



**Universidade do Estado do Rio de Janeiro**

Centro Biomédico

Instituto de Nutrição

Nathalia Farache Tostes

**Avaliação da composição corporal e do estado nutricional antes e após o tratamento quimioterápico e sua associação com a toxicidade em pacientes pediátricos com linfoma: um estudo retrospectivo**

Rio de Janeiro

2023

Nathalia Farache Tostes

**Avaliação da composição corporal e do estado nutricional antes e após o tratamento quimioterápico e sua associação com a toxicidade em pacientes pediátricos com linfoma: um estudo retrospectivo**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Alimentação, Nutrição e Saúde, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Renata Brum Martucci

Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Danúbia da Cunha Antunes Saraiva

Rio de Janeiro

2023

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
UERJ / REDE SIRIUS / BIBLIOTECA CEH/A

T716 Tostes, Nathalia Farache  
Avaliação da composição corporal e do estado nutricional antes e após o tratamento quimioterápico e sua associação com a toxicidade em pacientes pediátricos com linfoma: um estudo retrospectivo / Nathalia Farache Tostes. – 2023.  
59 f.  
  
Orientadora: Renata Brum Martucci.  
Coorientadora: Danúbia da Cunha Antunes Saraiva.  
Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Nutrição.  
  
1. Nutrição – Teses. 2. Quimioterapia – Teses. 3. Câncer – Teses. 4. Composição corporal – Teses. I. Martucci, Renata Brum. II. Saraiva, Danúbia da Cunha Antunes. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Nutrição. IV. Título.

br

CDU 612.3

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

---

Assinatura

---

Data

Nathalia Farache Tostes

**Avaliação da composição corporal e do estado nutricional antes e após o tratamento quimioterápico e sua associação com a toxicidade em pacientes pediátricos com linfoma: um estudo retrospectivo**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Alimentação, Nutrição e Saúde, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 29 de novembro de 2023.

Banca Examinadora:

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup>. Renata Brum Martucci (Orientadora)  
Instituto de Nutrição – UERJ

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup>. Márcia Regina Simas Torres Klein  
Instituto de Nutrição – UERJ

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup>. Wanélia Vieira Afonso  
Instituto Nacional do Câncer

Rio de Janeiro

2023

## DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Claudia e Ricardo, porque sem eles eu não teria a oportunidade de estar aqui, e ao meu marido, Thiago, que esteve do meu lado todo o tempo, e sem ele eu não teria conseguido finalizar.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais, que foram minha base para chegar até onde cheguei. Obrigada por terem me apoiado em todos os caminhos que eu decidi traçar e por todo o amor que vocês me deram. Amo vocês.

Agradeço ao meu marido, Thiago, que sempre me ajudou, permitindo que eu conseguisse manter as atividades do mestrado. Além de sempre me dar força para não desistir. Obrigada, te amo.

Agradeço aos meus amigos e familiares que sempre foram capazes de compreender minhas ausências e estiveram sempre na torcida por mim.

Agradeço a minha orientadora Renata Brum e a minha co-orientadora Danúbia Saraiva, que me guiaram por todo esse caminho, me ajudaram a ultrapassar todos os obstáculos. Nossa parceria foi muito especial. Incluo nesse agradecimento a Beatriz e a Isabella que me ajudaram na coleta de dados e na busca bibliográfica.

Ao INCA e a equipe do serviço de Nutrição e Dietética do HCI por terem me acolhido e me recebido muito bem todos os fins de semana que fui coletar dados. Tenho um carinho muito grande pela instituição.

## RESUMO

TOSTES, Nathalia Farache. *Avaliação da composição corporal e do estado nutricional antes e após o tratamento quimioterápico e sua associação com a toxicidade em pacientes pediátricos com linfoma diagnosticados e tratados no Instituto Nacional de Câncer: um estudo retrospectivo*. 59 f. 2023. Dissertação (Mestrado em Alimentação, Nutrição e Saúde) – Instituto de Nutrição, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023.

As neoplasias hematológicas são prevalentes na população pediátrica. Na faixa etária pediátrica, os linfomas correspondem a 14% de todos os cânceres. O estado nutricional, baseado em peso e estatura, bem como a superfície corporal utilizada para o cálculo da quimioterapia, não refletem a composição corporal dos indivíduos, levando a alterações na distribuição da droga e, conseqüentemente, maiores toxicidades. Assim, esse estudo visa avaliar a composição corporal e o estado nutricional antes e após o tratamento de crianças e adolescentes com linfoma e sua associação com a toxicidade do tratamento quimioterápico. Foi realizado uma coorte retrospectiva com pacientes de 6 a 18 anos, diagnosticados com linfoma. Os dados relativos a doença, tratamento, estado nutricional e toxicidades foram retirados dos prontuários. As tomografias computadorizadas (TC) de antes e após a quimioterapia foram avaliadas para os parâmetros de composição corporal (área do músculo esquelético, tecido adiposo subcutâneo, visceral e intramuscular, e radiodensidade muscular). Foi avaliado estatisticamente a correlação dos parâmetros de composição corporal com os de estado nutricional, foram comparados os valores de composição corporal de antes e após a quimioterapia, e foram feitas as associações de tais parâmetros com as toxicidades hematológicas (anemia, leucopenia, linfocitopenia, plaquetopenia e neutropenia febril) e não hematológicas (diarréia, náuseas, vômitos, constipação, mucosite, infecções respiratórias e não respiratórias e febre). Foram incluídos no estudo 52 pacientes com idade média de 13,20 anos, sendo 50,00% de cada sexo. Foi observado que os pacientes iniciaram o tratamento em sua maioria na classificação de eutrofia de índice de massa corporal (IMC) (53,80%) e sem sarcopenia (82,50%), e que apresentaram um aumento de todos os parâmetros de composição corporal, exceto da radiodensidade muscular (HU), que reduziu significativamente (40,71HU para 35,43HU, p-valor < 0,001), evidenciando uma redução da qualidade muscular na quimioterapia. Foi encontrada correlação do IMC com a musculatura e com a gordura corporal ao mesmo tempo (0,718; p-valor < 0,001 e 0,912; p-valor < 0,001, respectivamente). Além disso, a maioria dos pacientes com tecido adiposo subcutâneo (TAS) e tecido adiposo visceral (TAV) acima da mediana apresentaram plaquetopenia (p-valor = 0,027), e a maioria dos pacientes que não apresentaram neutropenia febril, possuíam TAS abaixo da mediana (p-valor = 0,037) e HU acima da mediana (p-valor = 0,047). O HU antes do tratamento ainda se associou com mucosite (p-valor = 0,002) e infecções não-respiratórias (p-valor = 0,011). A medida de HU após a quimioterapia foi capaz de explicar as alterações dos valores absolutos dos parâmetros hematológicos (hemoglobina, p-valor = 0,004; plaquetas, p-valor = 0,003; neutrófilos, p-valor = 0,032; leucócitos, p-valor = 0,029), exceto de linfócitos, independente do sexo e da faixa etária. Alguns parâmetros de composição corporal, principalmente a qualidade muscular, foram associados ao aparecimento de toxicidades durante a quimioterapia. Além disso, a piora da qualidade muscular foi suficiente para explicar reduções de parâmetros hematológicos.

Palavras Chave: Crianças. Adolescentes. Câncer. Composição corporal. Toxicidade. Músculo esquelético. Adiposidade.

## ABSTRACT

TOSTES, Nathalia Farache. *Evaluation of body composition and nutritional status before and after chemotherapy treatment and its association with toxicity in pediatric patients with lymphoma: a retrospective study*. 59 f. 2023. Dissertação (Mestrado em Alimentação, Nutrição e Saúde) – Instituto de Nutrição, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023.

Hematological malignancies are prevalent in the pediatric population. In the pediatric age group, lymphomas account for 14% of all cancers. The nutritional status, based on weight and height, as well as the body surface used to calculate chemotherapy, do not reflect the body composition of individuals, leading to changes in the distribution of the drug and, consequently, greater toxicities. Thus, this study aims to evaluate body composition and nutritional status before and after treatment of children and adolescents with lymphoma and their association with the toxicity of chemotherapy treatment. A retrospective cohort was carried out with patients aged 6 to 18 years, diagnosed with lymphoma. Data relating to disease, treatment, nutritional status and toxicities were taken from medical records. Computed tomography (CT) scans before and after chemotherapy were evaluated for body composition parameters (skeletal muscle area, subcutaneous, visceral and intramuscular adipose tissue, and muscle radiodensity). The correlation of body composition parameters with nutritional status parameters was statistically evaluated, body composition values before and after chemotherapy were compared, and associations were made between such parameters and hematological toxicities (anemia, leukopenia, lymphocytopenia, thrombocytopenia and febrile neutropenia) and non-hematological (diarrhea, nausea, emesis, constipation, mucositis, respiratory and non-respiratory infections and fever). 52 patients with a mean age of 13.20 years were included in the study, 50.00% of each sex. It was observed that the majority of patients started treatment with a body mass index (BMI) classification of eutrophy (53.80%) and without sarcopenia (82.50%), and that they showed an increase in all composition parameters. body, except for muscle radiodensity (HU), which was significantly reduced (40.71HU to 35.43HU, p-value < 0.001), showing a reduction in muscle quality during chemotherapy. A correlation was found between BMI and muscle and body fat at the same time (0.718; p-value < 0.001 and 0.912; p-value < 0.001, respectively). Furthermore, most patients with subcutaneous adipose tissue (SAT) and visceral adipose tissue (VAT) above the median had thrombocytopenia (p-value = 0.027), and the majority of patients who did not present febrile neutropenia had BAC below the median. (p-value = 0.037) and HU above the median (p-value = 0.047). HU before treatment was also associated with mucositis (p-value = 0.002) and non-respiratory infections (p-value = 0.011). The measurement of HU after chemotherapy was able to explain the changes in the absolute values of hematological parameters (hemoglobin, p-value = 0.004; platelets, p-value = 0.003; neutrophils, p-value = 0.032; leukocytes, p-value = 0.029), except for lymphocytes, regardless of sex and age group. Some body composition parameters, mainly muscle quality, have been associated with the appearance of toxicities during chemotherapy. Furthermore, the worsening of muscle quality was sufficient to explain reductions in hematological parameters.

Keywords: Children. Adolescents. Cancer. Body composition. Toxicity. Skeletal muscle. Adiposity.

## LISTA DE SIGLAS

AMB	Área Muscular do Braço
AME	Área do Músculo Esquelético
AMP	Área do Músculo Psoas
BIA	Bioimpedância elétrica
CB	Circunferência de Braço
CMB	Circunferência Muscular de Braço
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTI	Centro de Terapia Intensiva
DCT	Dobra Cutânea Tricipital
DEXA	Absorciometria de Raio-X de Dupla Energia
DME	Densidade do Músculo Esquelético
EuroNet-PHL	European Network for Paediatric Hodgkin Lymphoma
FPP	Força de Preensão Palmar
HU	Hounsfield
IMC	Índice de Massa Corporal
IMC/I	Índice Antropométrico de Índice de Massa Corporal por Idade
IMP	Índice de Músculo Psoas
INCA	Instituto Nacional de Câncer
LH	Linfoma de Hodgkin
LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda
LNH	Linfoma Não-Hodgkin
LNH DGCB	Linfoma Não-Hodgkin Difuso de Grandes Células B
ME	Músculo Esquelético
MG	Massa Gorda
MLG	Massa Livre de Gordura
MM	Massa Magra
MMA	Massa Magra Apendicular
MME	Massa Muscular Esquelética
OMS	Organização Mundial de Saúde
RNM	Ressonância Magnética
SNC	Sistema Nervoso Central

TAIM	Tecido Adiposo Intramuscular
TAS	Tecido Adiposo Subcutâneo
TAV	Tecido Adiposo Visceral
TC	Tomografia Computadorizada

## LISTA DE FIGURAS, QUADROS E TABELAS

Quadro 1 - Resumo dos fatores considerados para classificação em graus de toxicidade.....	29
Figura 1 - Fluxograma de seleção dos prontuários para avaliação.....	31
Tabela 1 - Características gerais da população do estudo .....	33
Tabela 2 - Frequência das classificações de estado nutricional e sarcopenia.....	34
Tabela 3 - Média e desvio padrão dos valores de estado nutricional e composição corporal antes da quimioterapia .....	36
Tabela 4 - Média e desvio padrão dos valores de estado nutricional e composição corporal após a quimioterapia .....	37
Tabela 5 - Comparação dos valores de estado nutricional e composição corporal antes e após a quimioterapia .....	39
Tabela 6 - Correlação entre os valores de estado nutricional e de composição corporal antes da quimioterapia .....	42
Tabela 7 - Associação das toxicidades hematológicas e não hematológicas com parâmetros musculares de composição corporal antes da quimioterapia.....	42
Tabela 8 - Associação das toxicidades hematológicas e não hematológicas com parâmetros de gordura corporal antes da quimioterapia .....	43
Tabela 9 - Associação dos graus de toxicidade hematológica com os parâmetros musculares de composição corporal antes da quimioterapia.....	44
Tabela 10 - Associação dos graus de toxicidade hematológica com os parâmetros de gordura corporal antes da quimioterapia.....	45
Tabela 11 - Regressão linear entre o HU pré e pós-quimioterapia e os menores valores das variáveis hematológicas.....	46

## SUMÁRIO

	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	11
1	<b>REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	14
1.1	<b>Linfomas em Pediatria.....</b>	14
1.2	<b>Avaliação de Composição Corporal.....</b>	17
1.3	<b>Toxicidade do tratamento quimioterápico e a influência da composição corporal.....</b>	22
2	<b>JUSTIFICATIVA.....</b>	25
3	<b>OBJETIVOS.....</b>	26
3.1	<b>Objetivo Geral.....</b>	26
3.2	<b>Objetivos Específicos.....</b>	26
4	<b>METODOLOGIA.....</b>	27
4.1	<b>População e desenho de estudo.....</b>	27
4.2	<b>Coleta de dados.....</b>	27
4.3	<b>Análise estatística.....</b>	30
5	<b>RESULTADOS.....</b>	31
6	<b>DISCUSSÃO.....</b>	47
	<b>CONCLUSÕES.....</b>	52
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	53

## INTRODUÇÃO

As neoplasias hematológicas são prevalentes na população pediátrica, sendo o câncer a segunda causa de morte entre adolescentes no Brasil. Segundo estimativa do Instituto Nacional de Câncer (INCA) para o Triênio 2023-2025 (2023), são esperados 7.930 casos novos de câncer infantojuvenil no Brasil (134,81 por milhão de crianças e adolescentes), sendo 4.230 casos no sexo masculino (140,50 por milhão) e 3.700 no sexo feminino (128,87 por milhão).

Na faixa etária pediátrica, os linfomas correspondem a 14% de todos os cânceres. Eles ocupam o terceiro lugar em incidência na faixa etária de 0 a 14 anos (16,87 por milhão), e o segundo na faixa etária de 15 a 19 anos (25,46 por milhão), com predomínio do sexo masculino em todas as idades. O tipo de linfoma não-Hodgkin (LNH) apresenta uma taxa de mortalidade maior que os linfomas de Hodgkin (LH) (2,70 por milhão e 0,56 por milhão, respectivamente), em ambos os sexos. Para os dois tipos de linfoma, as taxas de mortalidade são maiores no sexo masculino do que no feminino, e na faixa etária de 15 a 19 anos. Esses valores correspondem às medianas dos estados brasileiros, segundo o INCA (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2019).

É bem descrito na literatura o papel do estado nutricional no desfecho dos tratamentos em pacientes pediátricos oncológicos (DIAKATOU; VASSILAKOU, 2020; IJIMA et al., 2022; JOFFE et al., 2018; YILMAZ et al., 2020). Porém, o estado nutricional, baseado em peso e estatura, não reflete o conteúdo de massa muscular e de tecido adiposo dos indivíduos (JOFFE et al., 2019; MARRIOTT et al., 2018; WADHWA et al., 2022), bem como o cálculo da quimioterapia, que leva em consideração a superfície corporal, calculada a partir desses parâmetros. Isso leva a uma desproporção na distribuição da droga entre indivíduos com o mesmo Índice de Massa Corporal (IMC) e diferentes compartimentos corporais (PRADO et al., 2008, 2009).

A depleção severa de músculo esquelético tem sido fortemente associada a complicações relacionadas ao tratamento, como infecções e toxicidade, e a sobrevida em indivíduos com mais de 18 anos (CAAN et al., 2018; PRADO et al., 2008, 2009; YIP et al., 2015). Alguns estudos também descrevem desfechos negativos associados a perda de massa muscular em pacientes pediátricos com câncer, como progressão de doença, tolerância ao tratamento e infecções (JOFFE et al., 2019; KAWAKUBO et al., 2019; ORGEL et al., 2014; SUZUKI et al., 2018).

