necessita de ajuda, necessita de atenção médica frequente
() 40% - paciente incapaz, necessita de cuidado especial e ajuda
() 30% - paciente gravemente incapaz, admissão hospitalar indicada mas sem risco de morte
() 20% - paciente muito doente, necessidade de admissão imediata e medidas de suporte ou tratamento
() 10% - paciente moribundo, rápida progressão para doença fatal
() 0% - morte.

Desempenho Físico Escala ECOG:
() 0 - paciente assintomático, completamente ativo. Capaz de realizar sem restrições todas as atividades físicas que ocorriam antes da doença.
() 1 - paciente sintomático, com restrições para a realização de atividades físicas extenuantes, porém capazes de realizar trabalhos de natureza leve.
() 2 - paciente sintomático, em atendimento ambulatorial, capaz de realizar todo auto-cuidado, mas incapaz de realizar qualquer tipo de trabalho. Acima de 50% de horas diárias de vigília.
() 3 - paciente sintomático, com capacidade limitada de auto-cuidado, confinado à cama ou cadeira por mais de 50% das horas de vigília.
() 4 - paciente sintomático, completamente incapaz de realizar qualquer autocuidado. Totalmente confinado à cama ou cadeira.
() 5 - morte

Assinatura: _____ / ____ / ____

ATENÇÃO! Percepção clínica da severidade do quadro caquético

(normal / assintomático) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (caquexia evidente / terminal)

DESEMPENHO FÍSICO

	NÃO	POUCO	MODERADO	MUITO
1. Você notou alguma diminuição específica das atividades físicas (ou seja, no trabalho, em casa, no lazer etc.) que você realiza normalmente durante o dia?				
2. Você tem qualquer dificuldade quando faz grandes esforços, por exemplo, carregar uma bolsa de compras pesada ou uma mala?				
3. Você notou alguma perda de força de preensão manual?				
4. Você teve que se esforçar mais para subir escadas?				
5. Você se sentiu cansado depois de caminhar aproximadamente meio quilômetro?				

Tempo para executar o TESTE DE MARCHA (seg): _____

ANOREXIA (ANO) - (SIMPLIFIED NUTRITION ASSESSMENT QUESTIONNAIRE (SNAQ))

1. Meu apetite está:	a) Muito Ruim b) Ruim c) Moderado d) Bom e) Muito bom
2. Quando eu como:	a) Sinto-me satisfeito após comer poucas garfadas/colheradas b) Sinto-me satisfeito após comer aproximadamente 1/3 da refeição c) Sinto-me satisfeito após comer mais da metade da refeição d) Sinto-me satisfeito após comer a maior parte da refeição e) Dificilmente sinto-me satisfeito
3. O sabor da comida parece:	a) Muito Ruim b) Ruim c) Moderado d) Bom e) Muito bom
4. Normalmente eu como:	a) Menos de uma refeição por dia b) Uma refeição por dia c) Duas refeições por dia d) Três refeições por dia e) Mais de três refeições por dia

EXAMES LABORATORIAIS - INFLAMAÇÃO – COMPROMETIMENTO METABÓLICO - IMUNOSSUPRESSÃO

PCR:	IL6:
Albumina:	Lactato:
Pré-Albumina:	Triglicerídeos:
Hemoglobina:	Ureia:
Leucócitos totais:	HOMA index:
ROX:	Teste Int. Glicose:

Assinatura: _____ / /

QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA (EORTC QLQ-C30) - (VERSÃO 3.0)				
Questão: Durante a última semana:	Não	Pouco	Moderado	Muito
1. Você tem que ficar numa cama ou na cadeira durante o dia?	1	2	3	4
2. Você precisa de ajuda para se alimentar, se vestir, se lavar ou usar o banheiro?	1	2	3	4
3. Tem sido difícil fazer as atividades diárias?	1	2	3	4
4. Tem sido difícil ter atividades de divertimento e lazer?	1	2	3	4
5. Você teve falta de ar?	1	2	3	4
6. Você tem dor?	1	2	3	4
7. Você precisou repousar?	1	2	3	4
8. Você tem tido problemas para dormir?	1	2	3	4
9. Você tem se sentido fraco/a?	1	2	3	4
10. Você tem se sentido enjoado/a?	1	2	3	4
11. Você tem vomitado?	1	2	3	4
12. Você tem tido prisão de ventre?	1	2	3	4
13. Você tem tido diarreia?	1	2	3	4
14. A dor interferiu em suas atividades?	1	2	3	4
15. Você tem tido dificuldade para se concentrar em coisas, como ler jornal ou ver televisão?	1	2	3	4
16. Você se sentiu nervoso/a?	1	2	3	4
17. Você esteve preocupado/a?	1	2	3	4
18. Você se sentiu irritado/a facilmente?	1	2	3	4
19. Você se sentiu deprimido/a?	1	2	3	4
20. Você tem tido dificuldade para se lembrar das coisas?	1	2	3	4
21. A sua condição física ou o tratamento médico tem interferido em sua vida familiar?	1	2	3	4
22. A sua condição física ou o tratamento médico tem interferido em suas atividades sociais?	1	2	3	4
23. A sua condição física ou o tratamento médico tem lhe trazido dificuldades financeiras?	1	2	3	4
Durante a última semana:	EXCELENTE	BOA	RUIM	MUITO RUIM
24. Como você classificaria a sua saúde em geral durante a última semana?				
25. Como você classificaria a sua qualidade de vida em geral durante a última semana?				

DADOS DAS AMOSTRAS BIOLÓGICAS COLHIDAS:

- Sangue- Tubo EDTA
 Sangue - Tubo GEL
 Tecido Muscular
 Tecido Adiposo Branco
 Tecido Adiposo Marrom
 Lesão Cancerizável
 Tumor

PENDÊNCIAS:

Assinatura: _____ / / _____

Anexo C – Comprovante de submissão do artigo para a revista Nutrition and Cancer

Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

Dear Alfredo de Paula,

Thank you for your submission.

Submission ID	227154123
Manuscript Title	Older age, malnutritional status, poor physical performance status, and high C-reactive protein/albumin ratio is associated with cancer-related cachexia in individuals with Head and neck squamous cell carcinoma
Journal	Nutrition and Cancer

You can check the progress of your submission, and make any requested revisions, on the [Author Portal](#).

Thank you for submitting your work to our journal.

If you have any queries, please get in touch with HNUC-peerreview@journals.tandf.co.uk.

Kind Regards,
Nutrition and Cancer Editorial Office