Mais recentemente, os estudos vem observando o papel da composição corporal na toxicidade do tratamento quimioterápico, principalmente a baixa densidade do músculo esquelético, que é caracterizada pela infiltração de gordura (mioesteatose) (ROMANO et al., 2022; WADHWA et al., 2022). Segundo Wadhwa et al. (2022), a baixa densidade muscular ao diagnóstico está associada ao desenvolvimento de toxicidades hematológicas grau 4.

Diversos fatores afetam negativamente quantidade e a qualidade do músculo esquelético, dentre eles, as doenças crônicas, em especial o câncer, tem um papel fundamental. O ambiente inflamatório característico da doença, a terapia com corticóides, a inatividade prolongada e uma nutrição inadequada são alguns dos causadores da perda muscular nesse quadro. E esse déficit na massa muscular parece persistir após o tratamento (MARRIOTT et al., 2018; ORSSO et al., 2019; WEBER; LEONARD; ZEMEL, 2014). Além disso, a quimioterapia leva a alterações na composição corporal como aumento de conteúdo adiposo e redução de músculo esquelético (IJPMA et al., 2021; JOFFE et al., 2021).

O termo sarcopenia, usado para descrever a redução de massa muscular esquelética, piora de qualidade do músculo esquelético (baixa radiodensidade) e perda de funcionalidade, foi usado inicialmente para a população idosa. Porém, a sarcopenia também ocorre em adultos e existem outras causas para o seu desenvolvimento, que não apenas o envelhecimento, como processos inflamatórios, malignidades, inatividade física ou ingestão inadequada de energia e/ou proteína (CRUZ-JENTOFT et al., 2019; RITZ; LURZ; BERGER, 2022). Em crianças e adolescentes, os estudos de avaliação de composição corporal e sarcopenia ainda são muito recentes e não há consenso sobre o uso e o diagnóstico de sarcopenia para essa faixa etária, existindo ainda poucos estudos que determinam pontos de corte, fazendo associação com desfechos em oncologia pediátrica. (RITZ et al., 2021a, 2021b; ROMANO et al., 2022; SUZUKI et al., 2018). Alguns autores consideram sarcopenia em pediatria a redução de massa muscular comparada com o quartil ou z-score (RITZ et al., 2021a, 2021b; ROMANO et al., 2022; SUZUKI et al., 2018), outros como uma modificação/redução de massa muscular ao longo do tempo (JOFFE et al., 2021; KAWAKUBO et al., 2019; ROMANO et al., 2022).

Dentre os métodos de avaliação de composição corporal, a Tomografia Computadorizada (TC) tem sido utilizada para avaliação de tecido adiposo e massa muscular esquelética ou área muscular do psoas, bem como da qualidade muscular (LURZ et al., 2020; MOOK-KANAMORI et al., 2009; ORSSO et al., 2019), sendo considerada padrão ouro em crianças desde que tal análise seja realizada oportunamente, ou seja, em um ambiente hospitalar em que os pacientes precisem ser submetidos a tal exposição para controle da doença (SIMONI; GUGLIELMI; GÓMEZ, 2020).

Assim, esse estudo visa avaliar a composição corporal e o estado nutricional antes e após o tratamento de crianças e adolescentes com linfoma, diagnosticados entre 2017 e 2021, e sua associação com a toxicidade do tratamento quimioterápico.

# 1 REFERENCIAL TEÓRICO

## 1.1 Linfomas em Pediatria

O câncer pediátrico, que representa a segunda causa de morte em crianças e adolescentes no Brasil, difere do câncer em adultos por diversos aspectos como: local primário, origem histológica, comportamento clínico, além de ser mais raro. Segundo o INCA (2019), a mediana em percentual de neoplasias foi de 2% na população de 0 a 14 anos e 3% na população de 0 a 19 anos. A tendência dos tumores infantis é de crescimento mais acelerado e com elevado potencial invasivo quando comparado ao de adultos, porém respondem melhor a quimioterapia. Ainda segundo o INCA (2019), as leucemias são o tipo de câncer mais frequentes em pediatria, seguido por tumores do sistema nervoso central (SNC) na faixa etária de 0 a 14 anos. Os linfomas ocupam a terceira posição em frequência nos grupos de 0 a 14 anos e 0 a 19 anos (13,7% e 13,6%, respectivamente), no Brasil. Esse padrão reflete o de países desenvolvidos, porém, em países em desenvolvimento, os linfomas são o segundo tipo de câncer mais incidente, ficando atrás apenas das leucemias (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2019).

Os linfomas são um grupo heterogêneo de doenças malignas que se originam no tecido linfóide e representam 14% de todas as neoplasias em crianças e adolescentes. Se dividem em linfoma de Hodgkin (LH) e linfoma Não-Hodgkin (LNH). A taxa de incidência dos linfomas é maior no sexo masculino e aumenta com o aumento da faixa etária: na faixa etária de 5 a 9 anos, 22,13 por milhão no sexo masculino e 8,87 por milhão no sexo feminino; na faixa etária de 10 a 14 anos, 23,35 por milhão no sexo masculino e 15,31 por milhão no sexo feminino; na faixa etária de 15 a 19 anos, 28,10 por milhão no sexo masculino e 20,56 por milhão no sexo feminino. É raro o diagnóstico em crianças menores de 5 anos (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2019).

O LH é um dos poucos cânceres que acometem tanto crianças e adolescentes quanto adultos (FREED; KELLY, 2010), porém em pediatria é mais comum em adolescentes e raro em crianças com menos de 5 anos (MCCARTEN et al., 2019). Sua etiologia tem sido associada, dentre outros fatores, a contaminação pelo vírus Epstein-Barr (EBV). Além disso, alguns trabalhos tem encontrado associação do LH com algumas doenças autoimunes como citopenias autoimunes (trombocitopenia e anemia hemolítica) e doenças reumatológicas (Lupus eritematoso sistêmico e artrite reumatóide) (JERÓNIMO et al., 2015; KRISTINSSON et al.,

2009; LANDGREN et al., 2006). É uma doença que afeta o sistema linfático e se diferencia do LNH pelo tipo de linfócito envolvido. Na biópsia que diagnostica o LH se observam células atípicas maiores chamadas célula Hodgkin Reed-Sternberg, que possuem dois núcleos (ST. JUDE CHILDREN'S RESEARCH HOSPITAL, 2019).

A taxa de cura do LH é muito elevada, principalmente do tipo clássico, que é o mais comum, porém o tratamento vem acompanhado de efeitos adversos tardios, incluindo um risco aumentado para neoplasias secundárias, cardiotoxicidade, toxicidade pulmonar e disfunção endócrina, podendo causar infertilidade no futuro (FREED; KELLY, 2010; SCHELLONG et al., 2014; VAN NIMWEGEN et al., 2017). O desafio das estratégias de tratamento do LH é melhorar os desfechos do tratamento, minimizando as complicações e evitando sobrecarga de tratamento ou tratamento insuficiente. Para isso, os pacientes com LH são estratificados em graus de risco, e exames de imagem, como o PET-TC (Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons), são realizados entre os ciclos de quimioterapia, o que permite avaliar a resposta e modificar o tratamento visando maximizar a eficácia e minimizar os efeitos tardios (FREED; KELLY, 2010; HASENCLEVER, 2002; MAUZ-KÖRHOLZ et al., 2022). O correto estadiamento da doença, que é realizado através de exames de imagem, também é imprescindível, sendo necessários tratamentos mais agressivos nos estágios mais avançados. Simplificadamente, o estágio I envolve apenas um grupo de nódulos em apenas uma localização, o estágio II envolve duas regiões de nódulos no mesmo lado do diafragma, o estágio III inclui nódulos dos dois lados do diafragma, e o estágio IV envolve órgãos sólidos (MCCARTEN et al., 2019).

Mauz-Körholz et al. (2022) destacaram que o protocolo de tratamento definido pelo *European Network for Paediatric Hodgkin Lymphoma* (EuroNet-PHL), que utiliza a estratificação de risco, propõe uma quimioterapia de indução para os pacientes de baixo risco, seguido de dois ou quatro ciclos de consolidação nos riscos intermediários e avançados. Porém nesse ciclo de consolidação é utilizada a medicação procarbazina, que aumenta o risco de infertilidade em pacientes do sexo masculino e de insuficiência ovariana prematura em pacientes do sexo feminino. Os autores do estudo avaliam que a troca da procarbazina pela dacarbazina em pacientes com graus intermediários e avançados da doença é eficaz, reduzindo a toxicidade gonadal e mantendo a sobrevida livre de doença em valores comparáveis com a medicação anterior.

Apesar da terapia eficaz do LH, alguns pacientes não alcançam a remissão ou apresentam recaídas após a resposta inicial ao tratamento. Nesses casos, é realizada a quimioterapia de resgate em altas doses e o transplante autólogo de células-tronco. Porém, o prognóstico para

esse grupo não é favorável, uma vez que as taxas de sobrevida global e a sobrevida livre de doença permanecem baixas, necessitando de mais estudos para expandir as opções terapêuticas (FREED; KELLY, 2010).

O LNH ocorre quando precursores linfóides imaturos que perderam a capacidade de se diferenciar passam a se proliferar de forma maligna e desordenada. Eles possuem alto grau de malignidade. São classificados segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) em dois grupos principais: os de células B e os de células T, sendo os derivados de células B os mais comuns na infância. Dentre eles, o linfoma de Burkitt e o linfoma não-hodgkin difuso de grandes células B (LNH DGCB). Sua etiologia é desconhecida, no entanto alguns fatores como imunossupressão primária ou adquirida e infecção viral, principalmente pelo EBV, tem se mostrado fatores de risco importantes (CUNHA, 2009; DEFFENBACHER et al., 2012; SOUZA, 2012).

O LNH na população pediátrica, diferente do adulto, tem apresentação extranodal, geralmente com uma massa abdominal, mediastinal, linfadenomegalias, ou acometendo medula óssea, SNC e pele. Geralmente se apresenta de forma agressiva ou com uma massa de rápido crescimento. O linfoma de Burkitt se apresenta frequentemente como doença abdominal, porém na África equatorial, onde sua etiologia é majoritariamente por infecção por EBV, cerca de 60% tem apresentação mandibular. No LNH DGCB, a linfadenomegalia é mais comum, podendo associar-se a hepatoesplenomegalia (CUNHA, 2009; MCCARTEN et al., 2019; WEITZMAN; SURYANARAYAN; WEINSTEIN, 2002).

Também é necessário o estadiamento desses tumores, que ocorrem, de forma simplificada, da seguinte forma: estágio I inclui apenas um sítio nodal ou extranodal, mas exclui tórax e abdômen; o estágio II envolve um único sítio tumoral extranodal com envolvimento regional, duas ou mais áreas com nódulos do mesmo lado do diafragma, dois tumores extranodais com ou sem envolvimento regional, do mesmo lado do diafragma, ou um tumor gastrointestinal ressecável, com ou sem nódulos mesentéricos; o estágio III inclui dois tumores extranodais em lados opostos do diafragma, duas ou mais áreas com nódulos acima ou abaixo do diafragma, tumores intratorácicos primários, envolvendo mediastino, pleura, timo, doença intra-abdominal, tumores paraesinhais ou epidurais; o estágio IV inclui doença em medula óssea ou SNC (Sistema Nervoso Central), com ou sem envolvimento em outros sítios (MCCARTEN et al., 2019).

Os LNH tem um prognóstico muito bom devido a sua elevada sensibilidade a quimioterapia. Além disso, alguns fatores tem colaborado para melhorar o prognóstico ao longo de muitos anos, como o reconhecimento da doença como sistêmica, os avanços na utilização da

poliquimioterapia, a prevenção de acometimento do SNC (com quimioterapia intratecal ou metotrexato sistêmico) e tratamento de suporte, dentre eles o cuidado nutricional. Os protocolos de tratamento dos diversos grupos de estudo de LNH de células B levam em consideração a classificação do paciente quanto ao grupo de risco de recaída, assim como no LH. A quimioterapia ocorre de forma intensiva e em um período de tempo relativamente curto, visando alcançar a máxima morte celular no período e evitar as recaídas, que normalmente ocorrem no primeiro ano do diagnóstico (CUNHA, 2009; PATTE et al., 2007; SPREAFICO et al., 2016).

Dessa forma, a quimioterapia intensiva e com múltiplos agentes se apresenta como fator de risco para toxicidades agudas como mucosite, infecções, mielossupressão e hospitalização prolongada, além dos efeitos tardios, como também ocorre nos LH, como toxicidade gonadal e cardíaca e neoplasia secundária (CAIRO et al., 2002; CUNHA, 2009; PATTE et al., 2001). Segundo Rahiman et al. (2022), em um estudo retrospectivo realizado com 191 crianças com LNH na Índia, além do estadiamento IV, da Lactato desidrogenase (LDH) elevada (acima de 2.000 UI), da síndrome de lise tumoral e da medula óssea acometida, os baixos níveis de albumina foram preditores de mortalidade relacionada ao tratamento.

Apesar do bom prognóstico e de ser uma das neoplasias com maior potencial de cura, aproximadamente 30% dos pacientes apresentam recaída ou não alcançam a primeira remissão. Alguns fatores afetam o prognóstico da doença, dentre eles: idade acima de 15 anos, estágio avançado da doença, elevado níveis de LDH e envolvimento de SNC e medula óssea. A recaída ou não remissão significa um prognóstico ruim, devido a intensa quimioterapia que recebem no primeiro tratamento (CUNHA, 2009; FERRY, 2006; SOUZA, 2012).

## **1.2 Avaliação de Composição Corporal**

Na prática clínica, a avaliação nutricional do paciente pediátrico oncológico normalmente é realizada através dos índices antropométricos, que utilizam peso corporal, comprimento/estatura, permitindo o cálculo do índice de massa corporal para idade (IMC/I) para classificar os pacientes nas curvas de crescimento da OMS. No entanto, essas medidas não refletem a composição corporal dos indivíduos por não diferenciar tecido muscular de tecido adiposo. Nos cenários de desnutrição do paciente pediátrico oncológico, pode ocorrer uma alteração de composição corporal com depleção muscular e maior acúmulo de gordura, que não necessariamente reflete no IMC (BUĞDAYCI; EKER, 2023; RITZ; LURZ; BERGER, 2022;

ROMANO et al., 2022; WADHWA et al., 2022). Além disso, o IMC pode ser influenciado por fatores externos, como balanço hídrico, medicações e peso tumoral, nos casos de tumores sólidos e algumas neoplasias hematológicas, o que torna essa medida imprecisa para avaliação de composição corporal (JOFFE et al., 2021; ORGEL et al., 2018; WADHWA et al., 2022).

Para melhor estimar a massa muscular esquelética, além do IMC, é utilizada a antropometria através de medidas como circunferência de braço (CB), dobra cutânea tricipital (DCT), circunferência e área muscular do braço (CMB e AMB, respectivamente), essas últimas calculadas a partir de equações que utilizam as duas primeiras medidas mencionadas (RITZ; LURZ; BERGER, 2022). Alguns estudos mostram boas correlações de CB e DCT com massa livre de gordura (MLG) e massa gorda (MG), estimadas através de DEXA (absorciometria de raio-x de dupla energia) e BIA (Bioimpedância elétrica), em pacientes pediátricos oncológicos (BEHLING et al., 2020; WEBBER et al., 2013). Tostes et al. (2021) encontraram correlação entre CMB e força de prensão palmar (FPP), evidenciando que pode ser uma medida que reflete o conteúdo muscular.

Outras técnicas vem sendo utilizadas para avaliação de composição corporal em crianças e adolescentes. Dentre elas, a análise através de BIA. Nesse método, uma corrente elétrica passa pelo corpo do paciente para determinar a impedância elétrica ( $Z$ ), que é composta pela resistência ( $R$ ) e reactância ( $X_c$ ). A primeira reflete a água corporal total, e a segunda a massa celular corporal. A partir disso, é possível estimar MLG e a MG, dentre outros parâmetros (WALTER-KROKER et al., 2011). É um método de baixo custo, seguro e de fácil utilização, porém é influenciada por muitos fatores: consumo de alimentos e bebidas, atividade física de moderada a intensa, estado de hidratação, tempo de repouso e condições médicas que influenciem o balanço hidroeletrolítico, dentre outros (RITZ; LURZ; BERGER, 2022; WALTER-KROKER et al., 2011).

Grande parte dos estudos com crianças e adolescentes utiliza DEXA para avaliação de composição corporal (RITZ; LURZ; BERGER, 2022; SIMONI; GUGLIELMI; GÓMEZ, 2020). O DEXA utiliza equações e modelos anatômicos que se baseiam na relação entre os graus de atenuação dos dois feixes de raio X de energias diferentes para estimar o volume de tecido adiposo subcutâneo e visceral (TAS e TAV, respectivamente) (SIMONI; GUGLIELMI; GÓMEZ, 2020). Existem ainda equações que estimam a massa muscular esquelética (MME) usando a massa magra apendicular (MMA) em adultos e adolescentes, que se apresentem, no mínimo, no estágio de Tanner 5. No entanto, tais equações não são aplicáveis a adolescentes e crianças mais novos (RITZ; LURZ; BERGER, 2022).

A técnica por DEXA é confiável e fácil de usar. Suas principais limitações são: considerar uma hidratação constante dos tecidos moles magros, o que gera um viés na análise de pacientes que podem estar com o conteúdo de água alterado devido a neoplasia, ao tratamento e as medicações; não conseguir determinar o conteúdo de gordura em órgãos sólidos, como músculo; e subestima a MLG, não sendo adequado para obesos. Outra questão relacionada ao uso do DEXA em crianças é a exposição à radiação ionizante, que apesar de ser considerada baixa, se torna uma preocupação considerando que mais de uma avaliação é necessária ao longo do tempo (RITZ; LURZ; BERGER, 2022; SIMONI; GUGLIELMI; GÓMEZ, 2020).

Em um estudo com 91 crianças de 0 a 17 anos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) em tratamento, Rayar et al. (2013) usaram DEXA para avaliar a massa magra dos quatro membros (MMA), considerando que a MME desses compartimentos representa quase três quartos da MME em todo o corpo (HEYMSFIELD et al., 1990), e compararam com medidas de indivíduos saudáveis pareados por idade e sexo. Foi utilizada a fórmula para estimativa de MME a partir da massa magra apendicular (MMA). As medidas de MMA utilizadas foram no mínimo 2, uma ao diagnóstico e outra após 1 ano. Alguns pacientes apresentavam também dados de MMA com 6 meses após o diagnóstico. Os autores observaram que os pacientes iniciavam tratamento com uma MME menor do que o esperado comparada a população saudável, e apresentavam redução da mesma após 6 meses do início do tratamento, que corresponde ao período da terapia de indução, em que há administração de altas doses de glicocorticóides. Em um ano após o diagnóstico, a MME apresentava uma recuperação parcial, mesmo sem nenhuma intervenção específica, provavelmente por nesse período, o tratamento ser menos agressivo e predominantemente ambulatorial, permitindo ao paciente a possibilidade de praticar atividade física e de melhor padrão alimentar.

Outro método para avaliação de composição corporal é o ultrassom. Apesar de não ser ainda considerado uma ferramenta validada para composição corporal, tem a capacidade de determinar através de medidas diretas de espessura, o TAV, o TAS e o músculo esquelético, apresentando boas correlações com medidas pelos métodos de TC e Ressonância Magnética (RM) (BAZZOCCHI et al., 2016; CABRERA-REGO et al., 2014; TICINESI et al., 2017). Além da espessura da massa muscular, o ultrassom ainda avalia a ecogenicidade muscular (teor de gordura no músculo), o comprimento do fascículo e o ângulo de penação das fibras musculares. Esse último pode ser estudado em condições estáticas e dinâmicas, avaliando o funcionamento da musculatura, além da sua massa (NARICI; FRANCHI; MAGANARIS,

2016). É uma ferramenta não invasiva, precisa, de fácil reprodutibilidade e promissora (BAZZOCCHI et al., 2013; SIMONI; GUGLIELMI; GÓMEZ, 2020).

A TC é considerada método padrão-ouro para a avaliação de composição corporal em crianças (SIMONI; GUGLIELMI; GÓMEZ, 2020). Como a exposição à radiação é grande com uso da TC, as análises devem ocorrer de forma oportuna, ou seja, apenas quando o paciente for submetido ao exame para avaliação de alguma condição de saúde (RITZ; LURZ; BERGER, 2022).

Esse método consiste em cortes axiais do corpo ou da parte do corpo específica submetida a análise, oferecendo uma imagem tridimensional, com alta resolução, de cada estrutura da área selecionada. Para avaliação de composição corporal, geralmente é utilizada a TC da região abdominal, já que a medida da área de músculo esquelético (AME) abdominal (a nível de L3 a L5) tem se correlacionado bem com a massa muscular esquelética (MME) de todo o corpo, em adultos (MOURTZAKIS et al., 2008; RITZ; LURZ; BERGER, 2022; SIMONI; GUGLIELMI; GÓMEZ, 2020). Apesar dessa correlação não ter sido feita para a população pediátrica, os estudos que utilizam TC nessa faixa etária, seguem o mesmo raciocínio e usam os mesmos cortes de adultos (LURZ et al., 2020; NAKAMURA et al., 2021; RITZ et al., 2021a, 2021b; ROMANO et al., 2022; SUZUKI et al., 2018).

Joffe et al. (2021) realizaram um estudo com uma população de 1 a 21 anos com tumores sólidos, com o objetivo de avaliar, através de TC, as alterações de composição corporal durante a primeira fase de tratamento. As TCs foram obtidas no diagnóstico (antes do início do tratamento) e no primeiro acompanhamento (com 6 a 14 semanas após o início do tratamento, dependendo do protocolo). Os autores utilizaram o corte entre a última vértebra torácica (T12) e a primeira vértebra lombar (L1), que estava presente nas TCs de todos os pacientes elegíveis, avaliaram também os cortes da terceira vértebra lombar (L3) dos pacientes quando estavam disponíveis, para efeito de comparação. O estudo observou uma forte correlação entre os compartimentos corporais dos dois cortes de TC: AME, TAS, TAV, e TAIM (tecido adiposo intramuscular).

A determinação dos tecidos é dada a partir das diferenças de atenuação estimadas pela escala de Hounsfield: tecido muscular esquelético (-29HU a +150HU), gordura visceral (-150HU a -50HU), gorduras subcutânea e intramuscular (-190HU a -130HU) (MOURTZAKIS et al., 2008; RITZ; LURZ; BERGER, 2022). Além disso, a TC é capaz de avaliar a presença e a quantidade de tecido adiposo intramuscular (TAIM), que reduz a radiodensidade do músculo esquelético em Hounsfield (HU) e é considerado um marcador de qualidade muscular em adultos (CAO et al., 2019; VAN VUGT et al., 2016).

Atualmente, alguns autores tem utilizado a área muscular do psoas (AMP), ao invés da AME do corte de TC, para avaliação de composição corporal, em adultos (AMINI et al., 2019; BOUTIN et al., 2015) e em crianças (HARBAUGH et al., 2017; KAWAKUBO et al., 2019; SUZUKI et al., 2018). Dessa forma, Lurtz et al. (2020) criaram gráficos de crescimento de AMP específicos por sexo e idade para os cortes de tomografia a nível de vértebra lombar L3-4 e L4-5, e uma calculadora de z-score para AMP, através de uma coorte realizada com crianças saudáveis que sofreram algum trauma e precisaram ser submetidas ao exame tomográfico.

Pelo menos três estudos já foram publicados que avaliaram a AMP através da TC e usaram a calculadora de Z-score para diagnosticar sarcopenia em pacientes pediátricos oncológicos (RITZ et al., 2021a, 2021b; ROMANO et al., 2022). Romano et al. (2022) avaliaram o estado nutricional e a sarcopenia em pacientes pediátricos com diagnóstico de sarcoma ósseo ou de partes moles e o seu impacto clínico. Eles consideraram a alteração da AMP ao longo de 12 meses, mas também definiram graus de sarcopenia a partir do z-score: leve (z-score < -1), moderada (z-score < -2) e severa (z-score < -3). O estudo evidenciou uma redução da AMP ao longo de 1 ano, porém só foi possível observar esse resultado com a redução do z-score, que foi estatisticamente significativa.

Ritz et al. (RITZ et al., 2021a, 2021b) consideraram sarcopenia um z-score menor que -2 em ambos os estudos que realizaram, um com pacientes pediátricos com hepatoblastoma e outro com neuroblastoma. Os dois artigos avaliaram a sarcopenia e desfechos negativos evidenciando que pacientes que tinham sarcopenia ao diagnóstico, apresentavam um risco maior de recidiva em crianças com hepatoblastoma, e menor tempo de sobrevida após cirurgia de neuroblastoma.

Joffe et al. (2021) avaliaram a mudança na composição corporal de pacientes pediátricos com tumores sólidos durante a primeira fase de tratamento. Eles demonstraram uma redução de AME após a primeira fase do tratamento em todos os grupos, porém apenas os indivíduos cujas TC eram a nível de vértebra torácica, apresentaram também uma tendência ao aumento de TAV.

Nakamura et al. (2021) também avaliaram a alteração de composição corporal ao longo de um tempo em crianças com neuroblastoma de alto risco, porém seu diferencial foi a realização de diversas medidas ao longo do tempo, sendo possível observar que a redução do índice do músculo psoas (IMP) (índice calculado a partir da relação entre a área do psoas e a superfície corporal) ocorria apenas nas fases iniciais da quimioterapia, e que indivíduos mais jovens e do sexo masculino tinham mais chance de recuperar esse IMP.

Poucos autores estudaram a relação da radiodensidade do músculo esquelético (HU) com a doença ou o tratamento. Wadhwa et al. (2022) conseguiram observar uma associação entre HU baixa e toxicidades hematológicas em crianças com linfoma ou rhabdomyosarcoma.

### **1.3 Toxicidade do tratamento quimioterápico e a influência da composição corporal**

Toxicidade ou efeito adverso é qualquer evento, sinal, sintoma ou doença, desfavorável e não intencional, relacionado ao uso de um tratamento médico ou procedimento, como a quimioterapia. Pode se manifestar através de alguma alteração laboratorial, com ou sem sintoma associado (NATIONAL CANCER INSTITUTE. CANCER THERAPY EVALUATION PROGRAM CTEP., 2017).

A toxicidade é classificada quanto a sua severidade em graus de 1 a 5, segundo o CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) versão 5.0 (2017). O grau 1 é considerado leve, sem manifestação de sintomas ou sintomas leves, sem necessidade de intervenção, o grau 2 é moderado e é indicada uma intervenção mínima, local e não invasiva, o grau 3 é considerado severo, porém sem ameaça a vida e é indicada internação ou a sua prolongação, o grau 4 já apresenta uma ameaça a vida do paciente e é necessária intervenção imediata, e o grau 5 é o óbito relacionado a toxicidade.

Em um estudo realizado na Indonésia que avaliou a toxicidade de crianças em tratamento quimioterápico sob a perspectiva dos pais através de um questionário de sintomas, foi identificado uma prevalência de 83% de infecções, náuseas e inapetência, 73% de vômitos, 53% de diarreia e 45% de constipação (GUNAWAN et al., 2014). Um outro estudo realizado com pacientes pediátricos oncológicos no Kenya, avaliou a toxicidade associada a quimioterapia e identificou que 93% dos pacientes apresentaram episódios eméticos, 88% evoluíram com anemia, 86% tiveram hiporexia e perda de peso e 72% evoluíram com leucopenia (OPANGA et al., 2019).

Dentre as toxicidades gastrointestinais, as mais comuns são a mucosite, náuseas e vômitos, diarreia e constipação. A mucosite consiste de uma inflamação da mucosa oral e que pode se estender a todo o trato gastrointestinal, se manifestando como esofagite, gastrite, enterite e colite. É responsável por causar dor e impede a nutrição adequada, além de ser um foco de infecção em pacientes imunocomprometidos, nos casos de ulceração. Os vômitos e a diarreia podem levar a perdas, prejudicando a nutrição adequada dos pacientes (LIVSHITS; RAO; SMITH, 2014).

As toxicidades hematológicas se devem a supressão transitória da medula, que a maioria dos agentes quimioterápicos são capazes de causar, e é o evento que tem maior potencial de complicação e de suspensão da quimioterapia, sendo a neutropenia (redução na contagem de neutrófilos) uma das complicações limitantes de dose de quimioterapia devido ao aumento do risco de infecções severas (LIVSHITS; RAO; SMITH, 2014).

Portanto, é muito comum pacientes com câncer em tratamento quimioterápico apresentarem efeitos adversos, sendo os mais comuns sintomas gastrointestinais e toxicidade hematológica (FERRO et al., 2023; PEARCE et al., 2017). Além de afetarem a qualidade de vida do paciente durante o tratamento, as toxicidades, dependendo do grau, podem ser responsáveis pelo atraso ou suspensão da quimioterapia (BUKOWINSKI et al., 2015; GUNAWAN et al., 2014; LIVSHITS; RAO; SMITH, 2014; RUSSO et al., 2014).

Os efeitos adversos ocorrem, principalmente, porque são utilizados apenas os parâmetros de peso e estatura para cálculo de superfície corporal e determinação da dosagem de quimioterapia. Dessa forma, a proporção de músculo esquelético e de gordura corporal é ignorada e estudos atuais vem mostrando associação da massa muscular reduzida e da gordura corporal aumentada, bem como da infiltração de gordura no músculo (TAIM) com sobrevida e toxicidade durante o tratamento em adultos (PRADO et al., 2008, 2007, 2009) e em pediatria (ROMANO et al., 2022; SUZUKI et al., 2018; WADHWA et al., 2022).

Em pacientes com estado nutricional adequado, segundo os parâmetros de peso e estatura, que apresentem massa muscular deficiente e gordura corporal aumentada, ocorre uma desproporção no volume de distribuição da droga no organismo, visto que a mesma se distribui predominantemente no tecido magro (PRADO et al., 2008, 2007, 2009). Dessa forma, indivíduos com a mesma superfície corporal e quantidades diferentes de ME, apresentarão concentrações e volumes de distribuição diferentes de drogas quimioterápicos citotóxicos, e consequentemente, graus de toxicidade diferentes.

Segundo Prado et al. (2009), a toxicidade decorrente da quimioterapia é fortemente e inversamente relacionada a muscularidade. Portanto, a composição corporal é um determinante importante da toxicidade relacionada a quimioterapia (PRADO et al., 2008).

Romano et al. (2022) avaliaram a associação entre a presença de sarcopenia e o número de hospitalizações por neutropenia febril em 1 ano em pacientes pediátricos com sarcoma ósseo e de tecidos moles. A sarcopenia foi definida pelos autores através do cálculo de Z-score da AMP e foram determinados três graus de gravidade: leve, Z-score da AMP  $< -1$ ; moderada, Z-score da AMP  $< -2$ ; e severa, Z-score da AMP  $< -3$ . Dos pacientes que apresentaram neutropenia febril e necessitaram de internação, três eram não tinham sarcopenia e cinco tinham sarcopenia

moderada. Eles não identificaram diferença significativa do número de eventos de neutropenia febril que necessitaram de internação entre os pacientes “sem sarcopenia” e “com sarcopenia”, independente do grau de severidade. Porém, os autores justificam que o tratamento de sarcomas ósseos e de tecidos moles não tem um potencial mieloablativo como outros protocolos de quimioterapia, portanto são observados menos episódios infecciosos.

Suzuki et al. (2018) avaliaram como a sarcopenia afeta clinicamente o paciente pediátrico com leucemia linfoblástica aguda durante a fase de indução do tratamento quimioterápico. O diagnóstico de sarcopenia foi definido ao calcular o IPM (Índice de Perda Muscular) através da razão entre AMP após o tratamento e antes do tratamento, e foram considerados com sarcopenia os pacientes com valores menores que o quartil mais baixo de IPM. Eles observaram que pacientes que tiveram eventos adversos de grau III ou mais durante a terapia de indução foram significativamente mais propensos a ter sarcopenia, bem como observaram que a sarcopenia foi um fator prognóstico independente para infecção fúngica invasiva.

Wadhwa et al. (2022) avaliaram a associação entre composição corporal e toxicidade relacionada a quimioterapia em crianças com linfoma e rhabdomyosarcoma. Os autores observaram que os pacientes que apresentavam HU mais alto ao diagnóstico tinham menos chances de apresentar toxicidades grau 4 ou toxicidades hematológicas mais altas na análise de regressão multivariada. Isso mostra que não apenas a quantidade de músculo esquelético é determinante para a toxicidade, mas a qualidade muscular, representada pela radiodensidade, é fundamental e deve ser levada em consideração.

## 2 JUSTIFICATIVA

O estado nutricional baseado em peso corporal e estatura não reflete a composição corporal e o cálculo da quimioterapia se baseia no cálculo da superfície corporal, que somente leva em consideração os mesmos parâmetros de peso e estatura. Além disso, os estudos tem mostrado desfechos negativos e baixa tolerância ao tratamento em pacientes pediátricos com câncer que apresentem perda de massa muscular e redução da radiodensidade do músculo esquelético.

Sendo assim, é de extrema importância a avaliação de composição corporal que avalie a quantidade de músculo e gordura corporal, bem como a qualidade do músculo esquelético para avaliação de toxicidade de tratamento.

Considerando que a TC é um método de avaliação que é capaz de avaliar a radiodensidade muscular, através da avaliação de gordura intramuscular, e que é considerada padrão ouro, em um cenário em que a criança ou o adolescente precise se submeter ao exame para avaliação e controle da doença, foi o método escolhido para avaliação de composição corporal nesse estudo.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Avaliar a associação da composição corporal e estado nutricional antes e após o tratamento com a toxicidade da quimioterapia em crianças e adolescentes com linfoma.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Descrever o estado muscular e de tecido adiposo das crianças e adolescentes com linfoma, matriculados e tratados no INCA, no momento do diagnóstico e após o tratamento;
- Correlacionar o estado nutricional e a composição corporal das crianças e adolescentes com linfoma matriculados e tratados no INCA;
- Avaliar a associação da composição corporal com as toxicidades hematológicas e não hematológicas.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 População e desenho de estudo

Foi realizado um estudo observacional, de coorte retrospectiva com pacientes pediátricos diagnosticados com linfoma, que iniciaram matrícula no INCA, no período de 2017 a 2021.

Foram incluídos crianças e adolescentes entre 6 e 18 anos, com diagnóstico de linfoma, que fizeram tratamento no INCA entre 2017 e 2021, que tinham TCs de abdômen ou PET-TCs anteriores e posteriores ao tratamento. Foram excluídos pacientes em cuidados paliativos.

A seleção ocorreu mediante a realização prévia de TC de abdômen ou de PET-TC. Os pacientes que possuíam TC ou PET de até um mês do início do tratamento foram previamente selecionados aplicando-se os critérios de exclusão. Foram considerados os pacientes com TCs de até quatro meses do final do tratamento.

### 4.2 Coleta de dados

Os prontuários dos pacientes selecionados foram avaliados e foram coletados os dados relativos ao diagnóstico, estadiamento, e tratamento, como data do início e do final do tratamento, protocolo de quimioterapia, número de ciclos, além dos dados de sintomas e exames laboratoriais do período e dos dados de estado nutricional (peso e estatura). Foi realizado o cálculo do IMC através da razão do peso em kg pela estatura em m<sup>2</sup>.

Para o diagnóstico de estado nutricional foi utilizado o software WHO AnthroPlus (versão 3.2.2, Janeiro 2011) para cálculo do Z-score dos índices antropométricos de IMC/I e Estatura para Idade (E/I). Esses foram classificados por meio das curvas da OMS e do Consenso de Nutrição Oncológica do INCA. O IMC/I foi classificado em: magreza acentuada (z-score < -3), magreza (z-score  $\geq$  -3 e < -2), risco nutricional (z-score  $\geq$  -2 e < -1), eutrofia (z-score  $\geq$  -1 e < +1), sobrepeso (z-score  $\geq$  +1 e < +2), obesidade (z-score  $\geq$  +2 e < +3) e obesidade grave (z-score  $\geq$  +3). A E/I foi classificada em: muito baixa estatura para idade (z-score < -3), baixa estatura para idade (z-score  $\geq$  -3 e < -2) e estatura adequada para idade (z-score  $\geq$  -2). (DE ONIS

et al., 2007; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ DE ALENCAR GOMES DA SILVA, 2014; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2007).

Em relação a TC, as massas musculares (músculos psoas, sacroileolombar, quadrado lombar, transverso abdominal, oblíquo interno e externo e reto abdominal) e adiposa (gorduras subcutânea, visceral e intramuscular) foram avaliadas pelas imagens localizadas ao nível da terceira vértebra lombar (L3). O músculo psoas foi avaliado isoladamente a nível da vértebra lombar L4 e foram somadas as áreas dos dois lados para se obter a AMP (LURZ et al., 2020). O software Slice-O-Matic, versão 5.0, (TOMOVISION, Montreal, Quebec, Canadá) foi utilizado para análise das imagens e cálculo das áreas correspondentes de acordo com os valores de atenuação de cada tecido estimada pela escala de Hounsfield: -29HU a +150HU para tecido muscular esquelético e psoas (AME e AMP), -190HU a -130HU para gordura subcutânea e intramuscular (TAS e TAIM) e -150HU a -50HU para gordura visceral (TAV) (MOURTZAKIS et al., 2008). Foram consideradas as AME, AMP, TAS, TAV, TAIM. A área muscular foi normalizada pela estatura ( $m^2$ ) e relatada como índice de massa muscular esquelética (IMME). A atenuação muscular também foi avaliada por meio do cálculo do valor médio da radiodensidade do músculo esquelético (HU). As TCs que geraram dúvida na hora da análise, foram revistas por outro avaliador treinado.

Além disso, foi utilizada a calculadora de z-score do AMP (LURZ et al., 2020) para cálculo do z-score. Os pacientes foram divididos em sarcopenia e não sarcopenia, sendo considerada sarcopenia quando o z-score era abaixo de -2 (RITZ et al., 2021a, 2021b).

Foi realizada a mediana de todos os parâmetros de composição corporal e os pacientes foram alocados em dois grupos: maior ( $>$ ) ou menor ( $<$ ) que a mediana em cada um. Essa divisão é a que foi utilizada para os testes de associação com as toxicidades.

Na análise de toxicidade, as mesmas foram divididas em “não-hematológicas”, que correspondem aos sintomas como diarreia, náuseas, vômitos, constipação, mucosite, infecções respiratórias e não respiratórias e febre, e em “hematológicas”. As toxicidades não hematológicas foram coletadas em prontuário, nas evoluções médica, de enfermagem ou de nutrição, no período da quimioterapia. As mesmas foram consideradas variáveis dicotômicas (sim e não). Os parâmetros hematológicos foram avaliados a partir de exames laboratoriais no período da quimioterapia, sendo eles: hemoglobina, plaqueta, neutrófilo, leucócito e linfócito, e também incluíram neutropenia febril, quando havia relato de febre associado ou internação hospitalar. Eles foram classificados em graus de toxicidade, considerando o menor valor do período do tratamento, de acordo com os critérios do Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0 (CTCAE v5.0) (NATIONAL CANCER INSTITUTE. CANCER

THERAPY EVALUATION PROGRAM CTEP., 2017). As variáveis de toxicidade hematológica foram tratadas como variáveis dicotômicas (sim e não) e sua classificação em graus, como variáveis numéricas. As classificações em graus estão resumidas no Quadro 1. Para a classificação de grau 4 de hemoglobina e plaqueta, foram consideradas internações em Centro de Terapia Intensiva (CTI).

Quadro 1- Resumo dos fatores considerados para classificação em graus de toxicidade

	GRAU 1	GRAU 2	GRAU 3	GRAU 4	GRAU 5
HEMOGLOBINA	11,50 – 10,00 g/dL	<10,00 – 8,00 g/dL	<8,0 g/dL; Indicada transfusão	Consequências que ameaçam a vida; Indicada intervenção urgente	Morte
PLAQUETAS	-	Achados laboratoriais sem sangramento	Achados laboratoriais com sangramento	Consequências que ameaçam a vida; Indicada intervenção urgente	Morte
LINFOPENIA	<900 - 800/mm <sup>3</sup>	<800 - 500/mm <sup>3</sup>	<500 - 200/mm <sup>3</sup>	<200/mm <sup>3</sup> ;	-
LEUCOPENIA	<4000 - 3000/mm <sup>3</sup>	<3000 - 2000/mm <sup>3</sup> ;	<2000 - 1000/mm <sup>3</sup> ;	<1000/mm <sup>3</sup> ;	-
NEUTROPENIA	<1600 - 1500/mm <sup>3</sup>	<1500 - 1000/mm <sup>3</sup>	<1000 - 500/mm <sup>3</sup>	<500/mm <sup>3</sup>	-

Fonte: adaptado de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP

### 4.3 Análise estatística

Foi realizado inicialmente o teste Kolmogorov-Smirnov para determinar se os dados coletados apresentaram ou não distribuição normal. Variáveis contínuas foram expressas em média e desvio padrão (DP) ou mediana e intervalo interquartil, dependendo da distribuição de normalidade, e as variáveis categóricas em valores absolutos e distribuição de frequência percentual.

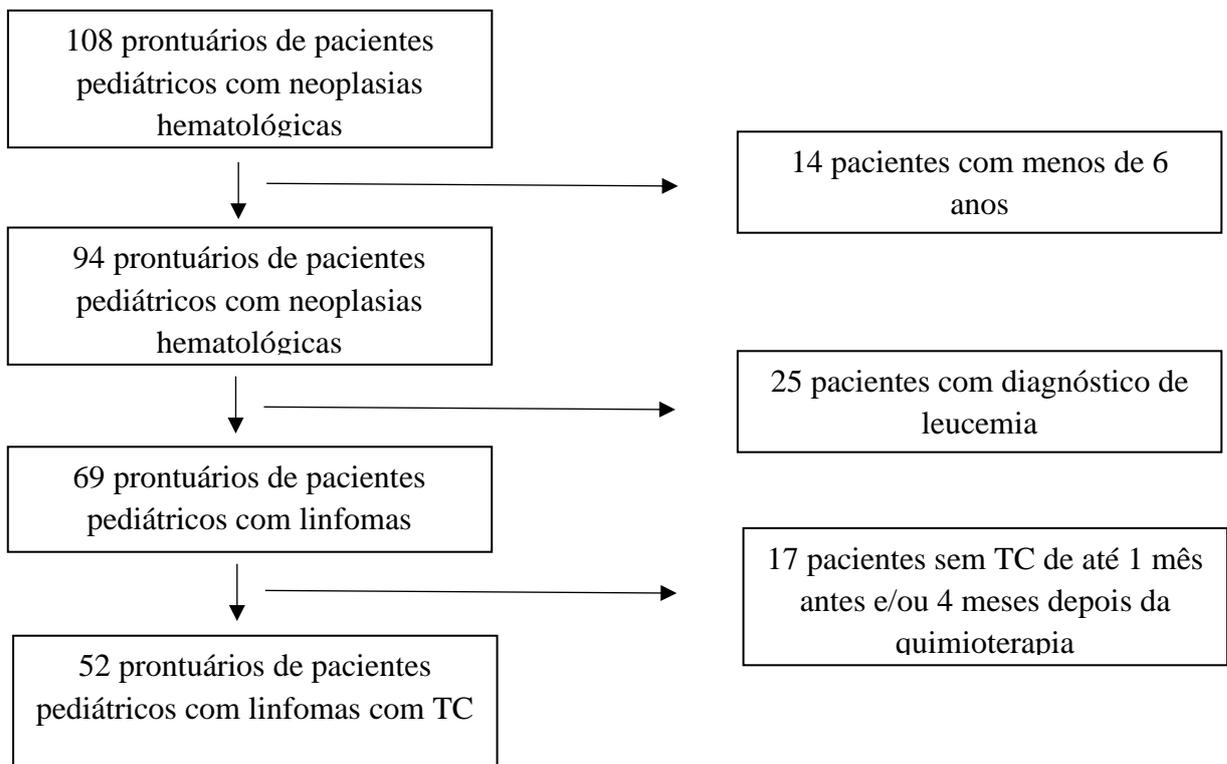
Foram utilizados para comparações, variáveis contínuas com distribuição normal, aplicando o teste t de Student ou ANOVA. Para variáveis categóricas, foram empregados o teste qui-quadrado ( $X^2$ ) ou teste exato de Fisher, quando haviam menos de cinco indivíduos em algum item da análise. Foi realizado o teste t pareado para amostras dependentes para avaliar alterações ao longo do tempo (comparação antes e depois do tratamento quimioterápico). As variáveis contínuas foram correlacionadas utilizando teste de correlação de Pearson ou Spearman, se a distribuição for normal ou não normal, respectivamente. Os coeficientes de correlação foram classificados em: de 0,1 a 0,39 indica fraca correlação, de 0,40 a 0,69 indica correlação moderada e acima de 0,70 indica uma forte correlação (SCHOBER; BOER; SCHWARTE, 2018). A associação entre as variáveis nutricionais e toxicidade foi realizada através de regressão linear e logística univariada e multivariada.

Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando p-valor < 0,05 com intervalo de confiança de 95%. O programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences), versão 22, foi utilizado na análise dos dados.

## 5 RESULTADOS

Foram avaliados os prontuários e as tomografias de 52 pacientes com idades entre 6,17 anos e 17,83 anos. A média de idade foi de 13,20 anos (DP  $\pm$  3,11). A frequência de indivíduos dos sexos masculino e feminino foi de 50,00% cada um (n=26). O sexo masculino foi predominante nas faixas etárias de 6 a 9 anos (60,00%; n=6) e de 10 a 14 anos (55,17%; n=16), enquanto o sexo feminino foi predominante na faixa etária de 15 a 18 anos (69,23%; n=9). Não houve diferença significativa na distribuição dos sexos pelas faixas etárias propostas. O fluxograma mostra a seleção dos prontuários para avaliação.

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos prontuários para avaliação.



Os protocolos de quimioterapia a que os pacientes do estudo foram submetidos foram: EuroNet (doxorrubicina, vincristina, etoposídeo, dacarbazina e ciclofosfamida), BFM LNH (vincristina, ifosfamida, citarabina, doxorrubicina, ciclofosfamida, etoposídeo, rituximabe e metotrexato), ABVD (doxorrubicina, vimblastina, bleomicina e dacarbazina), C25004 / B-AVD (doxorrubicina, vimblastina, brentuximabe e dacarbazina) e R-DA-EPOCH (rituximabe, etoposídeo, doxorrubicina, vincristina e ciclofosfamida).

O diagnóstico mais frequente foi o LH (65,40%; n=34), sendo o mesmo também predominante nas faixas etárias de 10 a 14 anos (62,07%; n=18) e de 15 a 18 anos (84,62%; n=11). Na faixa etária de 6 a 9 anos, 50,00% dos pacientes apresentaram LH (n=5) e 50,00% apresentaram LNH Burkitt (n=5). Nenhum paciente na faixa etária de 6 a 9 anos apresentou LNH DGCB e, na faixa etária de 15 a 18 anos, nenhum apresentou LNH Burkitt. O protocolo EuroNet, usado para LH, foi, por consequência, o mais frequente na amostra geral (55,80%; n=29) e em todas as faixas etárias (40,00%, n=4; 58,62%, n=17; 61,54%, n=8; respectivamente para as faixas etárias de 6 a 9 anos, 10 a 14 anos e 15 a 18 anos). Dos pacientes com LH que não trataram com o protocolo EuroNet, três fizeram o protocolo ABVD e dois, o protocolo C25004 / B-AVD, que corresponde a uma pesquisa clínica.

A mediana de duração do tratamento foi de 4 meses para a população geral e para as faixas etárias de 10 a 14 anos e de 15 a 18 anos. Na menor faixa etária a mediana apenas se aproximou de 4 meses (3,5 meses). Não houve diferença significativa da duração do tratamento entre as faixas etárias. A tabela 1 descreve as características gerais da população de estudo.

Tabela 1 - Características gerais da população do estudo

Variáveis	Geral	6-9 anos	10-14 anos	15-18 anos
<b>Sexo</b>				
Masculino	26 (50,00%)	6 (60,00%)	16 (55,17%)	4 (30,77%)
Feminino	26 (50,00%)	4 (40,00%)	13 (44,83%)	9 (69,23%)
Total	52 (100,00%)	10 (100,00%)	29 (100,00%)	13 (100,00%)
<b>Idade (anos) - Média (DP)</b>				
	13,20 (3,11)	8,14 (1,30)	13,38 (1,40)	16,70 (0,75)
<b>Diagnóstico**</b>				
LH	34 (65,40%)	5 (50,00%)	18 (62,07%)	11 (84,62%)
LNH Burkitt	8 (15,40%)	5 (50,00%)	3 (10,34%)	-
LNH DCGB	10 (19,20%)	-	8 (27,59%)	2 (15,38%)
Total	52 (100,00%)	10 (100,00%)	29 (100,00%)	13 (100,00%)
<b>Estadiamento</b>				
I	2 (3,80%)	-	2 (6,90%)	-
II	15 (28,80%)	4 (40,00%)	6 (20,69%)	5 (38,46%)
III	14 (26,90%)	5 (50,00%)	8 (27,59%)	1 (7,70%)
IV	15 (28,80%)	1 (10,00%)	9 (31,03%)	5 (38,46%)
Total	46 (88,30%)	10 (100,00%)	25 (86,21%)	11 (84,62%)
<b>Protocolo de quimioterapia**</b>				
EURONET	29 (55,80%)	4 (40,00%)	17 (58,62%)	8 (61,54%)
BFM LNH	17 (32,70%)	5 (50,00%)	11 (37,93%)	1 (7,69%)
ABVD	3 (5,80%)	-	-	3 (23,08%)
C25004 / B-AVD	2 (3,80%)	1 (10,00%)	1 (3,45%)	-
R-DA-EPOCH	1 (1,90%)	-	-	1 (7,69%)
Total	52 (100,00%)	10 (100,00%)	29 (100,00%)	13 (100,00%)
<b>Duração tratamento (meses) - Mediana (DP)</b>				
	4 (1,28)	3.50 (1,35)	4 (1,22)	4 (1,34)
<b>Desfechos em 1 ano</b>				
Recidiva / Recaída	5 (9,60%)	1 (10,00%)	2 (6,90%)	2 (15,38%)
Progressão de doença	8 (15,40%)	-	5 (17,24%)	3 (23,08%)
Controle	39 (75,00%)	9 (90,00%)	22 (75,86%)	8 (61,54%)
Total	52 (100,00%)	10 (100,00%)	29 (100,00%)	13 (100,00%)
<b>Número de ciclos</b>				
De 2 a 5 ciclos	20 (38,50%)	4 (40,00%)	12 (41,38%)	4 (30,77%)
De 6 a 8 ciclos	32 (61,50%)	6 (60,00%)	17 (58,62%)	9 (69,23%)
Total	52 (100,00%)	10 (100,00%)	29 (100,00%)	13 (100,00%)

Teste Qui-quadrado e ANOVA com post hoc de Bonferroni (para duração do tratamento). \*\*p-valor < 0,05. DP: Desvio Padrão. LH: Linfoma de Hodgkin. LNH: Linfoma Não Hodgkin. LNH DGCB: Linfoma Não-Hodgkin de Grandes Células B.

A tabela 2 apresenta a frequência das classificações de estado nutricional, como IMC/I e E/I, e de sarcopenia na população geral e para cada faixa etária. As classificações de estatura adequada para idade, eutrofia e não sarcopenia foram as mais frequentes em toda a população e em todas as faixas etárias. Não houve diferença significativa entre as faixas etárias, em nenhum dos parâmetros avaliados.

Tabela 2 - Frequência das classificações de estado nutricional e sarcopenia

Variáveis	Geral	6-9 anos	10-14 anos	15-18 anos
<b>Estatuta/Idade</b>				
Muito baixa	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Baixa	1 (1,90%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (7,70%)
Adequada	51 (98,1%)	10 (100,00%)	29 (100,00%)	12 (92,30%)
Total	52 (100,00%)	10 (100,00%)	29 (100,00%)	13 (100,00%)
<b>IMC/Idade</b>				
Magreza Acentuada	1 (1,90%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (7,70%)
Magreza	3 (5,80%)	1 (10,00%)	2 (6,90%)	0 (0,00%)
Risco Nutricional	8 (15,40%)	1 (10,00%)	3 (10,30%)	4 (30,80%)
Eutrofia	28 (53,80%)	7 (70,00%)	14 (48,30%)	7 (53,80%)
Sobrepeso	8 (15,40%)	1 (10,00%)	7 (24,10%)	0 (0,00%)
Obesidade	4 (7,70%)	0 (0,00%)	3 (10,30%)	1 (7,70%)
Obesidade Grave	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Total	52 (100,00%)	10 (100,00%)	29 (100,00%)	13 (100,00%)
<b>Sarcopenia</b>				
Sim	7 (17,50%)	2 (20,00%)	4 (13,80%)	1 (100,00%)
Não	33 (82,50%)	8 (80,00%)	25 (86,20%)	0 (0,00%)
Total	40 (100,00%)	10 (100,00%)	29 (100,00%)	1 (100,00%)

Qui-quadrado. Todos os resultados de p-valor foram  $> 0,05$ . IMC: Índice de Massa Corporal.

As médias e desvio padrão dos valores de estado nutricional e composição corporal pré-quimioterapia estão descritos na tabela 3 e divididos por sexo e faixa etária. O peso, a estatura, a AME, e a AMP, foram maiores nas faixas etárias de 10 a 14 anos e de 15 a 18 anos, quando foram comparadas com a faixa etária de 6 a 9 anos, porém não se diferenciaram quando comparadas as faixas etárias de 10 a 14 e de 15 a 18 anos. Essa diferença se manteve no sexo masculino, mas apenas a estatura e a AME mantiveram esse padrão no sexo feminino. A AMP foi maior nos pacientes de 10 a 14 anos quando comparado com os de 6 a 9 anos, no sexo feminino. Esses quatro parâmetros foram os únicos que apresentaram diferença entre os sexos, sendo maiores no sexo masculino que no feminino. Além disso, o IMC se mostrou diferente entre as faixas etárias de 6 a 9 anos e 10 a 14 anos, sem a divisão por sexo, sendo menor na primeira faixa etária.

A tabela 4 descreve as médias e desvios padrão dos valores de estado nutricional e composição corporal após a quimioterapia. Assim como nos valores pré-quimioterapia, as variáveis que apresentaram diferença entre a faixa etária de 6 a 9 anos com as outras duas faixas etárias foram peso, estatura, AME e AMP, sendo menores os valores na primeira faixa de idade. O IMC foi maior na faixa etária de 10 a 14 anos ao ser comparada com a faixa etária de 6 a 9 anos. As diferenças da primeira faixa etária com as outras duas permanece no sexo masculino

nas variáveis peso, estatura, AME e AMP. Ainda no sexo masculino, o TAV e o TAIM foram menores na faixa etária de 6 a 9 anos, comparada com a faixa etária de 15 a 18 anos. No sexo feminino, a estatura foi maior nos pacientes de 10 a 14 anos e de 15 a 18 anos, quando comparada com a faixa etária de 6 a 9 anos, e a AME, foi menor na faixa etária de 6 a 9 do que na de 10 a 14 anos.

Tabela 3 - Média e desvio padrão dos valores de estado nutricional e composição corporal antes da quimioterapia

Composição Corporal	Geral (n=52)	6-9 anos	10-14 anos	15 a 18 anos	p-valor
Peso (Kg)**	48,52 (16,43)	29,71 (10,01)	52,03 (14,11)	55,17 (15,32)	<0,001 <sup>b,c</sup>
Estatura/Comprimento (cm)**	155,17 (16,04)	132,00 (13,42)	159,28 (10,95)	163,85 (10,41)	<0,001 <sup>b,c</sup>
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	19,57 (4,18)	16,59 (2,22)	20,22 (4,04)	20,41 (4,81)	0,049 <sup>b</sup>
AME (cm <sup>2</sup> )**	95,68 (26,29)	65,93 (13,12)	102,48 (24,34)	103,41 (22,65)	<0,001 <sup>b,c</sup>
AMP (cm <sup>2</sup> )**	17,55 (6,04)	11,53 (2,68)	18,78 (5,32)	19,47 (6,79)	0,001 <sup>b,c</sup>
IMME (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	39,17 (6,06)	37,93 (6,00)	40,05 (6,42)	38,18 (5,36)	0,513
TAS (cm <sup>2</sup> )	82,13 (75,84)	42,92 (57,06)	94,47 (76,53)	84,74 (81,72)	0,179
TAV (cm <sup>2</sup> )	20,33 (17,83)	13,81 (11,69)	20,88 (15,32)	24,11 (25,47)	0,385
TAIM (cm <sup>2</sup> )	0,84 (0,83)	0,35 (0,45)	0,80 (0,75)	1,31 (1,00)	0,015 <sup>c</sup>
HU (HU)	40,71 (7,60)	38,66 (5,15)	41,44 (8,38)	40,68 (7,57)	0,619
Masculino					
Composição Corporal	(n=26)	6-9 anos	10-14 anos	15 a 18 anos	p-valor
Peso (Kg)	49,10 (19,03)	26,52 (4,68)	53,64 (17,07)	64,85 (7,93)	<0,001 <sup>b,c</sup>
Estatura/Comprimento (cm)	155,31 (20,28)	127,17 (7,14)	160,88 (14,11)	175,25 (8,18)	<0,001 <sup>b,c</sup>
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	19,44 (3,83)	16,29 (1,32)	20,22 (4,29)	21,04 (0,75)	0,059
AME (cm <sup>2</sup> )	103,79 (32,47)	65,60 (12,29)	110,76 (28,73)	133,20 (8,82)	<0,001 <sup>b,c</sup>
AMP (cm <sup>2</sup> )	19,52 (7,30)	11,76 (2,19)	20,37 (6,14)	27,76 (5,78)	0,001 <sup>b,c</sup>
IMME (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	41,97 (5,79)	40,27 (4,48)	42,21 (6,50)	43,59 (4,95)	0,669
TAS (cm <sup>2</sup> )	73,49 (68,76)	24,62 (15,55)	91,86 (78,73)	73,31 (37,89)	0,123
TAV (cm <sup>2</sup> )	19,11 (16,12)	8,01 (3,57)	22,61 (16,44)	21,74 (21,71)	0,158
TAIM (cm <sup>2</sup> )	0,58 (0,66)	0,20 (0,11)	0,68 (0,72)	0,76 (0,81)	0,275
HU (HU)	41,24 (6,13)	40,54 (3,13)	41,61 (7,48)	40,81 (3,86)	0,931
Feminino					
Composição Corporal	(n=26)	6-9 anos	10-14 anos	15 a 18 anos	p-valor
Peso (Kg)	47,94 (13,71)	34,50 (14,59)	50,05 (9,63)	50,87 (16,15)	0,098
Estatura/Comprimento (cm)	155,04 (10,64)	139,25 (18,41)	157,31 (4,82)	158,78 (6,59)	0,002 <sup>b,c</sup>
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	19,70 (4,57)	17,04 (3,38)	20,23 (3,88)	20,12 (5,85)	0,467
AME (cm <sup>2</sup> )	87,57 (14,80)	66,42 (16,25)	92,27 (12,07)	90,17 (9,98)	0,003 <sup>b,c</sup>
AMP (cm <sup>2</sup> )	15,59 (3,63)	11,18 (3,65)	16,82 (3,37)	15,78 (2,64)	0,015 <sup>b</sup>
IMME (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	36,37 (5,01)	34,41 (6,85)	37,39 (5,43)	35,78 (3,56)	0,548
TAS (cm <sup>2</sup> )	90,76 (82,76)	70,35 (87,70)	97,70 (76,80)	89,82 (96,87)	0,856
TAV (cm <sup>2</sup> )	21,55 (19,63)	22,52 (14,84)	18,75 (14,18)	25,17 (28,15)	0,764
TAIM (cm <sup>2</sup> )	1,11 (0,90)	0,58 (0,69)	0,96 (0,79)	1,56 (1,01)	0,136
HU (HU)	40,19 (8,93)	35,84 (6,74)	41,23 (9,68)	40,62 (8,96)	0,584

ANOVA com post hoc de Bonferroni. \*\*p<0,05 entre os sexos feminino e masculino. IMC: Índice de Massa Corporal. AME: Área do Musculo Esquelético. AMP: Área do Músculo Psoas. IMME: Índice de Massa Muscular Esquelética. TAS: Tecido Adiposo Subcutâneo. TAV: Tecido Adiposo Visceral. TAIM: Tecido Adiposo Intramuscular. HU: Hounsfield (atenuação muscular). Legenda: a p<0,05 entre 10-14 e 15-18 anos; b p<0,05 entre 6-9 e 10-14 anos; c p<0,05 entre 6-9 e 15-18 anos

Tabela 4 - Média e desvio padrão dos valores de estado nutricional e composição corporal após a quimioterapia

Composição Corporal	Geral (n=52)	6-9 anos	10-14 anos	15 a 18 anos	p-valor
Peso (Kg)**	54,44 (18,90)	33,25 (11,31)	58,67 (16,62)	62,62 (16,34)	0,001 <sup>b,c</sup>
Estatura/Comprimento (cm)**	155,79 (15,89)	132,80 (12,93)	159,93 (11,08)	164,23 (10,08)	0,001 <sup>b,c</sup>
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	21,92 (4,90)	18,38 (2,94)	22,72 (4,81)	23,10 (5,29)	0,049 <sup>b</sup>
AME (cm <sup>2</sup> )**	102,19 (25,23)	75,55 (15,53)	108,22 (24,31)	109,22 (20,28)	0,001 <sup>b,c</sup>
AMP (cm <sup>2</sup> )**	18,47 (5,97)	13,17 (3,11)	19,62 (5,18)	19,98 (7,23)	0,005 <sup>b,c</sup>
IMME (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	41,72 (5,99)	42,73 (5,59)	42,03 (6,60)	40,25 (4,88)	0,575
TAS (cm <sup>2</sup> )	149,76 (104,43)	80,86 (87,43)	162,81 (97,03)	173,66 (116,87)	0,062
TAV (cm <sup>2</sup> )	48,70 (30,29)	31,00 (21,10)	49,54 (28,35)	60,42 (35,75)	0,065
TAIM (cm <sup>2</sup> )	2,32 (2,15)	0,74 (1,28)	2,34 (2,00)	3,48 (2,36)	0,006 <sup>c</sup>
HU (HU)	35,43 (5,34)	36,43 (5,20)	35,11 (4,96)	35,37 (6,53)	0,803
Masculino					
Composição Corporal	(n=26)	6-9 anos	10-14 anos	15 a 18 anos	p-valor
Peso (Kg)	53,58 (20,87)	29,88 (4,40)	58,52 (19,22)	70,62 (9,89)	0,001 <sup>b,c</sup>
Estatura/Comprimento (cm)	155,81 (19,99)	128,17 (6,52)	161,31 (14,13)	175,25 (8,18)	<0,001 <sup>b,c</sup>
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	21,36 (4,36)	18,18 (2,16)	22,20 (4,92)	22,94 (2,00)	0,114
AME (cm <sup>2</sup> )	108,03 (31,49)	73,62 (11,97)	115,14 (30,04)	131,20 (12,63)	0,003 <sup>b,c</sup>
AMP (cm <sup>2</sup> )	20,31 (7,22)	13,10 (2,50)	21,27 (6,14)	27,27 (7,89)	0,003 <sup>b,c</sup>
IMME (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	43,78 (6,37)	44,67 (5,26)	43,68 (7,27)	42,84 (4,99)	0,909
TAS (cm <sup>2</sup> )	128,10 (94,75)	54,97 (24,58)	147,10 (108,01)	161,80 (36,63)	0,090
TAV (cm <sup>2</sup> )	46,29 (30,86)	23,22 (7,80)	48,53 (28,73)	71,94 (41,70)	0,038 <sup>c</sup>
TAIM (cm <sup>2</sup> )	2,03 (2,27)	0,32 (0,17)	2,10 (1,91)	4,31 (3,43)	0,015 <sup>c</sup>
HU (HU)	35,77 (5,35)	38,18 (4,04)	35,43 (5,67)	33,52 (5,63)	0,385
Feminino					
Composição Corporal	(n=26)	6-9 anos	10-14 anos	15 a 18 anos	p-valor
Peso (Kg)	55,38 (16,92)	38,30 (17,17)	58,90 (12,73)	59,06 (17,82)	0,079
Estatura/Comprimento (cm)	155,77 (10,73)	139,75 (17,99)	158,23 (5,58)	159,33 (6,28)	0,003 <sup>b,c</sup>
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	22,53 (5,47)	18,68 (4,25)	23,49 (4,80)	23,18 (6,36)	0,313
AME (cm <sup>2</sup> )	96,35 (15,34)	78,43 (21,60)	99,71 (10,41)	99,45 (14,44)	0,038 <sup>b</sup>
AMP (cm <sup>2</sup> )	16,63 (3,66)	13,27 (4,31)	17,58 (2,72)	16,74 (4,09)	0,117
IMME (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	39,65 (4,87)	39,81 (5,37)	39,99 (5,25)	39,10 (4,64)	0,920
TAS (cm <sup>2</sup> )	171,43 (110,87)	119,70 (136,28)	182,15 (81,55)	178,93 (141,01)	0,615
TAV (cm <sup>2</sup> )	51,10 (30,12)	42,66 (30,52)	50,80 (28,99)	55,30 (34,20)	0,796
TAIM (cm <sup>2</sup> )	2,60 (2,04)	1,36 (2,00)	2,63 (2,15)	3,11 (1,86)	0,374
HU (HU)	35,09 (5,42)	33,81 (6,21)	34,71 (4,11)	36,19 (7,05)	0,737

ANOVA com post hoc de Bonferroni. \*\*p<0,05 entre os sexos feminino e masculino. IMC: Índice de Massa Corporal. AME: Área do Musculo Esquelético. AMP: Área do Músculo Psoas. IMME: Índice de Massa Muscular Esquelética. TAS: Tecido Adiposo Subcutâneo. TAV: Tecido Adiposo Visceral. TAIM: Tecido Adiposo Intramuscular. HU: Hounsfield (atenuação muscular).  
 Legenda: a p<0,05 entre 10-14 e 15-18 anos; b p<0,05 entre 6-9 e 10-14 anos; c p<0,05 entre 6-9 e 15-18 anos

Ao comparar os valores de estado nutricional e composição corporal antes e após a quimioterapia, observou-se um aumento do peso corporal, do IMC, do z-score de IMC/I, do TAS, e do TAV na população e em todas as faixas etárias, um aumento do TAIM na população geral e nas faixas etárias de 10 a 14 anos e de 15 a 18 anos, um aumento na estatura na população geral e na faixa etária de 10 a 14 anos, um aumento na AMP na população em geral e nos pacientes de 6 a 9 anos, e um aumento da AME e do IMME na população e nas faixas etárias de 6 a 9 anos e de 10 a 14 anos. A única variável que apresentou redução foi o HU em todas as faixas etárias e na população geral. A tabela 5 mostra a variação dos valores pré e após a quimioterapia.

Tabela 5 - Comparação dos valores de estado nutricional e composição corporal antes e após a quimioterapia

Antropometria e Composição Corporal	Geral			6 a 9 anos			10 a 14 anos			15 a 18 anos		
	Pré-QT	Pós-QT	p-valor	Pré-QT	Pós-QT	p-valor	Pré-QT	Pós-QT	p-valor	Pré-QT	Pós-QT	p-valor
Peso (Kg)	48,04	54,44	<0,001	29,71	33,25	0,002	51,67	58,67	<0,001	55,17	62,62	<0,001
Estatura (cm)	155,17	155,79	<0,001	132,00	132,80	0,053	159,28	159,93	0,006	163,85	164,23	0,054
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	19,49	21,92	<0,001	16,59	18,38	0,003	20,18	22,72	<0,001	20,41	23,10	<0,001
Z-score IMC/I	0,02	0,94	<0,001	0,24	0,99	0,002	0,19	1,21	0,003	-0,48	0,40	<0,001
AME (cm <sup>2</sup> )	95,68	102,19	<0,001	65,93	75,55	0,002	102,48	108,22	0,016	103,41	109,22	0,119
AMP (cm <sup>2</sup> )	17,55	18,47	0,012	11,53	13,17	0,003	18,78	19,62	0,120	19,47	19,98	0,491
Z-score AMP	-1,18	-1,10	0,332	-1,09	-0,69	0,030	-1,15	-1,17	0,830	-3,18	-3,36	**
IMME (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	39,17	41,72	<0,001	37,93	42,73	0,002	40,05	42,03	0,019	38,18	40,25	0,108
TAS (cm <sup>2</sup> )	82,13	149,76	<0,001	42,92	80,86	0,006	94,47	162,81	<0,001	84,74	173,66	<0,001
TAV (cm <sup>2</sup> )	20,33	48,70	<0,001	13,81	31,00	0,003	20,88	49,54	<0,001	24,11	60,42	<0,001
TAIM (cm <sup>2</sup> )	0,84	2,32	<0,001	0,35	0,74	0,183	0,80	2,34	<0,001	1,31	3,48	0,002
HU (HU)	40,71	35,43	<0,001	38,66	36,43	0,049	41,44	35,11	<0,001	40,68	35,37	0,004

Teste T pareado. QT: quimioterapia. IMC: Índice de Massa Corporal. IMC/I: Índice de Massa Corporal para Idade. AME: Área do Músculo Esquelético. AMP: Área do Músculo Psoas. IMME: Índice de Massa Muscular Esquelética. TAS: Tecido Adiposo Subcutâneo. TAV: Tecido Adiposo Visceral. TAIM: Tecido Adiposo Intramuscular. HU: Hounsfield (radiodensidade muscular). \*\*Não calculado por só haver um indivíduo com valor de z-score de AMP na amostra nessa faixa etária.

Antes da quimioterapia, o IMC e o peso corporal se correlacionaram com todos os parâmetros de composição corporal, exceto com HU. As correlações do IMC com a AME e o TAS foram fortes para a população em geral e para a faixa etária de 10 a 14 anos. O TAS se correlacionou fortemente com o IMC em todas as faixas etárias. Essas correlações indicam que quanto maior o IMC, maior a AME e maior o TAS. Na faixa etária de 6 a 9 anos, a correlação do IMC com a AME perdeu a força, sendo classificada como moderada. E na faixa etária de 15 a 18 anos, não houve correlação do IMC com a AME. O IMME se correlacionou

moderadamente com o IMC na população em geral e nas duas maiores faixas etárias. Já a AMP se correlacionou também de forma moderada com o IMC na população geral e nas duas primeiras faixas etárias. O TAV apresentou correlação forte com o IMC na faixa etária de 10 a 14 anos, sendo maior quanto maior o IMC, e moderada na população em geral e na faixa etária de 15 a 18 anos. O TAV não se correlacionou com IMC na faixa etária mais baixa. O TAIM apresentou correlação com o IMC de forma moderada na população em geral e nas faixas etárias, exceto na de 6 a 9 anos, em que a correlação foi forte, indicando que quanto maior o IMC, maior o TAIM.

Com relação ao peso, as correlações com TAS e AME foram fortes na população geral e na faixa etária de 10 a 14 anos. Dessa forma, quanto maior o peso, maiores a AME e o TAS. As correlações entre peso e AME permanecem fortes na faixa de idade de 6 a 9 anos, mas são moderadas na última faixa etária. Já a correlação de peso com o TAS permanece forte na faixa etária de 15 a 18 anos, e se apresenta de forma moderada na de 6 a 9 anos. O IMME só apresentou correlação com peso na população em geral, porém foi uma correlação fraca, e na faixa de 10 a 14 anos, com força moderada. A AMP se correlacionou fortemente com o peso na população geral, porém ao ser estratificado por faixa etária, as correlações passaram a ser moderadas. O TAV apresentou correlação forte com o peso na faixa etária de 10 a 14 anos, e moderada na população em geral. Já o TAIM só apresentou correlações moderadas com o peso, na população em geral e na faixa etária de 10 a 14 anos.

O HU não apresentou correlação com o IMC, e apresentou apenas uma correlação moderada e negativa com o peso, na faixa etária de 6 a 9 anos. Isso indica que quanto maior o peso corporal, menor a radiodensidade, e conseqüentemente, a qualidade do músculo esquelético, na população com a menor faixa de idade. A tabela 6 mostra a correlação entre as variáveis de estado nutricional e de composição corporal antes da quimioterapia.

Tabela 6 - Correlação entre os valores de estado nutricional e de composição corporal antes da quimioterapia

Variáveis	Geral		6 a 9 anos		10 a 14 anos		15 a 18 anos	
	r <sup>2</sup>	p-valor						
IMC X AME	0,718	<0,001	0,636	0,048	0,716	<0,001	0,407	0,168
IMC X IMME	0,491	<0,001	-0,079	0,829	0,636	<0,001	0,648	0,017
IMC X AMP	0,644	<0,001	0,600	0,067	0,616	<0,001	0,363	0,223
IMC X TAS	0,912	<0,001	0,855	0,002	0,909	<0,001	0,841	<0,001
IMC X TAV	0,694	<0,001	0,479	0,162	0,739	<0,001	0,648	0,017
IMC X TAIM	0,551	<0,001	0,755	0,012	0,534	0,003	0,545	0,054
IMC X HU	-0,167	0,236	-0,170	0,638	-0,167	0,387	-0,324	0,280
Peso X AME	0,852	<0,001	0,855	0,002	0,820	<0,001	0,665	0,013
Peso X IMME*	0,397	0,004	-0,270	0,450	0,599	0,001	0,409	0,165
Peso X AMP	0,773	<0,001	0,636	0,048	0,686	<0,001	0,577	0,039
Peso X TAS	0,809	<0,001	0,685	0,029	0,839	<0,001	0,753	0,003
Peso X TAV	0,609	<0,001	0,309	0,385	0,723	<0,001	0,495	0,086
Peso X TAIM	0,553	<0,001	0,534	0,112	0,555	0,002	0,308	0,306
Peso X HU*	-0,078	0,582	-0,678	0,031	-0,083	0,668	-0,261	0,389

Correlação de Pearson\* e Spearman. IMC: Índice de Massa Corporal. AME: Área do Músculo Esquelético. IMME: Índice de Massa Muscular Esquelética. AMP: Área do Músculo Psoas. TAS: Tecido Adiposo Subcutâneo. TAV: Tecido Adiposo Visceral. TAIM: Tecido Adiposo Intramuscular. HU: Hounsfield (radiodensidade muscular).

Com relação a associação da composição corporal com as toxicidades, os pacientes que apresentavam HU abaixo da mediana, apresentaram na sua maioria mucosite durante o tratamento, enquanto a maioria dos que tinham HU acima da mediana não apresentou a toxicidade. HU também se associou com infecções não respiratórias, evidenciando que a maioria dos pacientes que apresentavam HU acima da mediana, não evoluíram com quadros infecciosos durante o tratamento. Quando realizada regressão logística, ajustada por sexo e idade, os pacientes que apresentavam HU abaixo da mediana antes da QT tinham chance aumentada de ter mucosite (OR:7,68; IC 95% 2,00-29,45, p=0,003) e infecção não-respiratória (OR:4,73; IC 95% 1,35-16,58, p=0,015). Ainda dentre as toxicidades não hematológicas, a maioria dos pacientes com IMME abaixo da mediana, apresentaram quadros febris no decorrer do tratamento.

Dentre as toxicidades hematológicas, a maioria dos pacientes com HU acima da mediana não apresentou neutropenia febril. Os pacientes com TAS e TAV acima da mediana foram os que mais apresentaram plaquetopenia. E os que tinham TAS abaixo da mediana foram os que menos apresentaram neutropenia febril. A AME e AMP não se associaram a nenhuma toxicidade. As tabelas 7 e 8 mostram as associações das toxicidades com os parâmetros musculares e de gordura corporal, respectivamente, antes da quimioterapia. A AMP não foi

incluída nas tabelas por não ter se associado a nenhuma toxicidade. Além disso, alguns parâmetros de toxicidade avaliados, também não foram incluídos nas tabelas por não terem apresentado associação com nenhum dos compartimentos de composição corporal.

Tabela 7 - Associação das toxicidades hematológicas e não hematológicas com parâmetros musculares de composição corporal antes da quimioterapia

Toxicidades	AME < mediana	AME > mediana	p- valor	IMME < mediana	IMME > mediana	p- valor	HU < mediana	HU > mediana	p- valor
<b>Mucosite</b>			0,781			0,405			0,002
Sim	13	13		14	12		18	8	
Não	12	14		11	15		7	19	
<b>Infecção respiratória</b>			0,845			0,629			0,317
Sim	5	6		6	5		7	4	
Não	20	21		19	22		18	23	
<b>Infecções não respiratórias</b>			0,703			0,840			0,011
Sim	8	10		9	9		13	5	
Não	17	17		16	18		12	22	
<b>Febre</b>			0,797			0,049			0,392
Sim	13	15		17	11		15	13	
Não	12	12		8	16		10	14	
<b>Anemia</b>			0,331			0,331			0,331
Sim	25	26		25	26		25	26	
Não	0	1		0	1		0	1	
<b>Plaquetopenia</b>			0,609			0,535			0,080
Sim	14	17		16	15		18	13	
Não	11	10		9	12		7	14	
<b>Neutropenia Febril</b>			0,309			0,165			0,047
Sim	6	10		10	6		11	5	
Não	19	17		15	21		14	22	

Qui-quadrado e Teste Exato de Fisher. AME: Área do Músculo Esquelético. IMME: Índice de Massa Muscular Esquelética. HU: Hounsfield (radiodensidade muscular).

Tabela 8 - Associação das toxicidades hematológicas e não hematológicas com parâmetros de gordura corporal antes da quimioterapia

Toxicidades	TAS < mediana	TAS > mediana	p-valor	TAV < mediana	TAV > mediana	p-valor	TAIM < mediana	TAIM > mediana	p-valor
<b>Mucosite</b>			0,165			0,781			0,578
Sim	10	16		13	13		11	15	
Não	15	11		12	14		13	13	
<b>Infecção respiratória</b>			0,503			0,629			0,530
Sim	4	7		6	5		6	5	
Não	21	20		19	22		18	23	
<b>Infecções não respiratórias</b>			0,122			0,335			0,444
Sim	6	12		7	11		7	11	
Não	19	15		18	16		17	17	
<b>Febre</b>			0,416			0,392			0,966
Sim	12	16		15	13		13	15	
Não	13	11		10	14		11	13	
<b>Anemia</b>			0,481			0,481			0,462
Sim	24	27		24	27		23	28	
Não	1	0		1	0		1	0	
<b>Plaquetopenia</b>			0,027			0,027			0,695
Sim	11	20		11	20		15	16	
Não	14	7		14	7		9	12	
<b>Neutropenia</b>									
<b>Febril</b>			0,037			0,309			0,817
Sim	4	12		6	10		7	9	
Não	21	15		19	17		17	19	

Qui-quadrado e Teste Exato de Fisher. TAS: Tecido Adiposo Subcutâneo. TAV: Tecido Adiposo Visceral. TAIM: Tecido Adiposo Intramuscular.

Considerando o grau das toxicidades hematológicas, dentre os indivíduos que apresentaram toxicidade de hemoglobina, os que tinham HU abaixo da mediana, apresentaram maiores graus da toxicidade. Ainda, dentre os indivíduos com toxicidade de linfócitos, a maioria dos que atingiram grau 4, tinham HU abaixo da mediana. O TAS também se associou com os graus de toxicidade de leucócito e linfócito. A maioria dos pacientes com grau 4 de leucopenia e linfocitopenia, apresentaram TAS acima da mediana. As tabelas 9 e 10 demonstram a associação dos graus de toxicidade com os parâmetros musculares e de gordura corporal antes da quimioterapia. A AME e AMP não apresentaram nenhuma associação com os graus de toxicidade hematológica, e a última não foi incluída na tabela.

Tabela 9 - Associação dos graus de toxicidade hematológica com os parâmetros musculares de composição corporal antes da quimioterapia

Grau de toxicidades hematológicas	AME < mediana	AME > mediana	p-valor	IMME < mediana	IMME > mediana	p-valor	HU < mediana	HU > mediana	p-valor
<b>Anemia</b>			0,726			0,293			0,026
1	5	7		5	7		2	10	
2	8	6		5	9		7	7	
3	12	13		15	10		16	9	
<b>Plaquetopenia</b>			0,835			0,316			0,069
1	0	0		0	0		0	0	
2	12	15		13	14		14	13	
3	2	2		3	1		4	0	
<b>Neutropenia</b>			0,748			0,748			0,170
1	0	1		0	1		0	1	
2	1	1		1	1		2	0	
3	4	6		4	6		3	7	
4	18	18		18	18		20	16	
<b>Leucopenia</b>			0,186			0,320			0,056
1	1	5		1	5		1	5	
2	4	5		4	5		4	5	
3	9	4		6	7		4	9	
4	10	12		13	9		15	7	
<b>Linfocitopenia</b>			0,535			0,765			<0,001
1	1	0		1	0		1	0	
2	5	4		5	4		1	8	
3	11	8		9	10		6	13	
4	5	8		7	6		12	1	

Qui-quadrado. AME: Área do Músculo Esquelético. IMME: Índice de Massa Muscular Esquelética. HU: Hounsfield (radiodensidade muscular).

Tabela 10 - Associação dos graus de toxicidade hematológica com os parâmetros de gordura corporal antes da quimioterapia

Grau de toxicidades hematológicas	TAS < mediana	TAS > mediana	p-valor	TAV < mediana	TAV > mediana	p-valor	TAIM < mediana	TAIM > mediana	p-valor
<b>Anemia</b>			0,103			0,095			0,773
1	7	5		5	7		6	6	
2	9	5		10	4		7	7	
3	8	17		9	16		10	15	
<b>Plaquetopenia</b>			0,639			0,112			0,316
1	0	0		0	0		0	0	
2	10	17		11	16		14	13	
3	1	3		0	4		1	3	
<b>Neutropenia</b>			0,441			0,115			0,234
1	1	0		1	0		1	0	
2	1	1		0	2		0	2	
3	6	4		7	3		6	4	
4	14	22		14	22		14	22	
<b>Leucopenia</b>			0,005			0,086			0,679
1	4	2		5	1		3	3	
2	8	1		6	3		5	4	
3	7	6		6	7		7	6	
4	5	17		7	15		8	14	
<b>Linfocitopenia</b>			0,015			0,274			0,387
1	1	0		0	1		0	1	
2	7	2		6	3		5	4	
3	11	8		10	9		12	7	
4	2	11		4	9		5	8	

Qui-quadrado. TAS: Tecido Adiposo Subcutâneo. TAV: Tecido Adiposo Visceral. TAIM: Tecido Adiposo Intramuscular.

A tabela 11 apresenta a regressão linear univariada e ajustada do HU, antes e após a quimioterapia com os menores valores dos parâmetros laboratoriais. O HU pré-quimioterapia foi associado apenas a hemoglobina nas duas análises. Porém, o HU pós-quimioterapia foi associado aos menores valores de hemoglobina, plaquetas, neutrófilos e leucócitos nas análises ajustadas por sexo e idade.

A análise de regressão linear ajustada mostrou que para cada unidade de HU pós-quimioterapia havia uma alteração dos valores absolutos de hemoglobina (B=0,148; IC 95%: 0,49/0,247; p=0,004), plaquetas (B=6,801; IC 95%: 2,448/11,154; p=0,003), neutrófilos (B=29,257; IC 95%: 2,585/55,930; p=0,032) e leucócitos (B=72,004; IC 95%: 7,781/136,226; p=0,029).

Tabela 11 - Regressão linear entre o HU pré e pós-quimioterapia e os menores valores das variáveis hematológicas

Pré-quimioterapia	Univariada			Ajustada		
	R	B	p-valor	R	B	p-valor
Anemia	0,394	0,102	0,004	0,409	0,105	0,004
Plaquetopenia	0,131	1,615	0,353	-	-	-
Neutropenia	0,214	14,951	0,128	-	-	-
Leucopenia	0,223	37,062	0,112	-	-	-
Linfocitopenia	0,083	4,489	0,558	-	-	-
<b>Pós-quimioterapia</b>						
Anemia	0,388	0,143	0,004	0,403	0,148	0,004
Plaquetopenia	0,353	6,180	0,010	0,527	6,801	0,003
Neutropenia	0,261	25,978	0,061	0,400	29,257	0,032
Leucopenia	0,282	66,679	0,043	0,371	72,004	0,029
Linfocitopenia	0,220	16,901	0,118	-	-	-

Modelo ajustado por sexo e idade.

As correlações dos valores de composição corporal com os valores dos parâmetros laboratoriais de toxicidade foram fracas ( $r^2 < 0,400$ ). Dentre as associações da variação dos valores de composição corporal antes e após a quimioterapia, apenas o aumento do TAIM se associou com plaquetopenia, destacando que a maioria dos pacientes que apresentaram uma variação do TAIM acima da mediana, cursaram com plaquetopenia no período de tratamento. Nenhuma associação foi encontrada entre pacientes com sarcopenia definidos pelo z-score de AMP e as toxicidades.

## 6 DISCUSSÃO

No estudo foi encontrada uma predominância do LH, principalmente nas maiores faixas etárias. O IMC e o peso se correlacionaram tanto com a massa muscular, quanto com a gordura corporal (AME e TAS). Houve, predominantemente um aumento dos valores de composição corporal ao comparar o período pré-quimioterapia ao período após a quimioterapia, exceto do valor de radiodensidade muscular. Além disso, os principais parâmetros que se associaram com toxicidades durante o tratamento foram de gordura corporal e qualidade muscular (TAS, TAV, HU) antes da quimioterapia. No entanto, o HU após a quimioterapia foi capaz de explicar os valores mais baixos dos parâmetros hematológicos durante o tratamento. A mudança de composição corporal não apresentou associação com a toxicidade, exceto o aumento do TAIM, que apresentou relação com plaquetopenia.

A população do estudo refletiu o que mostra a literatura e a epidemiologia dos linfomas em pediatria. Os LH são mais comuns na população pediátrica que os LNH, principalmente em adolescentes. O estudo corroborou com esse dado mostrando que apenas na faixa etária de 6 a 9 anos não houve predominância do LH. Além disso, o LNH de Burkitt foi mais frequente na faixa etária de 6 a 9 anos, o que também reflete os dados da literatura, já que os linfomas de Burkitt são mais comuns em crianças entre 4 e 7 anos de idade (MCCARTEN et al., 2019; WEITZMAN; SURYANARAYAN; WEINSTEIN, 2002; WIERNIKOWSKI; BERNHARDT, 2020).

Ao correlacionar valores de avaliação nutricional e índices antropométricos com parâmetros de composição corporal, os estudos não apresentam nenhum consenso, o que indica que IMC e IMC/I, bem como a área de superfície corporal utilizada para cálculo de quimioterapia, não refletem a composição corporal. O presente estudo fortalece essa ideia ao apresentar correlação forte do peso e do IMC com AME e com TAS ao mesmo tempo. Além disso, a não correlação do HU com o IMC e sua correlação moderada com o peso em uma das faixas etárias, indicam que essas medidas também não refletem a qualidade muscular. Isso explica como o uso da superfície corporal para o cálculo da quimioterapia pode influenciar a toxicidade do tratamento, influenciando no volume de distribuição da droga, como diversos estudos vem mostrando (PRADO et al., 2008, 2007, 2009).

Ritz et al. (2021a) realizaram um estudo em que foi utilizada a AMP para classificar crianças em sarcopênicas e não-sarcopênicas, através do cálculo de z-score. Os autores correlacionaram os valores de z-score de AMP com os de z-score de peso para idade, estatura para idade e IMC para idade, e não encontraram nenhuma correlação desses parâmetros com a AMP, diferente do que foi observado no estudo atual, em que o AMP apresentou correlação moderada com o IMC e forte com o peso corporal na população em geral.

Além disso, no presente estudo, a frequência de pacientes com sarcopenia foi 17,50%, menor que de pacientes sem sarcopenia no início do tratamento, diferente do estudo de Ritz et al. (2021a), que obteve uma frequência de 52% dos pacientes com sarcopenia antes da cirurgia. No entanto, o estudo de Ritz et al. (2021a) foi realizado com pacientes com idades de 1 a 10 anos, e com diagnóstico de hepatoblastoma. O diferente diagnóstico, e a faixa etária que não inclui os adolescentes, pode explicar a divergência nos resultados comparado com o presente estudo.

Em um outro estudo, Ritz et al. (2021b) também correlacionaram a AMP com os índices antropométricos de peso para idade e IMC para idade em crianças e adolescentes de 1 a 15 anos. Os autores encontraram uma correlação moderada com peso para idade, e fraca com o IMC para idade. Assim como no estudo anterior, os resultados foram divergentes com relação a força de correlação com os parâmetros de estado nutricional e com relação a frequência de pacientes com sarcopenia. Mais uma vez, as diferenças de resultados podem ser explicadas pela população diferente em diagnóstico e faixa etária do estudo atual.

Wadhwa et al. (2022), em um estudo que avaliou a associação da composição corporal com a toxicidade em crianças com linfoma e rhabdomyosarcoma, observaram uma correlação fraca da AME e do IMME com o percentil do IMC e com a área de superfície corporal, e uma correlação moderada do tecido adiposo total ajustado pela estatura com o percentil de IMC e com a área de superfície corporal.

As mudanças de composição corporal foram evidenciadas através de um aumento da AME e da AMP do início da quimioterapia ao final, o que é diferente do que a literatura tem mostrado, principalmente devido as diferenças entre as populações e tipos de tumores estudados. Em um estudo que avalia as alterações de músculo esquelético e de gordura corporal durante a primeira fase de tratamento de pacientes pediátricos com tumores sólidos (JOFFE et al., 2021), foi observada uma redução de músculo esquelético, principalmente em crianças com mais de 12 anos.

Romano et al.(2022) comparou os dados de composição corporal ao diagnóstico e após 12 meses de tratamento de pacientes pediátricos com sarcomas ósseos e de tecidos moles, porém os autores utilizaram apenas a AMP e o z-score de AMP para essa análise, classificando os pacientes em sarcopenia e não-sarcopenia. Também foi observada uma redução do z-score da AMP, porém não da AMP, durante o período, diferente do estudo atual em que foi observado um aumento da AMP, porém sem aumento do seu z-score.

Nakamura et al. (2021) avaliaram as alterações de músculo esquelético durante a quimioterapia em crianças com neuroblastoma de alto risco. Os autores usaram o parâmetro de IMP, calculado a partir da razão entre a AMP em  $\text{cm}^2$  e a área de superfície corporal em  $\text{m}^2$ , para avaliação do músculo esquelético em 4 momentos: ao diagnóstico, após o primeiro ciclo da terapia de indução, após o terceiro ciclo da terapia de indução, e ao final da terapia de indução. Os autores observaram uma redução do IMP entre os momentos 1 e 2, e 1 e 4. Porém, um terço dos pacientes apresentou recuperação do IMP, após o primeiro ciclo. Esse resultado se aproxima do resultado encontrado nesse estudo.

Tram et al. (2022) compararam, em um estudo com crianças, adolescentes e adultos jovens com linfoma, os dados das imagens de TC de dois momentos: antes da quimioterapia e no primeiro acompanhamento (de 4 a 20 semanas após o início do tratamento), em que é realizada uma nova TC. Os resultados mostraram que houve uma redução do músculo esquelético, e um aumento do TAS e do TAV, do primeiro para o segundo momento. O aumento dos parâmetros de gordura corporal corroboram com os resultados do estudo atual, porém, mais uma vez, divergiram quanto a alteração do músculo esquelético, que apresentaram um aumento da primeira para a segunda avaliação no presente estudo.

Apesar de também ter sido encontrado aumento nos parâmetros de gordura corporal, o aumento da AME e AMP foi um achado diferente da literatura. Algumas hipóteses podem ser levantadas, principalmente no caso do LH, onde o tratamento foi exclusivamente quimioterápico, sem associação com radioterapia no momento avaliado, e realizado de forma ambulatorial. Além disso, uma boa parte da amostra passou pelo tratamento quimioterápico durante o período da pandemia, em que se evitava períodos prolongados de internação. Dessa forma, muitos pacientes trataram a nível ambulatorial, ou ficaram internados por períodos muito curtos. Isso permite que as crianças e adolescentes mantenham o mais próximo possível da sua rotina, sua mobilidade e tenham uma aceitação alimentar melhor.

Outra hipótese é a de que o tratamento não afetou o crescimento, visto que ocorreu aumento da estatura na população geral e na faixa etária de 10 a 14 anos. A AME e a AMP aumentaram na população geral e na faixa etária de 6 a 9 anos, enquanto a AME também

aumentou na população de 10 a 14 anos. Nos adolescentes com mais de 15 anos, houve aumento de gordura corporal, mas não houve crescimento, e não houve ganho de músculo esquelético.

Oguz et al. (2006) avaliaram os efeitos do tratamento quimioterápico de LNH no crescimento de pacientes de 6 a 20 anos. Eles observaram um retardo no crescimento dos pacientes, com recuperação da velocidade de crescimento no segundo ano após o final da quimioterapia para os pacientes que realizaram o protocolo BFM 90. A partir desses dados, pode-se inferir que pode haver incremento de estatura, porém a velocidade desse crescimento pode ser retardada pelo tratamento.

De acordo com nossos achados, considerando as associações com a toxicidade, o HU antes da quimioterapia foi o parâmetro que mais se associou às toxicidades, e o HU após a quimioterapia foi capaz de explicar os valores mais baixos dos parâmetros hematológicos. Isso corrobora com o estudo realizado por Wadhwa et al. (2022), que avaliou essa associação da composição corporal com a toxicidade do tratamento quimioterápico em crianças com linfoma e rabdomiossarcoma. Os autores observaram que maiores valores de HU ao diagnóstico se associaram a menores chances de se apresentar toxicidade hematológica grau 4 ou maior, mesmo no primeiro ciclo de quimioterapia. Os autores também não encontraram associação da massa muscular (IMME) com as toxicidades, nem dos parâmetros de gordura corporal.

Os estudos que avaliam o impacto da composição corporal antes do tratamento e da sua alteração sobre as toxicidades da quimioterapia em crianças e adolescentes são muito escassos. Alguns autores estudaram o impacto da composição corporal na sobrevida geral e livre de doença, bem como nos desfechos pós-operatórios, e usaram a AMP total e o z-score obtido através da calculadora de Lurz et al. (2020) para definir sarcopenia para crianças e adolescentes com câncer.

Como Romano et al. (2022), que avaliou o impacto da sarcopenia ao diagnóstico na sobrevida e prognóstico de pacientes pediátricos com sarcomas ósseos e de tecidos moles. Também incluíram na análise o número de episódios de neutropenia febril que necessitavam de internação hospitalar. Eles não encontraram associação da sarcopenia, em qualquer um dos seus graus, com sobrevida global ou com a toxicidade de neutropenia febril. O estudo atual também não encontrou nenhuma associação da sarcopenia com toxicidades e não fez avaliação da sobrevida.

Ritz et al. (2021a, 2021b) também observaram a associação da sarcopenia definida através do z-score da AMP com a sobrevida, discriminada em: remissão completa, sobrevida com a doença, progressão de doença e óbito pela doença; além dos desfechos pós-operatórios e recidiva. Os estudos foram realizados com crianças com neuroblastoma e com hepatoblastoma

de alto risco que passaram pela cirurgia. Dentre os resultados, foi encontrada uma relação entre sarcopenia e a recidiva da doença nos pacientes com hepatoblastoma, e uma especificidade e sensibilidade da sarcopenia em prever sobrevida em 5 anos nos pacientes com neuroblastoma. Além disso, dentre as crianças com neuroblastoma, as que tiveram remissão completa tinham significativamente maiores valores de z-score de AMP, comparadas com as crianças que viveram com a doença e com as que morreram pela doença.

É importante destacar que Ritz et al. (2021a, 2021b) e Romano et al. (2022) utilizaram pontos de corte diferentes para classificar sarcopenia. O primeiro considerou com sarcopenia as crianças com z-score de AMP menor que -2, e o segundo estratificou a sarcopenia em gravidades: abaixo de -1 e maior ou igual a -2, sarcopenia leve; abaixo de -2 e maior ou igual a -3, sarcopenia moderada; e abaixo de -3, sarcopenia grave.

Como dito anteriormente, a falta de consenso para o diagnóstico de sarcopenia em crianças e adolescentes é o principal motivo para os diferentes achados em relação a toxicidade do tratamento. As anormalidades musculares, seja redução da qualidade ou da quantidade muscular devem ser analisadas separadamente, antes de um diagnóstico de “sarcopenia”. Na população estudada, com maior frequência de pacientes eutróficos no início do tratamento, a qualidade ou radiodensidade muscular antes e após a quimioterapia foi o parâmetro com maior potencialidade de explicar as toxicidades encontradas. Nesse sentido, esse resultado pode ser considerado inovador e esse é o principal ponto forte do presente estudo.

O estudo também apresenta limitações como o tamanho da amostra, a coleta de dados em prontuário, que está sujeita a possíveis omissões nos registros, o não acompanhamento prospectivo dos pacientes, o que impede a observação de cada toxicidade no momento em que ocorrem e seus graus, além de terem sido realizadas apenas duas observações, uma no início e outra no final da quimioterapia. Isso prejudica a análise, pois não há como saber as variações durante o período da quimioterapia, apenas os extremos, como o paciente iniciou o tratamento e como finalizou o tratamento. Apesar disso, o estudo sobre composição corporal em crianças e adolescentes com câncer e sua influência na quimioterapia é muito novo, havendo poucos estudos para comparação, e metodologias muito diferentes em cada um deles.

## CONCLUSÕES

As crianças e adolescentes com linfoma apresentaram maior frequência de eutrofia no momento do diagnóstico e após o tratamento apresentaram aumento de estatura, AME, AMP, TAS, TAV, TAIM, porém apresentaram redução de HU em todas as faixas etárias.

O estado nutricional avaliado pelo IMC mostrou correlação forte e positiva com a massa muscular e com tecido adiposo ao mesmo tempo, porém apenas uma correlação moderada e negativa do HU com peso corporal na menor faixa etária.

Os parâmetros de composição corporal antes do tratamento, principalmente os de maior gordura corporal e de baixa qualidade muscular foram associados com maior toxicidade de neutropenia febril, plaquetopenia, mucosite e infecções não respiratórias, e com maiores graus de toxicidade de leucócitos e linfócitos.

Considerando as associações com a toxicidade, o baixo HU após a quimioterapia foi capaz de explicar os valores mais baixos dos parâmetros hematológicos de hemoglobina, plaqueta, leucócitos e neutrófilos.

No entanto, como esse tema ainda é muito recente para a população pediátrica, e não há nenhum consenso sobre o tema, mais estudos devem ser realizados, seguindo metodologias semelhantes as que já foram propostas para que se obtenham respostas mais consistentes nessa população

## REFERÊNCIAS

- AMINI, B. et al. Approaches to Assessment of Muscle Mass and Myosteatorsis on Computed Tomography: A Systematic Review. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 74, n. 10, p. 1671–1678, set. 2019.
- BAZZOCCHI, A. et al. The Role of Ultrasonography in the Evaluation of Abdominal Fat: Analysis of Technical and Methodological Issues. **Academic Radiology**, v. 20, n. 10, p. 1278–1285, 1 out. 2013.
- BAZZOCCHI, A. et al. Ultrasound: Which role in body composition? **European Journal of Radiology**, v. 85, n. 8, p. 1469–1480, 1 ago. 2016.
- BEHLING, E. B. et al. NUTRITIONAL STATUS IN CHILDREN WITH CANCER: COMPARISON OF DEUTERIUM OXIDE DILUTION WITH BIOELECTRIC IMPEDANCE ANALYSIS AND ANTHROPOMETRY. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 39, p. e2019209, 3 ago. 2020.
- BOUTIN, R. D. et al. Sarcopenia: Current Concepts and Imaging Implications. **American Journal of Roentgenology**, v. 205, n. 3, p. W255–W266, set. 2015.
- BUĞDAYCI, O.; EKER, N. The impact of sarcopenia and sarcopenic obesity on survival in children with Ewing sarcoma and osteosarcoma. **Pediatric Radiology**, v. 53, n. 5, p. 854–861, 5 jan. 2023.
- BUKOWINSKI, A. J. et al. Toxicity of Cancer Therapy in Adolescents and Young Adults (AYAs). **Seminars in Oncology Nursing**, v. 31, n. 3, p. 216–226, ago. 2015.
- CAAN, B. J. et al. Association of Muscle and Adiposity Measured by Computed Tomography With Survival in Patients With Nonmetastatic Breast Cancer. **JAMA Oncology**, v. 4, n. 6, p. 798, 1 jun. 2018.
- CABRERA-REGO, J. O. et al. Epicardial Fat Thickness Correlates With Carotid Intima-Media Thickness, Arterial Stiffness, and Cardiac Geometry in Children and Adolescents. **Pediatric Cardiology**, v. 35, n. 3, p. 450–456, 1 mar. 2014.
- CAIRO, M. S. et al. Long-term follow-up of short intensive multiagent chemotherapy without high-dose methotrexate (‘Orange’) in children with advanced non-lymphoblastic non-Hodgkin’s lymphoma: a Children’s Cancer Group Report. **Leukemia**, v. 16, n. 4, p. 594–600, abr. 2002.
- CAO, Q. et al. Computed Tomography-Assessed Sarcopenia Indexes Predict Major Complications following Surgery for Hepatopancreatobiliary Malignancy: A Meta-Analysis. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 74, n. 1, p. 24–34, 2019.
- CRUZ-JENTOFT, A. J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. **Age and Ageing**, v. 48, n. 1, p. 16–31, jan. 2019.

CUNHA, K. C. C. M. S. Fatores prognósticos em crianças e adolescentes portadores de Linfoma Não-Hodgkin. 28 set. 2009.

DEFFENBACHER, K. E. et al. Molecular distinctions between pediatric and adult mature B-cell non-Hodgkin lymphomas identified through genomic profiling. **Blood**, v. 119, n. 16, p. 3757–3766, 19 abr. 2012.

DIAKATOU, V.; VASSILAKOU, T. Nutritional Status of Pediatric Cancer Patients at Diagnosis and Correlations with Treatment, Clinical Outcome and the Long-Term Growth and Health of Survivors. **Children**, v. 7, n. 11, p. 218, 7 nov. 2020.

FERRO, Y. et al. Therapeutic Fasting in Reducing Chemotherapy Side Effects in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Nutrients**, v. 15, n. 12, p. 2666, 8 jun. 2023.

FERRY, J. A. Burkitt's lymphoma: clinicopathologic features and differential diagnosis. **The Oncologist**, v. 11, n. 4, p. 375–383, abr. 2006.

FREED, J.; KELLY, K. M. Current Approaches to the Management of Pediatric Hodgkin Lymphoma: **Pediatric Drugs**, v. 12, n. 2, p. 85–98, abr. 2010.

GUNAWAN, S. et al. Parents' and Health-Care Providers' Perspectives on Side-Effects of Childhood Cancer Treatment in Indonesia. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 15, n. 8, p. 3593–3599, 30 abr. 2014.

HARBAUGH, C. M. et al. Personalized medicine: Enhancing our understanding of pediatric growth with analytic morphomics. **Journal of Pediatric Surgery**, v. 52, n. 5, p. 837–842, 1 maio 2017.

HASENCLEVER, D. The disappearance of prognostic factors in Hodgkin's disease. **Annals of Oncology**, v. 13, p. 75–78, abr. 2002.

HEYMSFIELD, S. et al. Appendicular skeletal muscle mass: measurement by dual-photon absorptiometry. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 52, n. 2, p. 214–218, ago. 1990.

IJIMA, M. et al. Changes in body mass index, weight, and height in children with acute myeloid leukemia and the associations with outcome. **Blood Advances**, v. 6, n. 9, p. 2824–2834, 10 maio 2022.

IJIMA, I. et al. Body composition of patients with neuroblastoma using computed tomography. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 68, n. 12, dez. 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Incidência, Mortalidade e Morbidade Hospitalar por Câncer em Crianças, Adolescentes e Adultos Jovens no Brasil: Informações dos Registros de Câncer e do Sistema de Mortalidade. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 64, n. 3, p. 439–440, 15 fev. 2019.

JERÓNIMO, M. et al. Hodgkin's Lymphoma and Autoimmunity: Is There a Relationship? **Acta Médica Portuguesa**, v. 28, n. 6, p. 749–753, 11 set. 2015.

JOFFE, L. et al. Nutritional status and clinical outcomes in pediatric patients with solid tumors : A systematic review of the literature. **Seminars in Oncology**, v. 46, n. 1, p. 48–56, 2018.

JOFFE, L. et al. Body Composition in Pediatric Solid Tumors: State of the Science and Future Directions. **JNCI Monographs**, v. 2019, n. 54, p. 144–148, 1 set. 2019.

JOFFE, L. et al. Skeletal muscle and adipose tissue changes in the first phase of treatment of pediatric solid tumors. **Cancer Medicine**, v. 10, n. 1, p. 15–22, jan. 2021.

KAWAKUBO, N. et al. The Influence of Sarcopenia on High-Risk Neuroblastoma. **Journal of Surgical Research**, v. 236, p. 101–105, abr. 2019.

KRISTINSSON, S. Y. et al. Autoimmunity and risk for Hodgkin's lymphoma by subtype. **Haematologica**, v. 94, n. 10, p. 1468–1469, 1 out. 2009.

LANDGREN, O. et al. Autoimmunity and Susceptibility to Hodgkin Lymphoma: A Population-Based Case–Control Study in Scandinavia. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 98, n. 18, p. 1321–1330, 20 set. 2006.

LIVSHITS, Z.; RAO, R. B.; SMITH, S. W. An Approach to Chemotherapy-Associated Toxicity. **Emergency Medicine Clinics of North America**, v. 32, n. 1, p. 167–203, fev. 2014.

LURZ, E. et al. Paediatric reference values for total psoas muscle area. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 11, n. 2, p. 405–414, abr. 2020.

MARRIOTT, C. J. C. et al. Body composition in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia diagnosed in childhood and adolescence: A focus on sarcopenic obesity: Sarcopenic Obesity in ALL Survivors. **Cancer**, v. 124, n. 6, p. 1225–1231, 15 mar. 2018.

MAUZ-KÖRHOLZ, C. et al. Response-adapted omission of radiotherapy and comparison of consolidation chemotherapy in children and adolescents with intermediate-stage and advanced-stage classical Hodgkin lymphoma (EuroNet-PHL-C1): a titration study with an open-label, embedded, multinational, non-inferiority, randomised controlled trial. **The Lancet Oncology**, v. 23, n. 1, p. 125–137, jan. 2022.

MCCARTEN, K. M. et al. Imaging for diagnosis, staging and response assessment of Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphoma. **Pediatric Radiology**, v. 49, n. 11, p. 1545–1564, out. 2019.

MOOK-KANAMORI, D. O. et al. Abdominal Fat in Children Measured by Ultrasound and Computed Tomography. **Ultrasound in Medicine and Biology**, v. 35, n. 12, p. 9, 2009.

MOURTZAKIS, M. et al. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v. 33, n. 5, p. 997–1006, out. 2008.

NAKAMURA, N. et al. Muscle mass change during chemotherapy in children with high-risk neuroblastoma: a retrospective case series of 24 patients. **European Journal of Pediatrics**, v. 180, n. 11, p. 3265–3271, nov. 2021.

NARICI, M.; FRANCHI, M.; MAGANARIS, C. Muscle structural assembly and functional consequences. **Journal of Experimental Biology**, v. 219, n. 2, p. 276–284, 1 jan. 2016.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. CANCER THERAPY EVALUATION PROGRAM CTEP. **Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development** | CTEP. Disponível em: <[https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_60](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_60)>. Acesso em: 7 maio. 2021.

OĞUZ, A. et al. Late effects of treatment on growth in childhood non-Hodgkin's lymphoma. **Leukemia & Lymphoma**, v. 47, n. 7, p. 1283–1289, jan. 2006.

OPANGA, L. et al. Adverse effects of chemotherapy and their management in Pediatric patients with Non-Hodgkin's Lymphoma in Kenya: A descriptive, situation analysis study. **Expert Review of Anticancer Therapy**, v. 19, n. 5, p. 423–430, 4 maio 2019.

ORGEL, E. et al. Impact on Survival and Toxicity by Duration of Weight Extremes During Treatment for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group. **Journal of Clinical Oncology**, v. 32, n. 13, p. 1331–1337, 1 maio 2014.

ORGEL, E. et al. Limitations of body mass index to assess body composition due to sarcopenic obesity during leukemia therapy. **Leukemia & lymphoma**, v. 59, n. 1, p. 138–145, jan. 2018.

ORSSO, C. E. et al. Low muscle mass and strength in pediatrics patients: Why should we care? **Clinical Nutrition**, v. 38, n. 5, p. 2002–2015, out. 2019.

PATTE, C. et al. The Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. **Blood**, v. 97, n. 11, p. 3370–3379, 1 jun. 2001.

PATTE, C. et al. Results of the randomized international FAB/LMB96 trial for intermediate risk B-cell non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: it is possible to reduce treatment for the early responding patients. **Blood**, v. 109, n. 7, p. 2773–2780, 1 abr. 2007.

PEARCE, A. et al. Incidence and severity of self-reported chemotherapy side effects in routine care: A prospective cohort study. **PLoS ONE**, v. 12, n. 10, p. e0184360, 10 out. 2017.

PRADO, C. M. et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. **The Lancet Oncology**, v. 9, n. 7, p. 629–635, jul. 2008.

PRADO, C. M. M. et al. Body Composition as an Independent Determinant of 5-Fluorouracil-Based Chemotherapy Toxicity. **Clinical Cancer Research**, v. 13, n. 11, p. 3264–3268, 1 jun. 2007.

PRADO, C. M. M. et al. Sarcopenia as a Determinant of Chemotherapy Toxicity and Time to Tumor Progression in Metastatic Breast Cancer Patients Receiving Capecitabine Treatment. **Clinical Cancer Research**, v. 15, n. 8, p. 2920–2926, 15 abr. 2009.

RAHIMAN, E. A. et al. Outcome and prognostic factors in childhood B non-Hodgkin lymphoma from India: Report by the Indian Pediatric Oncology Group (InPOG-NHL-16-01 study). **Pediatric Hematology and Oncology**, v. 39, n. 5, p. 391–405, ago. 2022.

RAYAR, M. et al. Sarcopenia in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, v. 35, n. 2, p. 98–102, mar. 2013.

RITZ, A. et al. Sarcopenia is a prognostic outcome marker in children with high-risk hepatoblastoma. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 68, n. 5, p. e28862, maio 2021a.

RITZ, A. et al. Total Psoas Muscle Area as a Marker for Sarcopenia Is Related to Outcome in Children With Neuroblastoma. **Frontiers in Surgery**, v. 8, p. 718184, 19 ago. 2021b.

RITZ, A.; LURZ, E.; BERGER, M. Sarcopenia in Children with Solid Organ Tumors: An Instrumental Era. **Cells**, v. 11, n. 8, p. 1278, 9 abr. 2022.

ROMANO, A. et al. Clinical Impact of Nutritional Status and Sarcopenia in Pediatric Patients with Bone and Soft Tissue Sarcomas: A Pilot Retrospective Study (SarcoPed). **Nutrients**, v. 14, n. 2, p. 383, 17 jan. 2022.

RUSSO, S. et al. Factors affecting patient's perception of anticancer treatments side-effects: an observational study. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 13, n. 2, p. 139–150, fev. 2014.

SANTOS, M. DE O. et al. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 69, n. 1, p. e-213700, 6 fev. 2023.

SCHELLONG, G. et al. Breast Cancer in Young Women After Treatment for Hodgkin's Disease During Childhood or Adolescence. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 111, n. 1–2, p. 3–9, jan. 2014.

SCHOBBER, P.; BOER, C.; SCHWARTE, L. A. Correlation Coefficients: Appropriate Use and Interpretation. **Anesthesia & Analgesia**, v. 126, n. 5, p. 1763–1768, maio 2018.

SIMONI, P.; GUGLIELMI, R.; GÓMEZ, M. P. A. Imaging of body composition in children. **Quantitative Imaging in Medicine and Surgery**, v. 10, n. 8, p. 1661–1671, ago. 2020.

SOUZA, M. T. DE. Estudo citogenético clássico e molecular do Linfoma de Burkitt/LLA-L3 da infância e adolescência. 2012.

SPREAFICO, F. et al. Intensive, Very Short-Term Chemotherapy for Advanced Burkitt's Lymphoma in Children. **Journal of Clinical Oncology**, 21 set. 2016.

ST. JUDE CHILDREN'S RESEARCH HOSPITAL. **Linfoma Hodgkin em crianças e adolescentes.** Disponível em: <<https://together.stjude.org/pt-br/sobre-o-cancer-pediátrico/tipos/linfoma/linfoma-hodgkin.html>>. Acesso em: 28 ago. 2023.

SUZUKI, D. et al. Sarcopenia after induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: its clinical significance. **International Journal of Hematology**, v. 107, n. 4, p. 486–489, abr. 2018.

TICINESI, A. et al. Muscle Ultrasound and Sarcopenia in Older Individuals: A Clinical Perspective. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 18, n. 4, p. 290–300, 1 abr. 2017.

TOSTES, N. F.; DA CUNHA ANTUNES SARAIVA, D.; MARTUCCI, R. B. Association between nutritional status and muscle strength in pediatric cancer patients. **Clinical Nutrition ESPEN**, v. 43, p. 436–441, jun. 2021.

TRAM, N. K. et al. Quantification of chemotherapy-induced changes in body composition in pediatric, adolescent, and young adult lymphoma using standard of care CT imaging. **European Radiology**, v. 32, n. 10, p. 7270–7277, 10 ago. 2022.

VAN NIMWEGEN, F. A. et al. Risk of heart failure in survivors of Hodgkin lymphoma: effects of cardiac exposure to radiation and anthracyclines. **Blood**, v. 129, n. 16, p. 2257–2265, 20 abr. 2017.

VAN VUGT, J. L. A. et al. Systematic Review and Meta-Analysis of the Impact of Computed Tomography–Assessed Skeletal Muscle Mass on Outcome in Patients Awaiting or Undergoing Liver Transplantation. **American Journal of Transplantation**, v. 16, n. 8, p. 2277–2292, ago. 2016.

WADHWA, A. et al. Association between body composition and chemotherapy-related toxicity in children with lymphoma and rhabdomyosarcoma. **Cancer**, v. 128, n. 6, p. 1302–1311, 2022.

WALTER-KROKER, A. et al. A practical guide to bioelectrical impedance analysis using the example of chronic obstructive pulmonary disease. **Nutrition Journal**, v. 10, p. 35, 21 abr. 2011.

WEBBER, C. et al. The Prediction of Lean Body Mass and Fat Mass From Arm Anthropometry at Diagnosis in Children With Cancer. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, v. 35, n. 7, p. 530, out. 2013.

WEBER, D. R.; LEONARD, M. B.; ZEMEL, B. S. Body Composition Analysis in the Pediatric Population. p. 19, 2014.

WEITZMAN, S.; SURYANARAYAN, K.; WEINSTEIN, H. J. Pediatric non-hodgkin's lymphoma: Clinical and biologic prognostic factors and risk allocation. **Current Oncology Reports**, v. 4, n. 2, p. 107–113, abr. 2002.

WIERNIKOWSKI, J. T.; BERNHARDT, M. B. Review of nutritional status, body composition, and effects of antineoplastic drug disposition. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 67, n. S3, p. e28207, 2020.

YILMAZ, M. et al. The effect of malnutrition on mortality in hospitalized patients with hematologic malignancy. **Supportive Care in Cancer**, v. 28, n. 3, p. 1441–1448, mar. 2020.

YIP, C. et al. Imaging body composition in cancer patients: visceral obesity, sarcopenia and sarcopenic obesity may impact on clinical outcome. **Insights into Imaging**, v. 6, n. 4, p. 489–497, ago. 2015.